

# Cardiologia Hungarica

**Alapította/Founded by:** *Ghyczy Kálmán dr.*  
**Felelős szerkesztő/Editor in Chief:** *Varga Albert prof. dr.*  
**Szerkesztőségi titkár/Editor secretary:** *Ágoston Gergely dr.*  
**Szerkesztőség címe:** Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Intézet  
6720 Szeged, Tisza Lajos körút 109. Telefon: (06-62) 545-553  
Fax: (06-62) 342-331, E-mail: agoston.gergely@med.u-szeged.hu

## Szerkesztőbizottság/Editorial board

*Aradi Dániel dr.* (SE, VSZÉK, Budapest),  
*Barta Judit dr.* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Babik Barna dr.* (SZTEgyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged)  
*Benczúr Béla dr.* (Hetényi Géza Kórház, Szolnok),  
*Benedek Teodóra prof. dr.* (Marosvásárhely, Románia),  
*Clemens Marcell dr.* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Csanádi Zoltán prof. dr.* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Csuriga István prof. dr.* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Dézsai Csaba prof. dr.* (Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr),  
*Édes István prof. dr.* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Faludi Réka dr.* (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs),  
*Ferdinandy Péter prof. dr.* (SE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest),  
*Forster Tamás prof. dr.* (SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged),  
*Gellér László dr.* (SE, VSZÉK, Budapest),  
*Habon Tamás dr.* (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs),  
*Jambrik Zoltán dr.* (Pándy Kálmán Kórház, Gyula),  
*Kancz Sándor dr.* (Gottsegen György, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest),  
*Kerkovits András dr.* (Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Budapest),  
*Kiss Róbert Gábor prof. dr.* (ÁEK-Honvédkórház, Budapest),  
*Komócsi András dr.* (PTE ÁOK, Szívgyógyászati Klinika, Pécs),  
*Kőszegi Zsolt dr.* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Kutyifa Valentina dr.* (University of Rochester, USA),  
*Lupkócs Géza dr.* (Zala Megyei Szt. Rafael Kórház, Zalaegerszeg),  
*Maurovich-Horvat Pál dr.* (SE-VSZÉK, Budapest),  
*Merkely Béla prof. dr.* (SE-VSZÉK, Budapest),  
*Müller Gábor dr.* (Markhot Ferenc Oktatókórház, Eger),  
*Nagy Lajos prof. dr.* (Markusovszky Oktatókórház, Szombathely),  
*Pálinkás Attila dr.* (Csongrád Megyei Ellátó Központ, Hódmezővásárhely),  
*Pap Róbert dr.* (SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged),  
*Papp Zoltán prof. dr.* (DE Klinikai Központ, Debrecen),  
*Radovits Tamás dr.* (SE-VSZÉK, Budapest),  
*Ruzsa Zoltán dr.* (Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét),  
*Anasztazija Stojšić-Milosavljević prof. dr.* (Újvidék, Szerbia),  
*Szili-Török Tamás dr.* (Rotterdam, Hollandia),  
*Tomcsányi János prof. dr.* (Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest),  
*Tóth Kálmán prof. dr.* (PTE, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs),  
*Vágó Hajnalka dr.* (SE-VSZÉK, Budapest),  
*Varró András prof. dr.* (SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Szeged),  
*Vértes András dr.* (Szt. István Kórház, Budapest),  
*Zima Endre dr.* (SE-VSZÉK, Budapest)

## Nemzetközi tanácsadó testület/ International Advisory Board

*Benedek Imre* (Marosvásárhely, Románia), *Eugenio Picano* (Pisa, Olaszország), *George J. Klein* (London, Kanada),  
*László Littmann* (Charlotte, USA), *Miklós Rohla* (Krems, Austria),  
*Paul Dorian* (Toronto, Kanada)

# A Magyar Kardiológusok Társasága Elnöksége/Presidium of the Hungarian Society of Cardiology

**Elnök/President:** *Tóth Kálmán prof. dr.*  
**Örökös Tiszteletbeli elnök/Honorary Life President:**  
*Papp Gyula prof. dr.*  
**Leendő elnök/President Elect:** *Csanádi Zoltán prof. dr.*  
**Előző elnök/Past President:** *Kiss Róbert Gábor prof. dr.*  
**Főtítkár/General Secretary:** *Becker Dávid dr.*  
**Alelnökök/Vice Presidents:** *Sepp Róbert dr.* (belügyi),  
*Nyolczas Noémi dr.* (külsügyi)  
**Titkár/Secretary** (Budapest): *Járai Zoltán dr.*  
**Titkár/Secretary** (Vidék/country): *Papp Zoltán prof. dr.*  
**Kincstárnok/Treasurer:** *Gellér László dr.*  
**Jegyző/Notar:** *Kerkovits András dr.*  
**Ellenőr/Controller:** *Zima Endre dr.*  
**MKT Ifjúsági Bizottság elnöke/President of Young  
Committee:** *Nagy-Baló Edina dr.*  
**Határon Túli Magyar Kardiológusok Szekciója:** *Kovács István dr.*  
**Gyermekkardiológiai Szekció elnöke/President of Pediatric  
Cardiology Section:** *Szatmári András prof. dr.*  
**Magyar Szívsebészeti Társaság elnöke/President  
of Hungarian Cardiac Surgery:** *Szabados Sándor prof. dr.*  
**A Cardiologia Hungarica felelős szerkesztője/Editor in Chief:**  
*Varga Albert prof. dr.*  
**Magyar Nemzeti Szívalapítvány/National Heart Foundation:**  
*Forster Tamás prof. dr.*  
*Sághy László dr.* az Aritmia és pacemaker munkacsoport elnöke,  
*Ruzsa Zoltán dr.* az Intervenció kardiológia munkacsoport elnöke,  
*Vértes András dr.* a Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció  
munkacsoport elnöke,  
*Maurovich-Horvat Pál dr.* a Kardiológiai képzőmunkacsoport elnöke,  
*Habon Tamás dr.* a Szívelégtelenség és szívizombetegségek mun-  
kacsoport elnöke

## Tudományos Bizottság/ Scientific Committee:

*Merkely Béla prof. dr.* elnök, *Habon Tamás dr.* alelnök, *Aradi Dániel dr.*, *Becker Dávid dr.* (ex-officio), *Csanádi Zoltán prof. dr.* (ex-officio), *Duray Gábor dr.*, *Édes István Ferenc dr.*, *Komócsi András dr.*, *Maurovich-Horvat Pál dr.*, *Nemes Attila prof. dr.*, *Radovits Tamás dr.*, *Tóth Kálmán prof. dr.* (ex-officio), *Vágó Hajnalka dr.*,

## Kiadja/Publisher

**Kiadja/Publisher:** Rosegger Kft.  
a Promenade Csoport tagja.  
**Lapigazgató/General manager:** *Veress Pálma*  
1125 Budapest, Tusnádi u. 19.  
**Postacím/Post address:** 1535 Budapest, Pf. 804  
**E-mail:** [recepicio@promenade.hu](mailto:recepicio@promenade.hu)  
**Lapmenedzser/Manager:** *Duma Csilla*, [duma.csilla@promenade.hu](mailto:duma.csilla@promenade.hu)  
**Tördelőszerkesztő/Layout editor:** *Kónya Erika*,  
[konya.erika@promenade.hu](mailto:konya.erika@promenade.hu)

**Nyomás/Press:** Pauker Holding Nyomdaipari Kft.  
**Felelős vezető:** *Vértes Gábor*  
**Megjelenés:** kéthavonta, 3000 példányban. Terjesztés:  
a Magyar Kardiológusok Társasága tagjai cimlista alapján,  
az érdeklődő belgyógyászok, ér- és szívsebészek, háziorvosok  
ingyenes regisztrációt követően postai úton megkapják.  
**Előfizetési díj/Individual subscription fee:** 11 130 Ft/év  
Frequency: four regular issues per year. Circulation: 3000.  
Free for members of the Hungarian Society of Cardiology,  
and after free registration for interested Hungarian internists,  
cardiac surgeons, general practitioners.

**A szerkesztőség és a kiadó csak a számozott oldalak tartalmá-  
ért vállal felelősséget./Editorial and Publishing office bear the  
responsibility of the contents only of the numbered pages.**

©2017 Rosegger Kft. Minden jog fenntartva. All rights reserved.  
HU ISSN 0133-5596



# Az ESC/EACTS 2016. évi, a pitvarfibrilláció ellátására vonatkozó ajánlása

**Készítette az Európai Kardiológus Társaság (ESC) pitvarfibrilláció kezeléséért felelős munkacsoportja az Európai Szívritmus Társaság (EHRA) külön hozzájárulásával és az Európai Stroke Szervezet (ESO) támogatásával**

**Szerzők/A munkacsoport tagjai:** Paulus Kirchhof<sup>1</sup> (elnök) (Egyesült Királyság/Németország), Stefano Benussi<sup>1</sup> (társelnök) (Svájc), Dipak Kotecha (Egyesült Királyság), Anders Ahlsson<sup>1</sup> (Svédország), Dan Atar (Norvégia), Barbara Casadei (Egyesült Királyság), Manuel Castella<sup>1</sup> (Spanyolország), Hans-Christoph Diener<sup>2</sup> (Németország), Hein Heidbuchel (Belgium), Jeroen Hendriks (Hollandia), Gerhard Hindricks (Németország), Antonis S. Manolis (Görögország), Jonas Oldgren (Svédország), Bogdan Alexandru Popescu (Románia), Ulrich Schotten (Hollandia), Bart Van Putte<sup>1</sup> (Hollandia), and Panagiotis Vardas (Görögország)

**Szakmai bírálók:** Stefan Agewall (CPG, kordinátor) (Norvégia), John Camm (CPG, kordinátor) (Egyesült Királyság), Gonzalo Baron Esquivias (Spanyolország), Werner Budts (Belgium), Scipione Carerj (Olaszország), Filip Casselman (Belgium), Antonio Coca (Spanyolország), Raffaele De Caterina (Olaszország), Spiridon Deftereos (Görögország), Dobromir Dobrev (Németország), Jose<sup>1</sup> M. Ferro (Portugália), Gerasimos Filippatos (Görögország), Donna Fitzsimons (Egyesült Királyság)

**\*Felelős szerzők:**

Paulus Kirchhof, Birmingham Egyetem, Kardiiovaszkuláris Kutató Intézet, Egyesült Királyság, B15 2TT Birmingham, Wolfson Drive, SWBH NHS trust, UHB NHS trust, IBR, 136. szoba  
Tel.: +44 121 4147042, E-mail: p.kirchhof@bham.ac.uk; Stefano Benussi, Kardiiovaszkuláris Sebészeti Osztály, Zürichi Egyetemi Kórház, Svájc, 8091 Zürich, Rämistrasse 100, Tel.: +41(0)788933835, E-mail: stefano.benussi@usz.ch.

<sup>1</sup>**Európai Szív-Mellkassebészeti Társaság (European Association for Cardio-Thoracic Surgery, EACTS)**

<sup>2</sup>**Európai Stroke Társaság (ESO)**

**A gyakorlatra vonatkozó irányelvekért felelős ESC Bizottság (CPG) és a Nemzeti Kardiológiai Társaságok Bírálójának névsora megtalálható a Függelékben.**

**ESC szervezetek, amelyek részt vettek az útmutató szerkesztésében:**

**Társaságok:** Kardiiovaszkuláris Prevenációs és Rehabilitációs Társaság (EACPR), Európai Kardiiovaszkuláris Képző Társaság (EACVI), Európai Aritmológiai Társaság (EHRA), Szívelégtelenség Társaság (HFA).

**Tanácsadó testületek:** Kardiiovaszkuláris Ápolók és Egészségügyi Szakdolgozók Testülete, Kardiológiai Gyakorlati Alkalmazás Testülete, Kardiiovaszkuláris Alapellátási Testület, Hipertónia Társaság.

**Munkacsoportok:** Celluláris Szívelektrofiziológia Munkacsoport, Kardiiovaszkuláris Farmakoterápiás Munkacsoport, Felnttkori Congenitalis Szívbetegségek Munkacsoport, Thrombosis Munkacsoport, Billentyűbetegségek Munkacsoport.

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) itt közzétett Útmutója kizárólag személyes és oktatási felhasználásra készült. Kereskedelmi célú felhasználása nem engedélyezett. Az ESC Útmutató bármely részét tilos lefordítani, vagy bármilyen formában sokszorosítani az ESC előzetes engedélye nélkül. Az engedélyezésre irányuló írásos kérelmet az Oxford University Pressnek, a European Heart Journal kiadójának kell benyújtani, amely az ESC nevében jogosult kezelni az erre vonatkozó engedélyeket (journals.permissions@oup.com).

**Jognyilatkozat.** Az ESC Útmutató az Európai Kardiológus Társaság állásfoglalását tükrözi, amely a megírásakor rendelkezésre álló klinikai evidenciák gondos és részletes elemzése alapján került összeállításra. Az ESC nem vállal felelősséget a nemzeti egészségügyi hatóságok által közzétett más hivatalos ajánlásokban vagy irányelvekben foglaltaknak az ESC irányelvekkel ellentétes, azoktól eltérő és/vagy félreérthető tartalmáért, különös tekintettel az egészségügyi források és terápiás stratégiák legjobb felhasználására. Minden egészségügyben dolgozó szakembernek számításba kell vennie és mérlegelnie kell a benne foglaltakat a klinikai gyakorlatban történő döntése meghozatalához, csakúgy, mint a preventív, diagnosztikus vagy terápiás stratégiák kiválasztásánál és alkalmazásánál. Az Útmutató mindazonáltal nem mentesíti az egészségügyi szakembert az egyéni felelősség, a beteggel, szükség esetén a hozzátartozóval vagy gondviselővel történő egyeztetés kötelezettsége alól, az egyes betegekkel kapcsolatos konkrét döntések meghozatalában. Az ESC Útmutató nem mentesíti az egészségügyi szakembereket egy adott helyzetben az illetékes nemzeti egészségügyi hatóságok által kiadott hivatalos legfrissebb ajánlások vagy irányelvek alapos és gondos mérlegelése alól, annak érdekében, hogy minden beteg kezelését tudományosan elfogadott evidenciák alapján végezzék etikai és szakmai kötelezettségüknek megfelelően. Szintén az egészségügyi szakember felelőssége a gyógyszerek és eszközök felírásával és alkalmazásával kapcsolatos előírások és szabályok ismerete, betartása.

© Európai Kardiológus Társaság, 2016. Minden jog fenntartva. Engedélykérelem e-mailen keresztül a következő címen lehetséges: journals.permissions@oup.com.

©Magyar fordítás: Dr. Bányai Emese és dr. Fagyas Miklós, 2017. Minden jog fenntartva.

A magyar nyelvű hivatalos fordítás a Magyar Kardiológusok Társasága és az Európai Kardiológus Társaság megállapodása alapján, a Magyar Kardiológusok Társasága szakmai ellenőrzésével készült. Elnök: Prof. Dr. Tóth Kálmán

Szakmai bírálók: Bulent Gorenek (Törökország), Maxine Guenoun (Franciaország), Stefan H. Hohnloser (Németország), Philippe Kolh (Belgium), Gregory Y. H. Lip (Egyesült Királyság), Athanasios Manolis (Görögország), John McMurray (Egyesült Királyság), Piotr Ponikowski (Lengyelország), Raphael Rosenhek (Ausztria), Frank Ruschitzka (Svájc), Irina Savelieva (Egyesült Királyság), Sanjay Sharma (Egyesült Királyság), Piotr Suwalski (Lengyelország), Juan Luis Tamargo (Spanyolország), Clare J. Taylor (Egyesült Királyság), Isabelle C. Van Gelder (Hollandia), Adriaan A. Voors (Hollandia), Stephan Windecker (Svájc), Jose Luis Zamorano (Spanyolország), és Katja Zeppenfeld (Hollandia)

**Az útmutató összeállításában résztvevő testületek szakértőinek összeférhetlenségi nyilatkozata megtekinthető az ESC honlapján. <http://www.escardio.org/guidelines>.**

**Kulcsszavak:** útmutató, pitvarfibrilláció, alvadásgátlás, K-vitamin-antagonisták, nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok, bal pitvari fülcszárás, frekvenciakontroll, kardioverzió, ritmuskontroll, antiaritmiás szerek, „upstream” terápia, katéterabláció, PF sebészeti kezelése, billentyűplasztika, pulmonalis vénaizolálás, bal pitvari abláció

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	4	járó szívelégtelenség .....	17
1. Előszó .....	6	7.1.2 Pitvarfibrilláció és megőrzött ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség .....	18
2. Bevezető .....	7	7.1.3 Pitvarfibrilláció és közepesen csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség .....	18
3. A pitvarfibrilláció epidemiológiája és hatása a betegekre .....	7	7.1.4 A pitvarfibrilláció megelőzése szívelégtelenségben ....	18
3.1 A pitvarfibrilláció incidenciája és prevalenciája .....	7	7.2 Magas vérnyomás .....	19
3.2 A pitvarfibrilláció morbiditása, mortalitása és hatása az egészségügyi ellátórendszerre .....	8	7.3 Szívbillentyű-betegség .....	19
3.3 Az evidencián alapuló kezelés hatása a várható prognózisra pitvarfibrilláló betegeknél .....	9	7.4 Diabetes mellitus .....	19
3.4 A nemek szerepe .....	9	7.5 Elhízás és fogyás .....	20
4. Az ellátás patofiziológiai és genetikai szempontjai .....	9	7.5.1 Az elhízás, mint kockázati tényező .....	20
4.1 Genetikai hajlam .....	9	7.5.2 Fogyás az elhízott pitvarfibrilláló betegeknél .....	20
4.2 A pitvarfibrilláció kialakulásáért felelős mechanizmusok .....	10	7.5.3 Katéterabláció elhízott betegeknél .....	20
4.2.1 Szerkezeti és ioncsatorna-remodelling a pitvarban .....	10	7.6 Krónikus obstruktív tüdőbetegség, alvási apnoe és egyéb légzőszervi megbetegedések .....	20
4.2.2 A pitvarfibrilláció elektrofiziológiai mechanizmusai .....	12	7.7 Krónikus vesebetegség .....	20
4.2.2.1 A pitvarfibrilláció fokális beindítása és fenntartása .....	12	8. A pitvarfibrilláló betegek integrált ellátása .....	21
4.2.2.2 A „többszörös hullám” hipotézis és a rotorok szerepe a pitvarfibrilláció kialakulásában .....	12	8.1 A pitvarfibrilláció integrált ellátását támogató evidenciák ....	22
5. A pitvarfibrilláció diagnózisa és időbeli felismerése .....	12	8.2 A pitvarfibrilláció integrált ellátásának elemei .....	23
5.1 A tünetekkel járó és a néma pitvarfibrilláció .....	12	8.2.1 A beteg bevonása az ellátásba .....	23
5.2 A néma pitvarfibrilláció szűrése .....	12	8.2.2 Multidiszciplináris teammunka pitvarfibrillációban .....	23
5.2.1 A pitvarfibrilláció elektrokardiográfiás szűrése a lakosság körében .....	12	8.2.3 A nem specialisták szerepe .....	23
5.2.2 A paroxizmális pitvarfibrilláció hosszú távú monitorozása .....	13	8.2.4 A pitvarfibrilláció ellátását segítő technológiák alkalmazása .....	23
5.2.3 Pacemakerrel és beültetett eszközzel rendelkező betegek .....	13	8.3 A pitvarfibrilláció részletes kivizsgálásának elemei .....	23
5.2.4 A pitvarfibrilláció észlelése stroke-on átesett betegeknél .....	14	8.3.1 A kivizsgálás menete pitvarfibrillációban .....	23
5.3 A pitvari flutter felismerése az elektrokardiogramon .....	14	8.3.2 Pitvarfibrillációban elvégzendő kiegészítő vizsgálatok	24
6. A pitvarfibrilláció osztályozása .....	14	8.4 Strukturált utánkövetés .....	25
6.1 A pitvarfibrilláció típusai .....	14	8.5 Terápiás célok meghatározása pitvarfibrillációban .....	25
6.2 A pitvarfibrilláció típusai a kiváltó okok függvényében .....	15	9. Stroke-prevenció pitvarfibrillációban .....	25
6.3 A tünetek okozta betegségteher pitvarfibrillációban .....	16	9.1 A stroke-kockázat és a vérzéskockázat felmérése .....	26
7. A kockázati tényezők és a társuló kardiovaszkuláris betegségek felismerése és kezelése .....	16	9.1.1 A stroke-kockázat és a szisztémás embolizáció kockázatának felméréseére alkalmas pontrendszerek ...	26
7.1 Szívelégtelenség .....	16	9.1.2 Az 1 vagy magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő férfiak és a 2 vagy magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő nők antikoaguláns kezelése .....	26
7.1.1 Pitvarfibrilláció és csökkent ejekciós frakcióval		9.1.3 A vérzéskockázat felmérése .....	27
		9.2 Stroke-prevenció .....	27
		9.2.1 K-vitamin-antagonisták .....	27

9.2.2 Nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok .....	29	11.2.1.3 Flecainid és propafenon.....	47
9.2.2.1 Apixaban .....	29	11.2.1.4 Kinidin és disopiramid.....	47
9.2.2.2 Dabigatran .....	29	11.2.1.5 Sotalol.....	48
9.2.2.3 Edoxaban .....	29	11.2.1.6 Dofetilid .....	48
9.2.2.4 Rivaroxaban .....	29	11.2.2 A 12 elvezetéses EKG segítségével azonosíthatók a proaritmia-kockázatnak kitett betegek .....	48
9.2.3 Nem K-vitamin-antagonista vagy K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok .....	30	11.2.3 Új antiaritmiás gyógyszerek .....	50
9.2.4 Pitvarfibrilláló krónikus vesebetegek orális antikoagulálása.....	31	11.2.4 Nem antiaritmiás szerek antiaritmiás hatásai .....	51
9.2.5 Pitvarfibrilláló dializált betegek orális antikoagulálása ..	31	11.3 Katéterabláció.....	51
9.2.6 Pitvarfibrilláció transzplantációra váró betegeknél.....	32	11.3.1 Indikációi .....	51
9.2.7 Trombocitaaggregáció-gátló kezelés, mint alternatíva az orális antikoagulánsok helyett .....	32	11.3.2 Technikák és technológiai eszközök .....	52
9.3 Bal pitvari fülcsészárás vagy fülcszeltávolítás.....	32	11.3.3 Hatékonyság és szövődmények.....	52
9.3.1 Fülcsészáró eszközök .....	32	11.3.3.1 A pitvarfibrilláció katéterablációjának eredményei .....	52
9.3.2 Sebészi fülcsészárás vagy fülcszeltávolítás .....	32	11.3.3.2 A pitvarfibrilláció katéterablációjának szövődményei.....	52
9.4 Szekunder stroke-prevenció.....	33	11.3.4 Antikoagulálás: abláció előtt, alatt és után.....	53
9.4.1 Az akut iszkémiás stroke kezelése .....	33	11.3.5 A pitvarfibrilláció ablációs kezelése szívelégtelenségben.....	53
9.4.2 Antikoagulálás transziens iszkémiás attack vagy iszkémiás stroke után.....	34	11.3.6 Katéterabláción átesett betegek utánkövetése.....	53
9.4.3 Antikoagulálás intracranialis vérzés után.....	34	11.4 A pitvarfibrilláció sebészeti kezelése.....	53
9.5 Antikoaguláns kezelés mellett a vérzés kockázatát csökkentő stratégiák.....	34	11.4.1 Kiegészítő sebészeti beavatkozások pitvarfibrillációban .....	53
9.5.1 Kontrollálatlan hipertenzió .....	35	11.4.2 Ritmuskontrollt célzó önálló sebészeti beavatkozás ..	54
9.5.2 Korábbi vérzéses esemény .....	35	11.5 A ritmuskontroll-terápia lehetőségei ablációs sikertelenség esetén.....	55
9.5.3 Labilis INR-érték és a nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok adagolása.....	35	11.6 A pitvarfibrillációs Szív Munkacsoport .....	55
9.5.4 Alkoholfogyasztás.....	36	12. Ritmuskontrollt célzó hibrid terápia .....	56
9.5.5 Elesés és demencia.....	36	12.1 Antiaritmiás szerek és katéterabláció kombinált alkalmazása .....	57
9.5.6 Genetikai vizsgálat .....	36	12.2. Antiaritmiás szerek és pacemaker-kezelés kombinált alkalmazása .....	57
9.5.7 Az orális antikoagulálás-mentes időszakok áthidalása..	36	13. Speciális esetek .....	57
9.6 A vérzéses események ellátása antikoagulált pitvarfibrilláló betegeknél .....	36	13.1 Elesett és idős betegek .....	57
9.6.1 Enyhe, közepes és súlyos fokú vérzés ellátása.....	36	13.2 Örökletes cardiomyopathiák, ioncsatorna-rendellenességek és járulékos kötegek .....	58
9.6.2 A magas vérzési kockázattal rendelkező vagy vérző pitvarfibrilláló betegek orális antikoagulálása .....	37	13.2.1 Wolff–Parkinson–White-szindróma .....	58
9.7 Orális antikoagulánsból és trombocitaaggregáció-gátlóból álló kombinált terápia.....	38	13.2.2 Hypertrophiás cardiomyopathia .....	58
9.7.1 Antitrombotikus terápia akut koronária szindróma és percutan koronária-intervenció után orális antikoagulálást igénylő betegeknél.....	39	13.2.3 Ioncsatorna-rendellenességek és aritmogen jobb kamrai cardiomyopathia .....	59
10. Frekvenciakontroll-terápia pitvarfibrillációban.....	40	13.3 Sportolás és pitvarfibrilláció. ....	59
10.1 Akut frekvenciakontroll.....	40	13.4 Terhesség .....	60
10.2 Hosszú távú gyógyszeres frekvenciakontroll.....	40	13.4.1 Frekvenciakontroll .....	60
10.2.1 Béta-blokkolók .....	40	13.4.2 Ritmuskontroll .....	60
10.2.2 Nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlók ....	42	13.4.3 Antikoagulálás .....	61
10.2.3 Digitális .....	42	13.5 Posztoperatív pitvarfibrilláció .....	61
10.2.4 Amiodaron.....	43	13.5.1 A posztoperatív pitvarfibrilláció megelőzése .....	61
10.3 Frekvencia-célértékek pitvarfibrillációban.....	43	13.5.2 Antikoagulálás .....	62
10.4 Atrioventrikuláris csomó abláció és pacemaker-beültetés...	43	13.5.3 Ritmuskontroll-terápia posztoperatív pitvarfibrillációban .....	62
11. Ritmuskontroll-terápia pitvarfibrillációban .....	43	13.6 Pitvari aritmiák kongenitális szívbetegségben szenvedő felnőtteknél .....	62
11.1 A sinusritmus akut helyreállítása .....	44	13.6.1 A pitvari aritmiák ellátásának általános szempontjai kongenitális szívbetegségben szenvedő felnőtteknél.....	62
11.1.1 A sinusritmus helyreállításához használt antiaritmiás szerek („gyógyszeres kardioverzió”).....	44	13.6.2 Pitvari tachyaritmiák és pitvari szeptumdefektusok....	62
11.1.2 „Pill in the pocket”: a beteg által végzett kardioverzió .....	44	13.6.3 Pitvari aritmiák Fontan-műtét után.....	63
11.1.3 Elektromos kardioverzió.....	46	13.6.4 Pitvari aritmiák a Fallot-tetralógia korrekciós műtete után.....	63
11.1.4 Kardioverzióra váró betegek antikoagulálása.....	46	13.7 A pitvari flutter ellátása .....	63
11.2 Hosszú távú gyógyszeres kezelés antiaritmiás szerekkel ....	46	14. A betegek bevonása a terápiába, a betegedukáció és az önellátás .....	64
11.2.1 Antiaritmiás szerek kiválasztása a hosszú távú gyógyszeres kezeléshez: elsődleges a biztonságosság! .....	47	14.1 Betegközpontú ellátás .....	64
11.2.1.1 Amiodaron .....	47		
11.2.1.2 Dronedaron .....	47		

14.2 Integrált betegedukáció ..... 64  
 14.3 Az önellátás és a közös döntéshozatal. .... 64  
 15. Hiányzó evidenciák ..... 64  
 15.1 Az egészségi állapotot befolyásoló legfontosabb tényezők, amelyek pitvarfibrillációhoz vezethetnek ..... 64  
 15.2 Minden pitvarfibrillációt kezelni kell? ..... 64  
 15.3 Az antikoagulálás szükségessége pitvari magasfrekvenciájú epizódok (AHRE) mellett ..... 64  
 15.4 A stroke-kockázat alakulása egyes betegcsoportoknál .. 65  
 15.5 Antikoagulálás súlyos fokú krónikus veseelégtelenségben ..... 65  
 15.6 Bal pitvari fülcszárás stroke-prevencióként ..... 65  
 15.7 Antikoagulálás pitvarfibrilláló betegeknél vérzéses eseményt vagy stroke-ot követően ..... 65  
 15.8 Antikoagulálás és a halasztott kardioverzió optimális időpontjának meghatározása ..... 65  
 15.9 A stroke és a tranzienis iszkémiás attack közös oka pitvarfibrilláló betegeknél ..... 65  
 15.10 Antikoagulálás biológiai műbillentyű mellett (valamint transzkatéteres aorta-műbillentyű-implantációt követően) és valvuláris szívbetegség speciális formáiban. .... 66  
 15.11 Antikoagulálás „sikeres” katéterabláció után ..... 66  
 15.12 A frekvenciakontrollt célzó gyógyszerek összehasonlítása ..... 66  
 15.13 Katéterabláció perzisztens és tartósan perzisztens pitvarfibrillációban ..... 66  
 15.14 Az ismételt katéterabláció optimális technikája ..... 66  
 15.15 A sinusritmus fenntartására irányuló kombinált terápia... 66  
 15.16 Lehet prognosztikai szempontból előnye a ritmuskontroll-terápiának pitvarfibrilláló betegeknél? ..... 66  
 15.17 Torakoszkópiás beavatkozás „stand-alone” pitvarfibrillációban ..... 66  
 15.18 A bal pitvari fülcszárás sebészeti eltávolítása ..... 67  
 15.19 A pitvarfibrilláció kiegészítő sebészeti megoldása ..... 67  
 16. Az Útmutató szerint követendő és kerülendő eljárások ..... 67  
 17. Rövid összefoglaló javaslatok a pitvarfibrilláló betegek ellátásához ..... 69  
 18. Interneten elérhető kiegészítés ..... 69  
 19. Függelék ..... 69  
 20. Irodalom ..... 70

ARISTOTLE Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation  
 ARNI angiotenzinreceptor neprilisin-gátlás  
 ARTESiA Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation  
 ATRIA AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation  
 AV atrioventrikuláris  
 AXAFA Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy  
 BAFTA Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study  
 BMI testtömegindex  
 b.p.m. ütés/perc  
 CABANA Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial  
 CABG koszorúér-bypass graft  
 CAD koszorúér-betegség  
 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor ≥75 (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem)  
 CHADS2 szívelégtelenség, magasvérnyomás, életkor, diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval)  
 CI konfidencia-intervallum  
 CKD krónikus vesebetegség  
 CPG Gyakorlati Irányelvekért felelős Bizottság  
 CrCl kreatinin-clearance  
 CT komputertomográfia  
 CV kardiovaszkuláris  
 CYP2D6 citokróm-P450 2D6  
 CYP3A4 citokróm-P450 3A4  
 DIG Digitalis Investigation Group  
 EACTS European Association for Cardio-Thoracic Surgery  
 EAST Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial  
 EKG elektrokardiogram/elektrokardiográfia  
 EHRA Európai Szívritmus Társaság (European Heart Rhythm Association)  
 ENGAGE AF-TIMI Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48  
 EORP EURObservational Research Programme  
 ESC Európai Kardiológus Társaság  
 ESO Európai Stroke Szervezet  
 FAST Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment  
 FEV1 erőltetett kilégzési térfogat 1 másodperc alatt  
 FFP friss fagyasztott plazma  
 FXII XII-es faktor  
 GDF-15 növekedési és differenciálódási faktor 15 (growth differentiation factor 15)  
 GFR glomeruláris filtrációs ráta  
 GUCH felnőttkori veleszületett szívbetegség

## Rövidítések és betűszavak

AAD	antiaritmiasz gyógyszerek
ABC	(age, biomarkers, clinical history) életkor, biomarkerek, kórtörténet
ACE	angiotenzin konvertáló enzim
ACS	akut koronária szindróma
PF	pitvarfibrilláció
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFNET	German Competence NETwork on Atrial Fibrillation
AngII	angiotenzin-II
AHRE	pitvari magasfrekvenciájú epizódok (atrial high rate episodes)
APACHE-AF	Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation
ARB	angiotenzinreceptor-blokkoló

HARMONY	A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation	PCI PCC PICOT	percutan koronária-intervenció protrombin komplex koncentrátum Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time
HAS-BLED	magas vérnyomás, rossz vese- vagy májfunkció (1-1 pont), stroke, anamnézisben vérzés vagy arra hajlamosító tényező, ingadozó INR-érték, időskor (>65 év), egyidejűleg drog- és alkoholfogyasztás (1-1 pont)	PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial
HEMORR2HAGES	máj- vagy veseérintettség, alkoholfogyasztás, kórtörténetben malignitás, időskor >75 év, csökkent vérlemezkeszám/működés, újabb vérzés kockázata (korábbi vérzés: 2 pont), magas vérnyomás (nem kezelt), anémia, genetikai tényezők (CYP-2C9 polimorfizmus), fokozott elesési kockázat (beleértve a neuropszichiátriai betegségek okozta kockázatnövekedést is), stroke a kórtörténetben	PROTECT AF  PUFA PVI QoL RACE	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial többszörösen telítetlen zsírsavak pulmonalis vénaizolálás életminőség Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation
HF	szívelégtelenség	RATE-AF	Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation
HFmrEF	szívelégtelenség közepesen csökkent eső ejekciós frakcióval	RCT RE-CIRCUIT	randomizált kontrollált vizsgálat Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to warfarin in pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy
HFpEF	szívelégtelenség megőrzött ejekciós frakcióval	RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
HFrEF	szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval	RF ROCKET-AF	rádiófrekvenciás Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
HR	kockázati arány		
ICD	implantálható kardioverter-defibrillátor		
IHD	iszkiás szívbetegség		
IL-6	interleukin-6		
INR	nemzetközi normalizált ráta	RR	kockázati arány
i.v.	intravénás	rtPA	rekombináns szöveti plazminogén-aktívátor
LA	bal pitvar/bal pitvari		
LAA	bal pitvari fülcse		
LAAOS	Left Atrial Appendage Occlusion Study	SAMe-TT2R2	nem (női nem), életkor (>60 év), kórtörténet (az alábbiak közül kettő: magas vérnyomás, diabétesz, MI, PAD, pangásos szívelégtelenség, korábbi stroke, tüdőbetegség, máj- vagy vesebetegség, gyógyszeres kezelés (interakció pl. amiodaronnal), dohányzás (ha 2 éven belül: kétszeres szorzó), rassz (ha nem kaukázusi rasszhoz tartozó: kétszeres szorzó)
LV	bal kamrai		
LVEF	bal kamrai ejekciós frakció		
L VH	balkamra-hipertrofia		
MANTRA-PAF	Medical ANtiarhythmic Treatment or Radio-frequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation		
MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	SD	standard deviáció
MRA	mineralokortikoidreceptor-antagonista	SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
MRI	mágneses rezonancia képalkotás	SR	sinusritmus
NIHSS	National Institutes of Health stroke súlyossági skála	TF	szöveti faktor
NOAC	nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns	TIA	transziens iszkiás attack
NOAH	Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH)	TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association	TOE	transoesophagealis echokardiográfia
OAC	orális antikoaguláns	TTR	terápiás tartományban töltött idő
OR	esélyhányados	UFH	nem frakcionált heparin
ORBIT	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation	VKA	K-vitamin-antagonista
PAFAC	Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion trial	VT	kamrai tachycardia
PAI-1	plazminogénaktivátor-inhibitor-1	VVI	pacemaker-üzemmód (kamrai ingerlés, kamrai érzékelés, intrinszik aktivitás észlelésekor gátolt válasz)
		WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anti-coagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting
		WPW	Wolff–Parkinson–White-szindróma

## 1. Előszó

Az útmutató feladata összefoglalni és értékelni egy adott betegséggel kapcsolatban az aktuálisan rendelkezésre álló összes evidenciát. Célja, hogy segítse a kezelőorvosokat az adott betegségben szenvedők számára a legmegfelelőbb kezelési mód kiválasztásában, figyelembe véve az adott kezelés eredményességét, valamint az adott betegnél alkalmazott diagnosztikai vagy terápiás eszközök kockázat-haszon arányát. Az útmutató és a benne foglalt ajánlások ugyan a betegellátásban dolgozó egészségügyi szakemberek számára hivatottak elősegíteni a döntéshozatal folyamatát, az adott beteggel kapcsolatos konkrét döntést azonban a felelős egészségügyi szakember(ek)nek kell meghozni a beteggel, szükség esetén a hozzátartozóval vagy gondviselővel történő egyeztetést követően.

Az elmúlt években számos útmutatót készítettek az Európai Kardiológus Társaság (ESC), az Európai Szív-Mellkassebészeti Társaság, valamint más társaságok és szervezetek. Mivel az irányelvek jelentősen befolyásolják a klinikai gyakorlatot, kidolgozásra került egy, az irányelvek megalkotására vonatkozó minőségi kritériumrendszer, amely által a felhasználók számára is átláthatóvá válnak az abban foglalt döntések. Az ESC irányelvek megfogalmazására és kiadására vonatkozó ajánlások az ESC honlapján olvashatók (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/>

Writing-ESC-Guidelines). Az ESC Útmutató az ESC hivatalos állásfoglalását tartalmazza egy adott témával kapcsolatban, amely rendszeresen frissítésre kerül.

A munkacsoport tagjait az ESC választotta ki az Európai Szívritmus Társaság (EHRA), az EACTS és az ESO azon szakemberei közül, akik részt vesznek az adott betegségben szenvedők ellátásában. A témában elismert szakemberek teljes körű áttekintést nyújtanak az adott betegség ellátásával (diagnosztizálásával, kezelésével, megelőzésével és rehabilitációjával) kapcsolatosan közölt eredményekről az ESC Gyakorlati Irányelvekért felelős Bizottsága (CPG) által meghatározott elveket követve az EACTS és az ESO jóváhagyásával. Kritikusan értékelik a diagnosztikai és terápiás eljárásokat, valamint ezek kockázat-haszon arányát. Ezen felül – amennyiben léteznek erre vonatkozó adatok – az áttekintésben szó esik az adott kezelésnek egy nagyobb betegpopuláció egészségi állapotára gyakorolt várható hatásáról. Az egyes kezelési lehetőségekre vonatkozó adatok bizonyító erejét, valamint az ajánlások erejét előre meghatározott skálák alapján osztályozzák és rangsorolják, amint azt az 1. és 2. táblázat is szemlélteti.

A testületek szakértői nyilatkoztak azokról a kapcsolataikról, amelyek valós vagy lehetséges összeférhetlenség forrását képezhetik. A nyilatkozatokat egy fájl tartalmazza, amely elérhető az ESC honlapján (<http://www.escardio.org/guidelines>). A dokumentum megírásának idején az összeférhetlenség tekintetében bekövetkező változásokról folyamatosan tájékoztatni kellett az ESC-t és az EACTS-ot. A Munkacsoport teljes pénzügyi támogatását az ESC és az EACTS biztosította, az Útmutató kidolgozására az egészségügyi ipar érintettsége nélkül került sor.

Az ESC Gyakorlati Irányelvekért felelős Bizottsága felügyeli és koordinálja a munkacsoportok, szakértői csoportok vagy konszenzus fórumok által kidolgozott új Útmutatók előkészítését. A Bizottság felelős ezen irányelvek vagy nyilatkozatok elfogadási eljárásáért. Az ESC Útmutatót a CPG szakértői, külső szakértők – és jelen esetben az EACTS és az ESO által kijelölt szakemberek is – ellenőrzik, ezt követően a szakértői munkacsoport minden tagja jóváhagyja. A CPG, az EACTS és az ESO jóváhagyja a dokumentum végleges formáját, majd ezt követően a European Heart Journalben, a Europace-ben, a European Journal of Cardio-Thoracic Surgery-ben és az International Journal of

1. TÁBLÁZAT. Az ajánlások osztályozása

Az ajánlások osztályozása	Meghatározás	Javasolt alkalmazás megfogalmazása
I. osztály	Az adatok alátámasztják és/vagy általános az egyetértés arra vonatkozóan, hogy az adott kezelés vagy eljárás kedvező hatású, hasznos és hatásos.	Ajánlott/Indikált
II. osztály	Az adott kezelés vagy eljárás hasznosságával/hatásosságával kapcsolatban ellentmondásos adatok és/vagy véleménykülönbségek léteznek.	
II.a osztály	Az adatok/vélemények többsége a hasznosság/hatásosság mellett szól.	Megfontolandó
II.b osztály	Az adatok/vélemények kevésbé támasztják alá a hasznosságot/hatásosságot.	Megfontolható
III. osztály	Az adatok alátámasztják és/vagy általános az egyetértés arra vonatkozóan, hogy az adott kezelés/eljárás nem hasznos/hatásos, és hogy esetenként káros lehet.	Nem ajánlott

2. TÁBLÁZAT. Az adatok bizonyító ereje

„A” szintű adatok	Több randomizált klinikai vizsgálat vagy meta-análízis alapján kapott adatok.
„B” szintű adatok	Egy randomizált klinikai vizsgálat vagy nagy, nem randomizált vizsgálatok alapján kapott adatok.
„C” szintű adatok	A szakértők és/vagy kisebb vizsgálatok, retrospektív vizsgálatok, felmérések közötti konszenzus.

Stroke-ban (TBC) teszik közzé. Az Útmutató elkészítésénél gondosan mérlegelték a dokumentum összeállításának idején rendelkezésre álló tudományos és orvosi ismereteket, illetve evidenciákat.

Az ESC és EACTS Útmutató kidolgozásakor a cél nem csupán a legfrissebb kutatási eredmények integrálása volt, hanem az ajánlások gyakorlati alkalmazását elősegítő oktatási eszközöknek és programoknak a létrehozása is. Az ajánlások foganatosítását segíti elő a zsebméretű verziók (pocket guidelines), az összefoglaló diák, a lényegi üzenetet tartalmazó összefoglaló brossúrák, a nem szakemberek számára íródott tájékoztató kártyák, valamint a mobil applikációkhoz (pl. okostelefon stb.) készült elektronikus verzió megalkotása. Mindezek az eredeti dokumentum kivonatát tartalmazzák, így ahol az szükséges, hivatkozni kell az ESC honlapján ingyenesen hozzáférhető teljes szövegre. Ezért az ESC nemzeti tagszervezeteit arra ösztönözzük, hogy támogassák, fordítsák le saját nyelvre és alkalmazzák az összes ESC Útmutatót. Az Útmutató bevezetését támogató programokra azért van szükség, mert kimutatták, hogy a klinikai ajánlások teljes körű alkalmazása kedvezően befolyásolja a betegség kimenetelét.

A felmérések és vizsgálatok azt hivatottak ellenőrizni, hogy az Útmutatóban foglalt ajánlásokat követik-e a valóságban a mindennapi gyakorlat során, ugyanis ezzel válik teljessé az a folyamat, amelynek elemeit a klinikai kutatások végzése, az irányelvek kidolgozása és terjesztése, valamint ezeknek a klinikai gyakorlatba történő bevezetése jelentik.

Felhívjuk az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy a döntéshozatal, valamint az azt megelőző, diagnosztikus és terápiás stratégiák kialakítása során, illetve azok alkalmazásakor vegyék figyelembe az ESC és EACTS Útmutatóban foglaltakat. Mindemellett, az ESC és EACTS Útmutató nem mentesíti az egészségügyi szakembert az egyéni felelősség, a beteggel – szükség esetén a hozzátartozóval vagy gondviselővel – történő egyeztetés kötelezettsége alól, az adott beteggel kapcsolatban a beteg egészségi állapotát figyelembe vevő megfelelő és gondos döntés meghozatalában. Szintén az egészségügyi szakember felelőssége a gyógyszerek és eszközök felírásával és alkalmazásával kapcsolatos előírások és szabályok naprakész ismerete, betartása.

## 2. Bevezető

Annak ellenére, hogy a pitvarfibrilláció ellátása sokat fejlődött, még mindig ez az aritmia számít világszerte az egyik legfőbb kockázati tényezőnek a stroke, a szívelégtelenség, a hirtelen szívhalál, valamint a kardiovaszkuláris halálozás szempontjából. Az elkövetkező években a PF-betegek száma várhatóan meredeken emelkedik. Folyamatosan keletkeznek és kerülnek

közlésre az ellátással kapcsolatosan újabb ismeretek, mivel egyre nagyobb az igény a PF-betegek hatékony kezelésére, amely az elmúlt pár évben lényeges fejlődésen ment keresztül. Ezért időszerűnek tűnik a pitvarfibrilláció ellátásáról szóló ESC Útmutató 2. kiadásának megjelentetése.

A PF-betegek ellátása multidiszciplináris feladat, a munkacsoport tagjait különböző részterületekre szakosodott kardiológusokból, szívsebészekből, stroke-ellátásban jártas neurológusokból és szakápolókból válogatták össze. Az Előszóban tárgyalt evidenciák összegzéséhez a munkacsoport a PICOT (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time) módszer alapján három kérdést fogalmazott meg minden releváns témával kapcsolatban. Az ESC ezeknek a kérdéseknek a megválaszolására külső szisztematikus irodalomelemzéseket végzett, ezeknek az eredménye pedig bekerült az ajánlásokba.

Az ESC Útmutató elkészítésére vonatkozó egységes követelmény értelmében (Isd. Előszó) a munkacsoport minden egyes ajánlás vázlatát megvitatta az egyes fejezetről tartott webkonferenciák keretében, majd konszenzus alapján módosította és online szavazásra bocsátotta azokat. Csak azok az ajánlások kerültek bele az Útmutatóba, amelyeket a tagságnak legalább a 75%-a támogatott.

Reméljük, hogy ez a 2016-ban legkorszerűbbnek tekinthető evidenciák alapján elkészült Útmutató hasznos segítséget fog nyújtani a pitvarfibrilláló betegek gondos ellátásához.

## 3. A pitvarfibrilláció epidemiológiája és hatása a betegekre

### 3.1 A pitvarfibrilláció incidenciája és prevalenciája

2010-ben a pitvarfibrilláló nők számát 20,9 millióra, a férfiakét pedig 12,6 millióra becsülték világszerte. Az incidenciacsúcs és a prevalencia aránya a fejlett országokban volt a legmagasabb (1, 2). Négy európai vagy amerikai középkorú felnőttből egynél várható a PF kialakulása (3–5). Az Európai Unióban 2030-ra várhatóan 14–17 millió között lesz a pitvarfibrilláló betegek száma, az újonnan diagnosztizált betegek számát 120 000–215 000 fő/évre becsülik (2, 6, 7). A becslések szerint a PF prevalenciája mintegy 3%-ra tehető a 20 éves vagy annál idősebb felnőtt populációban (8, 9). Az idősek, a magas vérnyomásban, szívelégtelenségben, koszorúér-betegségben (CAD), szívbillentyű-betegségben, elhízásban, diabetes mellitusban vagy krónikus veseelégtelenségben (CKD) szenvedők körében ez a szám pedig még nagyobbra tehető (7, 10–15). A várható prevalencia-növekedés egyrészt a néma PF hatékonyabb felismerésének (16–18), másrészt a növekvő életkornak és a hajlamosító állapotok gyakoribb előfordulásának köszönhető (19).



**3. TÁBLÁZAT.** A pitvarfibrillációval összefüggő kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás

Esemény	PF-hez való viszonya
Halálozás	Magasabb a halálozás aránya, különösen a hirtelen szívhalál, a szívelégtelenség és a stroke
Stroke	A stroke-esetek 20-30%-a alakul ki PF miatt. Egyre több stroke-betegnél diagnosztizálnak „néma”, paroxizmális PF-et.
Hospitalizáció	A PF-betegeknek évente 10-40%-a kerül kórházi felvételre.
Életminőség	A PF-betegek életminősége romlik függetlenül a fennálló egyéb kardiovaszkuláris állapotoktól.
Balkamra-diszfunkció és szívelégtelenség	A PF-betegek 20-30%-ánál áll fenn balkamra-diszfunkció. A PF sok esetben kiválthatja vagy súlyosbíthatja a balkamra-diszfunkciót, míg bizonyos betegeknél a tartósan fennálló PF sem okoz kamrafunkció-romlást.
Kognitív hanyatlás és vaszkuláris demencia	Az antikoagulált betegeknél is kialakulhat kognitív hanyatlás és vaszkuláris demencia. PF-betegeknél sokkal gyakrabban észlelhető agyi fehérállomány lézió, mint a PF nélkül élő betegeknél.

**3.2 A pitvarfibrilláció morbiditása, mortalitása és hatása az egészségügyi ellátórendszerre**

A PF önmagában nőknél kétszeresére, férfiaknál pedig 1,5-szeresére (20–22) növeli a bármely okból bekövetkező halálozás kockázatát (3. táblázat). A stroke-halálozást nagymértékben csökkenti a PF-betegek antikoagulálása, míg az egyéb okból (pl. szívelégtelenség, hirtelen szívhalál miatt) bekövetkező kardiovaszkuláris halálozás gyakoriságán nem változtat a jelenleg érvényben lévő, evidenciákon alapuló kezelés folytatása (23). A PF mellett magasabb az egyéb betegségek, mint a szívelégtelenség és a stroke előfordulása (21, 24, 25). Kortárs vizsgálatokból az derült ki, hogy az iszkémiás stroke-ban szenvedő betegek 20-30%-ánál diagnosztizálnak az első eseményt megelőzően, az alatt vagy azt követően PF-et (17, 26, 27). PF-betegeknél gyakran észlelhető agyi fehérállomány-károsodás, kognitívfunctió-romlás (28–30), életminőségromlás (31, 32) és ledált hangulat (33).



**1. ÁBRA.** Időrendi sorrendbe állítva láthatók a pitvarfibrilláció ellátásával (beleértve a társbetegségek egyidejű kezelését és a prevenciót) (zöld), az antikoagulálással (kék), a frekvenciakontroll terápiával (narancssárga), a ritmuskontroll terápiával (piros) és a pitvarfibrilláció sebészi kezelésével (lila) kapcsolatos legfontosabb kutatási eredmények.

AAD: antiaritmiás gyógyszerek; ACE-I: angiotenzin konvertáló enzimgátló; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; BB: béta-blokkoló; HF: szívelégtelenség; HFrEF: szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval; HT: hipertenzió; LVH: balkamra-hipertrofia; MRA: mineralokortikoidreceptor-antagonista; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; PF: pitvarfibrilláció; PUFA: többszörösen telítetlen zsírsavak; PVI: pulmonális vénaizolálás; RF: rádiófrekvenciás; SR: sinusritmus; VKA: K-vitamin-antagonista

A PF-betegeknek évente mintegy 10-40%-a szorul kórházi ellátásra (23, 24, 35).

A PF ellátásának közvetlen költsége az Egyesült Királyságban már a teljes egészségügyi kiadás mintegy 1%-át teszi ki, 2008-ban az USA-ban pedig 6-26 milliárd USA-dollárt jelentett (36, 37), amelynek legnagyobb részét a szövődmények ellátásának költsége (pl. stroke) és a kezelési költség (pl. hospitalizáció) tette ki. Amennyiben nem kerül sor időben a betegség hatékony megelőzésére és kezelésére, a költségek drámai növekedése várható.

### 3.3 Az evidencián alapuló kezelés hatása a várható prognózisra pitvarfibrilláló betegeknél

Az 1. ábra a PF ellátásában mérföldkövet jelentő tudományos eredményeket szemlélteti. A terápia jelentős mértékű fejlődésének ellenére még mindig magas a PF morbiditása. A K-vitamin-antagonistákkal (VKA) és a nem K-vitamin-antagonista szerekkel (NOAC) végzett orális antikoagulálás jelentősen csökkenti a pitvarfibrilláló betegeknél a stroke kialakulását és a halálozást (38, 39). Az egyéb beavatkozások, mint a ritmuskontroll és a frekvenciakontroll javítják ugyan a tüneteket és segítik a szív pumpafunkciójának megőrzését, hosszú távon azonban nem csökkentik a morbiditást és a mortalitást (40, 41).

Randomizált, megfelelően kontrollált kortárs vizsgálatok a stroke éves előfordulási arányát 1,5% körülnek, az éves halálozási rátát pedig 3% körülnek találták a véralvadásgátlóval kezelt PF-betegeknél (40). A valószínűségben az éves halálozási adatok ettől pozitív és negatív irányban is eltérhetnek (42). A halálokok között ritkábban szerepel a stroke, gyakori viszont a hirtelen szívhalál és a progresszív szívelégtelenség, ami arra utal, hogy az antikoagulálás mellett egyéb beavatkozások is szükségesek (43, 44). A PF hospitalizációs aránya magas: általában a ritmuszavar kezelése, de gyakran a kialakult szívelégtelenség, miokardiális infarktus és a kezeléssel összefüggő szövődmények ellátása céljából kerül sor kórházi felvételre (34, 45).

### 3.4 A nemek szerepe

Mind a fejlett, mind a fejlődő országokban a PF életkor szerinti incidenciája és prevalenciája alacsonyabb a nők körében. Ezzel szemben a halálozás kockázata a pitvarfibrilláló nőknél hasonló, vagy magasabb, mint a pitvarfibrilláló férfiaknál (1, 46, 47). A stroke-kockázattal rendelkező nőknél (főként idősebb korban) a warfarinnal történő antikoagulálás ellenére (50) is magasabb a stroke-kockázat, mint a hasonló kockázati tényezőkkel rendelkező férfiaknál (48, 49) (ld. 9. fejezet). A diagnosztizált pitvarfibrilláló nőknek jellemzően több tünetük van, mint a férfiaknak, életkorukat tekintve idősebbek és több társbetegségben szenvednek (51, 52). A vérzési kockázat mértéke antikoagulálás mellett egyforma a két nemből (49, 50, 53), a pitvarfibrilláló nők azonban ritkábban részesülnek szakorvosi ellátásban

A nemekkel kapcsolatos ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv. <sup>c</sup>
A PF-fel foglalkozó klinikai orvosoknak a nők és a férfiak számára egyformán kell hatékony diagnosztikai eljárásokat és terápiás lehetőségeket ajánlaniuk.	I	A	39, 46, 57
A katéteres vagy a sebészi ablációs technikák mindkét nemből egyformán hatékony eljárásnak tekinthetők.	Ila	B	55, 56

PF: pitvarfibrilláció; <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

és ritmuskontroll-terápiában, annak ellenére, hogy a katéterabláció vagy a műtéti kezelés kimenetele a férfiakéhoz hasonló mértékű (55, 56). Ezek a megfigyelések arra világítanak rá, hogy a nőknek és a férfiaknak egyformán kell felajánlani a hatékony diagnosztikus és terápiás eljárásokat.

## 4. Az ellátás patofiziológiai és genetikai szempontjai

### 4.1 Genetikai hajlam

A PF – főként a korai megjelenésű PF – kialakulásában a kardiovaszkuláris állapottól független örökletes genetikai tényezők is szerepet játszanak (58, 59). Kevés azoknak a fiatal PF-betegeknek a száma, akik genetikai mutáció következtében kialakult örökletes cardiomyopathiában vagy ioncsatorna-rendellenességben szenvednek. Ezek a monogénes öröklődésű betegségek magukban hordozzák a hirtelen szívhalál kialakulásának kockázatát (ld. 6. fejezet). A PF-betegeknek legalább az egyharmada hordoz a PF kialakulására hajlamosító gyakori genetikai variánsokat, jölehet, ezek relatíve alacsony többletkockázattal járnak. Legalább 14 gyakori genetikai variánsról – több esetben egy pontos nukleotid polimorfizmusról – ismert, hogy növeli a PF kialakulásának kockázatát a populációban (60–62). A legfontosabb variánsok a 4. kromoszóma hosszú karján (4q25) található Pitx2 (paired like homeodomain transcription factor 2) transzkripciósfaktort kódoló gén közelében lokalizálódnak (63, 64). Ezek a variánsok akár a 7-szeresére növelhetik a PF kockázatát (64). A PF szempontjából kockázatot jelentő variánsok közül többhöz kardioembóliás vagy iszkémiás stroke kialakulásának a kockázata is társul, valószínűleg a néma PF miatt (ld. 4.1 fejezet) (62, 65, 66). Az ilyen gyakori genetikai variánsokat hordozó egyéneknél a magasabb PF-kockázat hátterében a megváltozott pitvari akciós potenciált (67–70), a pitvari remodellinget és a ritka géndefektusok (61) változó penetranciáját, mint lehetséges kiváltó okokat feltételezik. A jövőre nézve ezeknek a genetikai variánsoknak az azonosítása hasznos segítséget nyújthat a ritmuskontroll- vagy a frekvenciakontroll-terápiára alkalmas betegek kiválasztásában (71–74). Míg a jövőre

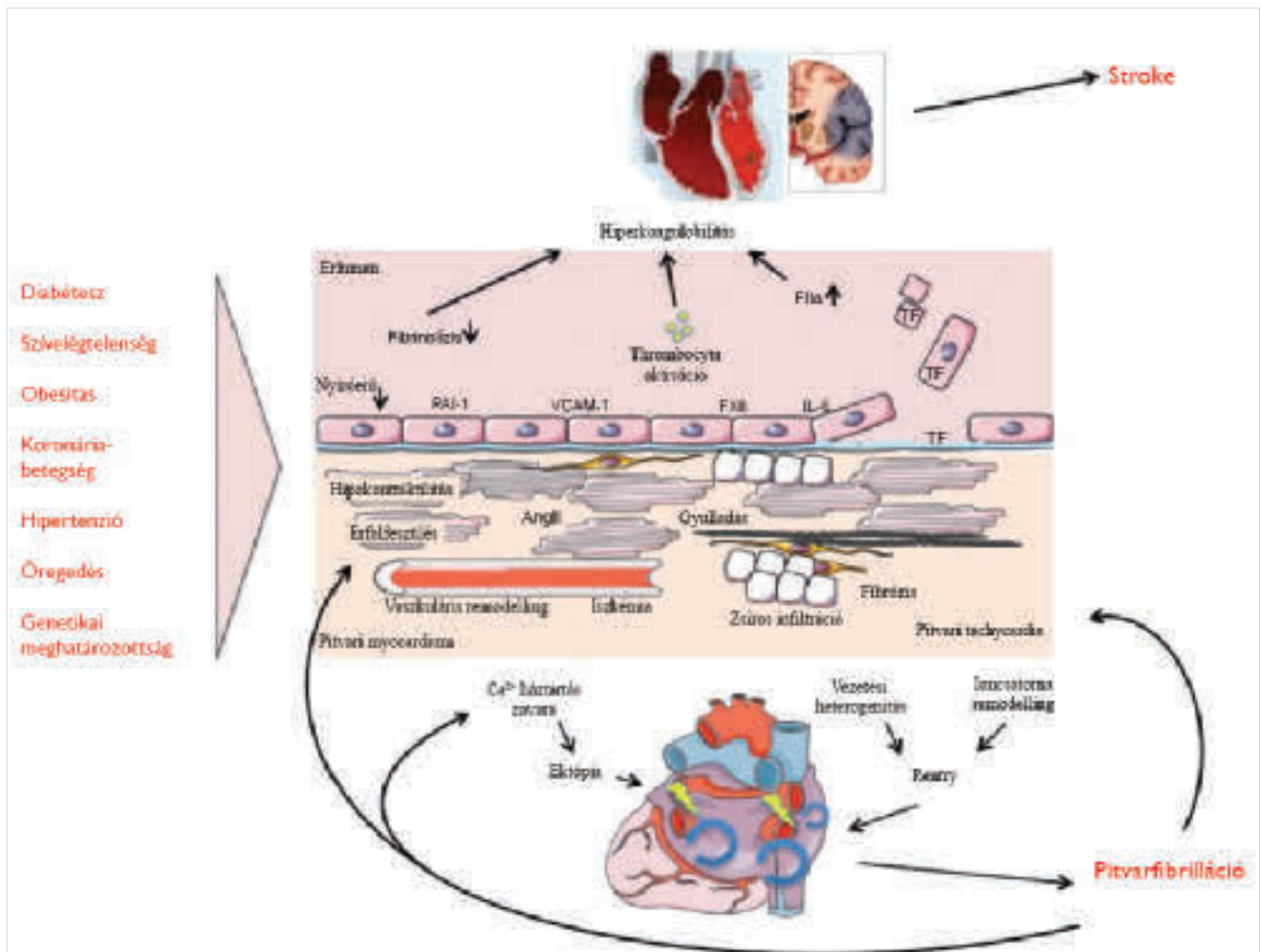
nézve a genomikai vizsgálatok bevezetése lehetőséget rejt a PF diagnosztikájának és ellátásának fejlesztére (75, 76), jelen pillanatban nem ajánlott rutin genetikai vizsgálatokat végezni a PF-ben előforduló gyakori genetikai variánsok azonosítása céljából (77).

#### 4.2 A pitvarfibrilláció kialakulásáért felelős mechanizmusok

##### 4.2.1 Szerkezeti és ioncsatorna-remodelling a pitvarban

Külső stresszforrások mint a strukturális szívbetegség, a magas vérnyomás, esetleg a diabétesz, de

magya a PF is elindítanak egy lassú, de progresszív remodelling folyamatot a pitvarban (2. ábra). A folyamat meghatározó jelenségei a fibroblasztok aktivációja, a fokozott kötőszövet-képződés és a fibrosis (78–80). Mindezek mellett azoknál a PF-betegeknél, akiknél egyidejűleg PF-re hajlamosító állapotok is fennállnak, megfigyelhető a pitvarok zsíros infiltrációja, gyulladásos infiltrátumok képződése, a myocyták hipertrófiája, nekrozis és amyloidosis (81–84). A szerkezeti remodelling az egyes pitvari izomkötegekben elektromos disszociációt és lokális ingerületvezetési zavart eredményez (85), amely kedvez a reentry kö-



AngII: angiotenzin-II; TF: szöveti faktor; XII: XII-es faktor; IL-6: interleukin-6; PAI-1: plazminogén-aktivátor-inhibitor 1; VCAM-1: vaszkuláris sejtadhéziós molekula 1.

**2. ÁBRA.** A pitvarfibrilláció kialakulásáért felelős főbb mechanizmusok, amelyek segíthetik a terápiaválasztást. A különböző etiológiai tényezők (balra) egy sor komplex patofiziológiai változást hoznak létre a pitvarban, mint a feszülés indukálta pitvari fibrózis, hipokonztraktilitás, zsíros infiltráció, gyulladás, vaszkuláris remodelling, iszkémia, ioncsatorna-diszfunkció és  $Ca^{2+}$ -jelátvitelben kialakuló instabilitás. Ezek a változások kedveznek az ektópiás góccok és a vezetési zavarok létrejöttének, amelyek növelik a pitvarban a PF kialakulásának esélyét és kedveznek a ritmuszavar fennmaradásának. Ugyanakkor az elváltozások egy része hozzájárul a PF-hez társuló hiperkoagulabilis állapot kialakulásához is. Például a hipokonztraktilitás csökkenti az endothelsejtekre ható lokális nyíróerőt, amely által fokozódik a PAI-1 expressziója. Az iszkémia indukálta gyulladásos folyamatok fokozzák az endothelsejtek felszínén az adhéziós molekulák expresszióját vagy az endothelsejtek leválását, amely által szöveti faktor szabadul fel a véráramba. Ezek a változások a PF-betegeknél egy trombogén miliőt hoznak létre a pitvarban. Maga a PF képes súlyosbítni számos itt vázolt mechanizmust, ami magyarázza a ritmuszavar progresszív természetét

rök kialakulásának és fenntartja az aritmiát (86). Sok esetben a szerkezeti remodelling megelőzi a PF kialakulását (78). Mivel a folyamat bizonyos elemei idővel visszafordíthatatlanná válnak, a kezelést mihamarabb el kell kezdeni (87). A 4. táblázat összefoglalja PF-ben a pitvari szövetben végbemenő legfontosabb patofiziológiai folyamatokat és az azokra hajlamosító klinikai állapotokat.

A pitvari myocardiumban végbemenő funkcionális és strukturális változások, valamint a stasis (különösen a

bal pitvari fülcsében) protrombotikus állapotot idéznek elő. Még a rövid ideig tartó PF is képes károsítani a pitvari myocardiumot, protrombotikus faktorok expresszióját előidézni a pitvari endothelsejtek felszínén, valamint aktiválni a trombocitákat és a gyulladós sejteket, amelyek egy szisztémás protrombotikus állapot létrejöttéhez vezetnek (88, 89). A véralvadási rendszer pitvari és szisztémás aktivációja lehet a magyarázat arra, hogy a rövid ideig tartó PF miért jelent hosszú távon stroke-kockázatot.

**4. TÁBLÁZAT.** A pitvari szövetben végbemenő patofiziológiai folyamatok és az arra hajlamosító klinikai állapotok

Patofiziológiai folyamatok	Az átalakulásra hajlamosító klinikai állapotok	Proaritmiás mechanizmusok/funkcionális következmények	Hivatkozások
Az extracelluláris mátrix, a fibroblastműködés és a zsírszövetek elváltozásai			
Interstitialis és reparatív fibrosis	PF (különösen a gyakori PF epizódokkal járó formák), hipertenzió, szívelégtelenség, billentyűbetegség (a nyomás- és a volumen-terhelés következtében).	Elektromos disszociáció, ingerületvezetési blokk, a PF komplexebbé válása.	78, 79, 90, 91
Gyulladásos sejtek infiltrációja		Profibrotikus folyamatok, a PF mechanizmus komplexebbé válása.	81
Zsíros infiltráció	Obesitas.	Profibrotikus/proinflammatorikus folyamatok, lokalizált vezetési blokk.	82, 92
Amiloid-lerakódás	Öregedés, szívelégtelenség, koszorúér-betegség (a pitvari hegesedés következtében), genetikai tényezők.	Ingerületvezetési zavarok.	83, 93
Ioncsatorna-rendellenességek			
Ioncsatorna-remodelling	PF (különösen a gyakori PF epizódokkal járó formák), genetikai hajlam a PF-re.	A PF-ciklus megrövidül (ha pitvari tachycardia miatt történik), a PF-ciklus megnyúlik (ha szívelégtelenség miatt történik), heterogénné válik a pitvari repolarizáció.	94–96
Instabilitás a Ca <sup>2+</sup> -áram szabályozásában	PF (különösen a gyakori PF epizódokkal járó formák), szívelégtelenség és hipertenzió (valószínűleg a megnövekedett szimpatikus aktivitás miatt).	Fokozott ektópia-hajlam.	97, 98
Gap-junction csatornák átrendeződése	PF	Ingerületvezetési zavarok.	99
A myocyták átalakulása			
Apoptosis és necrosis	Koszorúér-betegség, szívelégtelenség (szívizomsejt-elhalás és pitvari hegesedés miatt).	Fokozott kötőszövet-képződést indíthat be.	100
Myocyt hypertrophia	Pitvari dilatáció, PF.	Súlyosítja a vezetési zavarokat.	84, 101
Endothelialis és vaszkuláris elváltozások			
Mikrovaszkuláris átalakulás	Ateroszklerózis, koszorúér- és perifériás artériás betegség, valószínűleg a pitvarfibrilláció.	Súlyosodik a pitvari iszkémia, heterogénné válik az elektromos működés, szerkezeti remodelling megy végbe.	102
Endokardiális remodelling		Fokozott trombózis-hajlam.	103,104
Változások az autonóm idegrendszer működésében			
Szimpatikus hiperinnerváció	Szívelégtelenség, hipertenzió.	Fokozott ektópia-hajlam.	80, 105

PF: pitvarfibrilláció; CAD: koszorúér-betegség

#### 4.2.2 Elektrofiziológiai mechanizmusok

A PF kialakulása utáni első napokban lerövidül a refrakter periódus és a PF-ciklus hossza, amelynek háttérben leginkább a befelé irányító  $Ca^{2+}$ -áram down-regulációja és a befelé irányító  $K^+$ -áram up-regulációja áll (94, 95). Ezzel ellentétben, strukturális szívbetegségben hajlamos megnyúlni a pitvari refrakter periódus. Ez is azt mutatja, hogy az egyes betegekben mennyire sokféle mechanizmus lehet felelős a PF kialakulásáért (96). A különböző  $Ca^{2+}$ -szintet szabályozó fehérjék hiperfoszforilációja fokozza a sejtekből a spontán  $Ca^{2+}$ -kiáramlást és ezáltal a sejtek aktivitását (97, 98), amely ektópiás gócként szolgál és hozzájárul a PF fenntartásához. Habár a  $Ca^{2+}$ -háztartás instabilitásának elméletét nemrégiben megcáfolták (106, 107), mégis szerepe lehet a PF kialakulásában egy strukturálisan átalakult pitvari szövetben és megmagyarázhatja, hogyan vezet a megváltozott autonóm aktivitás PF kialakulásához (80, 105).

##### 4.2.2.1 A PF fokális beindítása és fenntartása

*Haissaguerre és munkatársainak* (108) úttörő felfedezése volt, hogy a tüdővénákban létrejövő fokális aktivitás PF-epizódot képes kiváltani, a triggerterület ablációjával viszont megszüntethető a PF visszatérése. Mind a triggerelt aktivitás, mind a lokális reentry mechanizmusok a fokális aktivitás mechanizmusai közé tartoznak (109, 110). A gyorsan aktiválódó területek által kiváltott PF hierarchikus szerveződése (111, 112) jellemző paroxizmális PF-ben, nem válogatott beteganyagban vizsgálva azonban ez kevésbé egyértelműen látszik perzisztens PF-ben (113).

##### 4.2.2.2 A „többszörös hullám” hipotézis és a rotorok szerepe a PF kialakulásában

*Moe és Abildskov* (114) elmélete szerint a PF-et a pitvar szövetében számos, egymástól független hullám látszólag kaotikus, folyamatos terjedése tartja fenn. Amíg a hullámfrontok száma nem csökken egy kritikus szint alá, addig a többszörös hullámok fenntartják az aritmiát. Számos kísérleti és klinikai eredmény támasztja alá a többszörös hullámhipotézist (115). Az összes lokalizált aritmia-forrás (ektópiás fókuszok, rotorok vagy más stabil reentry körök) képes a kiindulási ponttól távolra vezetni a fibrillációs hullámot, amelyet nehéz elkülöníteni a többszörös hullámok által fenntartott PF-től. Mindkét jelenség generálhat rotorokat, amelyeket intrakardiálisan (116, 117) vagy a testfelszínen (117) regisztrálni lehet.

## 5. A pitvarfibrilláció diagnózisa és időbeli felismerése

### 5.1 A tünetekkel járó és a néma pitvarfibrilláció

A PF diagnózisának felállításához EKG-regisztrátumra van szükség, amelyen a PF-re jellemző EKG-jelek: a teljesen szabálytalan RR-távolságok és a hiányzó p-hullámok láthatók. Az Útmutatóban szereplő eviden-

ciákat szolgáltató vizsgálatokban a betegbeválasztás feltétele volt az EKG-val dokumentált PF. Megállapodás szerint, PF-nek kell tekinteni azt az aritmiát, amely legalább 30 másodpercen keresztül jelen van egy ritmusszakaszon. A PF-nek szimptomás és aszimptomás (néma) formája is ismert. Sok betegnél mindkét forma előfordul (118–121).

Gyakori a felismerésre nem kerülő (120, 122), súlyos szövödményekkel társuló (pl. stroke, halálozás) néma PF (123–125). A krónikus PF dokumentálásának hatékony és költséghatékony formája egy azonnali EKG-regisztrátum elkészítése (126). A paroxizmális, magától megszűnő PF felismerésére alkalmas technológiák rohamosan fejlődnek (ld. 6.1 fejezet a PF típusainak definiálásáról). Több adat is arra utal, hogy a tartós [pl. stroke után 72 óráig (27, 127), vagy még hosszabb] (18, 128) EKG-monitorozással javul a még nem diagnosztizált PF észlelésének az esélye. A napi gyakorisággal készített rövid EKG-k a 75 év fölötti populációban növelik a PF feltárásának az esélyét (129) (1. web-ábra). Folyamatban lévő vizsgálatok fognak választ adni arra, hogy a PF ilyen formán történő korai felismerése változtat-e az ellátási stratégián (pl. antikoagulálás megkezdése) és javítja-e a prognózist.

A diagnózis felállítását követően is elvégzett EKG-vizsgálatok hasznos információt nyújthatnak az ellátás szempontjából (1) a tünetek jellegének változásáról, új tünetek jelentkezéséről (2), a progresszió gyanújáról, illetve alkalmas lehet (3) a gyógyszerek kamrai működést befolyásoló hatásának monitorozására és (4) a ritmuskontroll céljából alkalmazott antiaritmiás szerek vagy a katéterabláció hatásának monitorozására.

## 5.2 A néma pitvarfibrilláció szűrése

### 5.2.1 A pitvarfibrilláció elektrokardiográfiás szűrése a lakosság körében

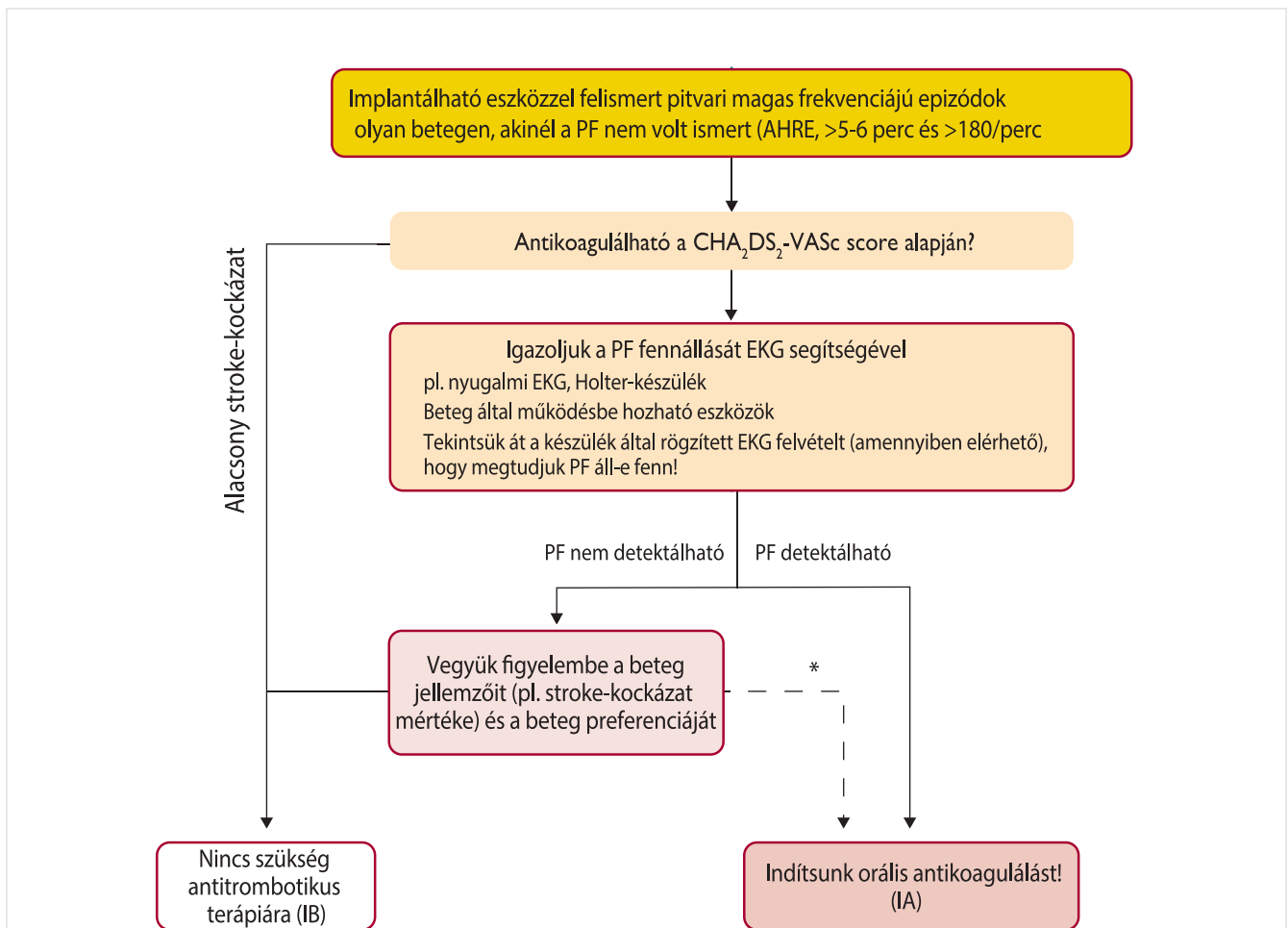
A nem diagnosztizált PF gyakori jelenség, főként az idősebb populációban és a szívelégtelenségben szenvedő betegek körében (130). A néma PF oportunista szűrése költséghatékonyan tűnik az idősebb populációban (pl. a 65 éveseknél) (131), és hasonló eredményekről számoltak be az egy elvezetési EKG-monitorozás kapcsán más kockázati tényezőkkel rendelkező betegcsoportoknál is (132, 133). Az idősebb (64 éves átlagéletkorú) populáció szűrésekor a krónikus PF prevalenciáját 2,3%-nak találták a 122 571 megvizsgált betegnél; a szűrést rövid EKG-k készítésével vagy a pulzus tapintásával (amelyet szabálytalan pulzus tapintása esetén EKG-felvétel készítése követett) végezték (134). A 65 év fölöttiek körében 1,4%-ban észleltek korábban nem diagnosztizált PF-et, ami azt jelenti, hogy 70 beteget kell leszűrni ahhoz, hogy 1 betegnél PF-et észleljünk. Ezen eredmények ösztönzőleg hatnak további szisztematikus PF-szűrőprogramok értékelésére a kockázati tényezőkkel rendelkező populációkban.

5.2.2 A paroxizmális pitvarfibrilláció hosszú távú monitorozása

A paroxizmális PF gyakran felfedezetlen marad (120). Egy nem válogatott, 75 év fölötti svéd betegből álló populációban a napi több alkalommal elvégzett EKG-vizsgálat növelte a néma, tünetmentes paroxizmális PF felismerésének a valószínűségét (120, 135). A paroxizmális PF feltárására számos, a beteg által aktivált eszköz (136, 137) és öntapadós elektródával működő Holter-monitorozás alkalmazható mint validált módszer (1. web-ábra) (139). A tünetmentes PF felismerésében az új technológiák (okos telefon tokjába épített EKG-készülék, okos karórák és PF detektálási funkcióval rendelkező vérnyomásmérők) hatékonyságát hivatalosan még nem hasonlították össze a használatban lévő módszerekével (140).

5.2.3 Pacemakerrel és beültetett eszközzel rendelkező betegek

A pitvari elektródával rendelkező beültethető pacemakerek vagy defibrillátorok segítségével folyamatosan monitorozható a pitvarból eredő ritmus. Ezzel a módszerrel azonosíthatóak a magas frekvenciával járó epizódok (AHRE). Az ilyen magas frekvenciával járó epizódok a pacemakerrel rendelkező betegeknél – az adott populáció kockázati profiljától függően –, 10-15%-ban észlelhetőek (141). A magas frekvenciával járó epizódok mellett nagyobb a kockázata a tünetekkel járó PF (kockázati arány [HR]: 5,56, 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 3,78–8,17, p<0,001), valamint az iszkémiás stroke és a szisztémás embolizáció (HR: 2,49, 95%-os CI: 1,28–4,85, p=0,007) kialakulásának. A magas frekvenciával járó epizódok mellett alacsonyabbnak tűnik a betegek stroke-kockázata, mint a diag-



PF: pitvarfibrilláció; AFNET: German Competence NETwork on Atrial Fibrillation; AHRE: pitvari magasfrekvenciájú epizódok (atrial high rate episodic); bpm: ütés/perc; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor ≥75 (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem); ECG: elektrokardiogram; EHRA: European Heart Rhythm Association.

\*Igen ritka esetben, egyéni mérlegelés alapján, megfontolható az AHRE-kal jelentkező, de nem pitvarfibrilláló betegek orális antikoagulálása. Ezt egyértelműen meg kell beszélni a beteggel és gondosan mérlegelni a várható haszon-kockázat arányt.

<sup>a</sup>A 3. AFNET/EHRA konszenzus konferencia jelentése alapján (150).

3. ÁBRA. Implantálható eszköz által észlelt AHRE-k kezelése. A 3. AFNET/EHRA konszenzus konferencia jelentése alapján (150)

nosztizált PF mellett, emellett nem jelent minden magas frekvenciával járó epizód PF-t (142). A stroke kialakulását megelőző 30 napon belül gyakran nem észlelhető magas frekvenciával járó epizód (143–147). Következésképpen nem egyértelmű, hogy a magas frekvenciával járó epizódok észlelésekor ugyanazon terápiás követelmények szerint kell-e eljárni, mint a PF esetén (148). Az orális anti-koagulálás (OAC) eredményessége a magas frekvenciával járó epizódokkal észlelt betegeknél folyamatban lévő klinikai vizsgálatok (pl. az Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation [ARTESiA] [NCT01938248] vizsgálat és a Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes [NOAH – AFNET 6] [NCT02618577] vizsgálat) tárgyát képezi. A jelenlegi álláspont szerint a pacemakerek és a beültethető eszközök memóriájából folyamatosan ellenőrizni kell a magas frekvenciával járó epizódok előfordulását. Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen észlelnek, fel kell mérni a stroke-kockázatot és az EKG segítségével PF irányába vizsgálandó (3. ábra) (149).

#### 5.2.4 A pitvarfibrilláció észlelése stroke-on átesett betegeknél

A rendszeresen végzett EKG-vizsgálatok segítségével a stroke-túlélők 24%-ánál (95%-os CI: 17–31) (151), egy

másik metaanalízis szerint pedig 11,5%-uknál (95%-os CI: 8,9%–14,3%) (17) sikerült azonosítani PF-et, de a sikerarány nagymértékben függött a vizsgálat időzítésétől, időtartamától és módszerétől. A PF észlelése nem szokatlan stroke-on átesett, nem válogatott betegeknél (6,2%, 95%-os CI: 4,4–8,3) (128), ám nagyobb valószínűséggel detektálható azoknál a kriptogén stroke-on átesett betegeknél, akiknél loop-rögzítő van beültetve, vagy akiket heteken át EKG-monitoroznak (18, 128, 152). A kriptogén stroke egy olyan kórforma, amelynek alapos kivizsgálást követően sem állapítható meg a kiváltó oka (153). Tágabb értelemben a nem meghatározott eredetű embóliás stroke-ot takarja (154). Több vizsgálatban is sikerült PF-et feltárni azoknál a betegeknél, akiknél a klinikai vizsgálat során egy másik valószínű stroke-kockázati tényezőt (pl. magas vérnyomás, carotis-stenosis) is azonosítottak (27, 127). Ennélfogva az összes olyan iszkémiás stroke-ot túlélő betegnél indokoltnak tűnik a tartós monitorozás, akiknél nincs diagnosztizálva PF.

#### 5.3 A pitvari flutter felismerése az elektrokardiogramon

A jobb pitvari isthmus-dependens flutter jellegzetes EKG-képpel és kamrai ritmussal jelentkezik (158). A pitvari flutter prevalenciája kevesebb, mint egytizede a PF prevalenciájának (159). A pitvari flutter gyakran PF-fel együtt vagy azt megelőzően lép fel (160). Az isthmus-területéről kiinduló flutterben a p-hullámok – főként az inferior elvezetésekben (II, III, aVF) – jellegzetes „fűrészfog”-szerű képet mutatnak. A kamrai frekvencia változó lehet, általában 4:1–2:1, ritkán 1:1 arányú pitvar-kamrai átvezetés figyelhető meg. A stabil 2:1-es arányú átvezetésnél nehéz észlelni a makroreentry tachycardiákat. A vagus-stimuláció és az intravénás adenozin segíthet a pitvari flutter provokálásában. A pitvari flutter ellátását a 12.7 fejezet tárgyalja. Bal vagy jobb pitvari makroreentry tachycardia főként a PF katéterablációját vagy sebészi kezelését követően, illetve nyitott szívműtét után fordul elő (158).

### 6. A pitvarfibrilláció osztályozása

#### 6.1 A pitvarfibrilláció típusai

Sok esetben megfigyelhető a PF progressziója a rövid, ritka epizódokból a hosszan tartó, egyre gyakoribbá váló epizódokba. Idővel sok betegnél tartóssá válik a PF. A betegek egy kisebb hányadánál (2-3%) évtizedekig paroxizmális maradhat a PF jellege (161). A paroxizmosus epizódok nem véletlenszerűen, hanem halmozottan jelentkeznek (162). A PF perzisztens formája is visszaalakulhat paroxizmálissá. Sőt, szimptomás PF-betegknél gyakori az aszimptomás epizódok előfordulása is (120).

A PF megnyilvánulása, időtartama és spontán megszűnése alapján hagyományosan 5 típust különböztetünk meg: az újonnan felismert, a paroxizmális, a perzisz-

A pitvarfibrilláció szűrésére vonatkozó ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv. <sup>c</sup>
65 év fölötti betegeknél javasolt a PF oportunista szűrése a pulzus tapintásával vagy EKG-ritmuscsík készítésével.	I	B	130, 134, 155
A TIA-s vagy iszkémiás stroke-ban szenvedő betegeknél a PF szűrése céljából a rövid EKG-felvételek készítését követően legalább 72 óráig tartó folyamatos EKG-monitorozás javasolt.	I	B	27, 127
Javasolt rendszeresen ellenőrizni a pitvari magas frekvenciájú epizódok (AHRE) előfordulását a pacemakerek vagy ICD-k memóriájából. Az AHRE-kal észlelt betegeknél további EKG-monitorozás szükséges a PF dokumentálására a PF-terápia megkezdése előtt.	I	B	141, 156
Stroke-on átesett betegeknél hosszú távra alkalmas noninvaszív módszerek vagy bőr alá ültethető loop-recorderek segítségével is végzhető EKG-monitorozás, amellyel dokumentálható a néma PF.	Ila	B	18, 128
75 év feletti vagy magas stroke-kockázattal rendelkező betegeknél a PF detektálása céljából indokolt lehet egy szisztematikus EKG-val végzett szűrővizsgálat.	Ilb	B	130, 135, 157

PF: pitvarfibrilláció; AHRE: pitvari magasfrekvenciájú epizódok; EKG: elektrokardiogram/elektrokardiográfia; ICD: implantálható kardioverter-defibrillátor; TIA: tranzien iszkémiás attack. <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

**5. TÁBLÁZAT.** A pitvarfibrilláció típusai

PF típusok	Definíció
Újonnan felismert PF	Minden olyan PF, amely korábban nem volt ismert, függetlenül az aritmia időtartalmától, valamint a PF tüneteinek meglététől vagy súlyosságától.
Paroxizmális PF	A paroxizmális PF általában 48 órán belül magától megszűnik. A PF-paroxizmusok akár 7 napig is tarthatnak. <sup>a</sup> A 7 napon belül kardiovertált PF-epizódokat paroxizmálisnak kell tekinteni <sup>a</sup> .
Perzisztens PF	A 7 napnál tovább tartó, valamint $\geq 7$ napnál később gyógyszeres vagy elektromos kardioverzióval leállított PF-epizódokat perzisztens PF-nek tekintjük.
Tartósan perzisztens PF	A ritmuskontroll-stratégia bevezetésére vonatkozó döntés meghozatalának időpontjában már több mint egy éve folyamatosan tart a PF.
Permanens PF	Az aritmia meglétét a beteg (és az orvos) elfogadja. Ezért a permanens PF-ben szenvedő betegeknél (definíció szerint) nem alkalmazhatók ritmuskontrollt célzó beavatkozások. Ha a ritmuskontroll-stratégia beválik, az aritmiát átsorolják a „tartós PF” kategóriába.

PF: pitvarfibrilláció

<sup>a</sup>A paroxizmális és a perzisztens PF korrekt elkülönítése gyakran nem lehetséges hosszú távú követés nélkül (163). Éppen ezért ez az osztályozás önmagában gyakran nem elégséges a specifikus terápia kiválasztáshoz. Amennyiben mind perzisztens, mind paroxizmális epizódok jelen vannak, a domináns forma szerint kell elvégezni az osztályozást.

tens, a tartósan perzisztens és a permanens PF-et (5. táblázat). Ha paroxizmális és perzisztens PF-epizódok is előfordulnak egy betegnél, a gyakoribb típus alapján kell a klasszifikációt elvégezni. A PF klinikai felosztása a hosszú távon végzett EKG-vizsgálatok alapján nem

korrelál a PF epizódok számával (163). Szintén kevés ismeret áll rendelkezésre a tartósan perzisztens PF-ben és a tartós paroxizmális PF-ben szenvedő betegek terápiás válaszárol. Ezen hiányosságok ellenére számos vizsgálatban megkülönböztették egymástól a PF paroxizmális és perzisztens formáját, így még ez a felosztás szolgál néhány ajánlás alapjául. Léteznek arra vonatkozó evidenciák, hogy a PF-epizódok száma befolyásolhatja a stroke-kockázatot (44, 124, 164) és ennek függvénye lehet a ritmuskontroll-terápiára adott válasz (76, 165). Ezek gyenge evidenciák, ezért terápiás intervenció kiválasztásakor nem szabad nagy hangsúlyt fektetni a PF-epizódok számára, amennyiben az az eljárás egyéb szempontok alapján megfelelő lenne.

**6.2 A pitvarfibrilláció típusai a kiváltó okok függvényében**

Számos fiziológiás és patológiás állapotban magas a PF kialakulásának a kockázata (2. ábra), a régi „idiopátiás PF” megnevezés félrevezető lehet, ezért kerülendő (166). A PF egy adott típusának hátterében álló kiváltó mechanizmusok egyenként lényegesen eltérőek lehetnek (6. táblázat) (167). Ez azt sugallja, hogy a betegek osztályozása a PF kialakulásáért felelős mechanizmusok alapján lényeges segítséget nyújthatna a terápia megválasztása szempontjából, figyelembe véve pl. a szíveredetű és a szisztémás társbetegségek fennállását (pl. diabétesz és obesitas) (168), az életmód-ténye-

**6. TÁBLÁZAT.** A pitvarfibrilláció klinikai felosztása<sup>a</sup>

PF típusa	Klinikai megjelenése	Lehetséges patofiziológiai elváltozások
Strukturális szívbetegség miatt kialakult PF	PF fennállása szisztolés vagy diasztolés balkamra-diszfunkció, tartós hipertenzió LVH-val és/vagy más strukturális szívbetegség mellett. Ezeknél a betegeknél a PF kialakulása gyakori oka a hospitalizációnak, és kedvezőtlen kimenetelt jelez.	Megnövekedett nyomás és felgyorsult remodelling a pitvarban, mindezek mellett fokozott szimpatikus aktivitás és a renin–angiotenzin-rendszer aktiválódása.
Fokális PF	Ismétlődő fokális aktivitások és gyakori, rövid PF-paroxizmusok fordulnak elő. Gyakran erősen szimptomatikus fiatal betegeknél felismerhető pitvari hullámokkal (nagyhullámú PF), pitvari ektópiával és/vagy pitvari tachycardiával, amely PF-be megy át.	Legtöbbször a pulmonalis vénák területéről származó lokális triggererek váltják ki a PF-et. Az egy- vagy többféle reentry mechanizmus miatt kialakuló PF-et is ebbe a típusba sorolják.
Poligénes PF	Korai kezdetű PF a gyakori génavariánsok hordozóinál.	Jelenleg is kutatják. Egyes génavariánsok jelenléte befolyásolhatja a terápia kimenetelét.
Posztoperatív PF	Újonnan felismert (gyakran magától szűnő) PF kialakulása nagyműtétet (jellemzően szívűtétet) követően, olyan betegeknél, akik a műtét előtt sinusritmusban voltak és az anamnézisükben korábban nem fordult elő PF.	Akutan ható tényezők: gyulladás, pitvari oxidatív stressz állapot, magas szimpatikus tónus, elektrolitszint változások és volumenterhelés, valószínűleg egy korábban már fennálló szubsztráttal kölcsönhatásban.
PF mitralis stenosisval vagy műbillentyűvel élő betegeknél	Mitralis stenosisban szenvedő, mitralis billentyűműtéten átesett vagy más billentyűhibával élő betegeknél fellépő PF.	Ezeknél a betegeknél a pitvari megnagyobbodás és a szerkezeti remodelling legfőbb kiváltó tényezői a nyomásterhelés (stenosis) és a volumenterhelés (regurgitáció).
PF sportolóknál	Általában paroxizmális, amely összefüggésben áll az edzés időtartamával és intenzitásával.	Megnövekedett vagus tónus és pitvari volumen.
Monogénes PF	Öröklött cardiomyopathiákhoz és ioncsatorna-rendellenességekhez társuló PF.	A hirtelen szívhalál kialakulásáért felelős aritmogén mechanizmusok valószínűleg hozzájárulnak a PF kialakulásához ezeknél a betegeknél.

A PF klinikai felosztása a 4. AFNET/EHRA konszenzus konferencia jelentése alapján módosult. PF: pitvarfibrilláció; AFNET: German Competence NETwork on Atrial Fibrillation; EHRA: European Heart Rhythm Association; LV: bal kamrai; LVH: balkamra-hipertrofia. A gyakorlatban a PF ezen típusai átfednek egymással, az ellátást befolyásoló szerepüket szisztematikusan kell mérlegelni.



zöket (pl. a fizikai aktivitás mértékét, a dohányzást, az alkoholfogyasztást) (169, 170), a szív szerkezeti remodellingjének markereit pl. fibrosis (171–173) vagy a PF komplexitásának EKG-jelei) (174) vagy a genetikai hátteret. A 6. táblázat ezt a szakértői konszenzuson alapuló felosztást ismerteti (76, 120, 175), azonban nem sok klinikai alkalmazást alátámasztó evidenciát tartalmaz (176). A PF egyes típusainak pontosabb meghatározásához egyértelműen szükség lenne a legjelentősebb kiváltó tényezőket feltáró szisztematikus vizsgálatokra (176).

### 6.3 A tünetek okozta betegségteher pitvarfibrillációban

A PF-betegek életminősége lényegesen rosszabb, mint az egészséges kontrolloké. Számos tünettől szenvednek, mint letargia, palpitáció, dyspnoea, mellkasi szorító fájdalom, alvászavar, vagy pszichoszociális distressz (32, 177–180). A gyógyszeres és intervenciós terápiákkal javítható a betegek életminősége (181–185), az egyes módszerek összehasonlításához azonban nincsen elegendő adat (32, 186). Az életminőség felmérését az is korlátozza, hogy a sokféle PF-specifikus életminőség kérdőív nem feleltethető meg egymásnak (187–191). A tünetek felméréséhez, azok súlyosságának értékeléséhez az EHRA tüneti skála (7. táblázat) alkalmazását javasolja az EHRA (192). Ehhez hasonló skálát (the Canadian Cardiovascular Society Severity of Atrial Fibrillation Scale) alkalmaznak Kanadában is (193). Az EHRA-skála egy használatban lévő validált mérőeszköz (194–199). 2014-ben annyiban módosították, hogy az EHRA 2-es csoportot további két alcsoportra osztották az alapján, hogy a tünetek az életminőséget enyhén (2a) vagy mérsékelt fokban (2b) befolyásolják (199). A vizsgálatban a 2b csoportba sorolt tünetekkel („zavaró tünetek”) rendelkező betegek voltak azok, akiknek egészségügyi szempontból

Ajánlás a módosított EHRA-skála alkalmazásához		
Ajánlás	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>
A PF-hez társuló tünetek minősítésére a klinikai gyakorlatban, illetve kutatási célból egyaránt a módosított EHRA tüneti skála alkalmazása javasolt.	I	C

előnye származott a ritmuskontroll-terápiából, így ez a változtatás egyfajta határt jelent a terápia kiválasztása szempontjából, feltételezve, hogy ez a besorolástól független is megerősítést nyer. Míg a betegek egy részének (25-40%) egyáltalán nincsenek vagy csak minimális tünetei vannak, addig sokan (15-30%) súlyos vagy az életerüket jelentősen beszűkítő tünetekről számolnak be (194, 196). A módosított EHRA-skála nagy segítséget nyújt a tünetorientált terápiás döntések meghozatalában.

## 7. A kockázati tényezők és a társuló kardiovaszkuláris betegségek felismerése és kezelése

Számos kardiovaszkuláris betegség és társuló állapot növeli a PF (8. táblázat), a rekurrens PF és a PF-hez társuló szövődmények kialakulásának esélyét. Ezen állapotok felismerése, megelőzésük és kezelésük fontos a PF és a vele járó betegségteher kialakulásának a megelőzésében. Ennélfogva ezen tényezőknek és kezelésüknek az ismerete elengedhetetlen a PF-betegek optimális ellátásához (203, 204).

### 7.1 Szívelégtelenség

Sok betegnél egyszerre van jelen szívelégtelenség és PF (215–217). A két betegség kockázati tényezői hasonlóak és mindkettőnél közös patofiziológia érvényesül (218). A szívelégtelenség és a PF egymás kiváltó és súlyosbító tényezői is lehetnek a szív szerkezeti remodellingje, a neurohormonális mechanizmusok aktivációja és a balkamra-funkció frekvenciafüggő romlása révén. A PF-fel egy időben – akár megtartott (left ventricular ejection fraction [LVEF]  $\geq 50\%$ ), akár csökkent kamrafunkcióval járó (LVEF  $< 40\%$ ) (219, 220) – szívelégtelenségben is szenvedő betegeknek rosszabb a prognózisa, beleértve a magasabb mortalitást is (16, 221). A szívelégtelenség kezeléséről szóló legfrissebb ESC Útmutató (222) már külön tárgyalja a szívelégtelenségnek egy új alcsoportját, amelybe a közepesen csökkent ejekciós frakcióval rendelkező (HFmrEF, LVEF: 40-49%) szívelégtelen betegek tartoznak. Ezekről a betegről egyelőre még kevés adat áll rendelkezésre. Az egyidejűleg szívelégtelenségben és PF-ben is szenvedő betegeknek az ellátás célja minden esetben a kedvezőtlen események kialakulásának megelőzése és a jó életminőség fenntartása a bal kamrai ejekciós frakció mértékétől függetlenül (223). Szívelégtelen betegeknek a PF kezelésének általános szempontjai nem

7. TÁBLÁZAT. A módosított European Heart Rhythm Association tüneti skála (Wynn és munkatársai (199))

Módosított EHRA	Tünetek	Jellemzők
1	Nincsenek	A PF nem jár tünetekkel
2a	Enyhe	A PF tünetei nem befolyásolják a beteg mindennapi tevékenységét <sup>a</sup>
2b	Mérsékelt	A PF tünetei nem befolyásolják a beteg mindennapi tevékenységét, a beteget azonban zavarják <sup>a</sup>
3	Súlyos	A PF tünetei befolyásolják a beteg mindennapi tevékenységét
4	Korlátozó mértékű	A tünetek korlátozzák a beteget a mindennapi teendők elvégzésében

PF: pitvarfibrilláció.; EHRA: European Heart Rhythm Association.

<sup>a</sup>Az EHRA 2-es csoporton belül 2a és 2b alcsoportok különböztethetők meg az alapján, hogy a beteget zavarják-e a tünetek. A PF-hez társuló tünetek leggyakrabban a kimerültség/fáradékonyság, terhelésre jelentkező nehézlégzés, vagy ritkábban palpitáció és mellkasi fájdalom (42, 194, 200–202).

**8. TÁBLÁZAT.** A pitvarfibrillációhoz társuló független kardiovaszkuláris és egyéb állapotok

Jellemzők/társbetegségek	PF-hez való viszonyuk
Genetikai hajlam (PF fennállása mellett többszörös gyakori génavariánsok jelenléte) (64)	HR: 0,4–3,2
Előrehaladott életkor (19)	HR:
50–59 év	1,00 (referencia korcsoport)
60–69 év	4,98 (95%-os CI: 3,49–7,10)
70–79 év	7,35 (95%-os CI: 5,28–10,2)
80–89 év	9,33 (95%-os CI: 6,68–13,0)
Hipertenzió (kezelt) fennállása vs. hiánya (19)	HR: 1,32 (95%-os CI: 1,08–1,60)
Szívelégtelenség fennállása vs. hiánya (19)	HR: 1,43 (95%-os CI: 0,85–2,40)
Billentyűbetegség fennállása vs. hiánya (205)	RR: 2,42 (95%-os CI: 1,62–3,60)
Miokardiális infarktus fennállása vs. hiánya (19)	HR 1,46 (95% CI 1,07–1,98)
Pajzsmirigy-diszfunkció (206, 207)	(referencia: euthyroid állapot)
Hypothyreosis	HR: 1,23 (95%-os CI: 0,77–1,97)
Szubklinikus hyperthyreosis	RR: 1,3 (95%-os CI: 1,19–1,44)
Hyperthyreosis tünetekkel	RR: 1,42 (95%-os CI: 1,22–1,63)
Obesitas (19, 208)	HR:
Nincs (BMI <25 kg/m <sup>2</sup> )	1,00 (referencia)
Túlsúly (BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup> )	1,13 (95%-os CI: 0,87–1,46)
Elhízás (BMI ≥31 kg/m <sup>2</sup> )	1,37 (95%-os CI: 1,05–1,78)
Diabetes mellitus fennállása vs. hiánya (19)	HR: 1,25 (95%-os CI: 0,98–1,60)
Krónikus obstruktív tüdőbetegség (209)	RR:
FEV1 ≥80%	1,00 (referencia)
FEV1 60–80%	1,28 (95%-os CI: 0,79–2,06)
FEV1 <60%	2,53 (95%-os CI: 1,45–4,42)
Obstruktív alvási apnoe fennállása vs. hiánya (210)	HR: 2,18 (95%-os CI: 1,34–3,54)
Krónikus vesebetegség (211)	OR:
Nincs	1,00 (referencia)
1. vagy 2. stádium	2,67 (95%-os CI: 2,04–3,48)
3. stádium	1,68 (95%-os CI: 1,26–2,24)
4. vagy 5. stádium	3,52 (95%-os CI: 1,73–7,15)
Dohányzás (212)	HR:
Soha	1,00 (referencia)
Korábban	1,32 (95% CI 1,10–1,57)
Jelenleg	2,05 (95% CI 1,71–2,47)
Alkoholfogyasztás (213)	RR:
Nincs	1,00 (referencia)
1-6 ital/hét	1,01 (95%-os CI: 0,94–1,09)
7-14 ital/hét	1,07 (95%-os CI: 0,98–1,17)
15-21 ital/hét	1,14 (95%-os CI: 1,01–1,28)
>21 ital/hét	1,39 (95%-os CI: 1,22–1,58)
Rendszeres intenzív testmozgás (214)	RR:
Nincs	1,00 (referencia)
<1 nap/hét	0,90 (95%-os CI: 0,68–1,20)
1-2 nap/hét	1,09 (95%-os CI: 0,95–1,26)
3-4 nap/hét	1,04 (95%-os CI: 0,91–1,19)
5-7 nap/hét	1,20 (95%-os CI: 1,02–1,41)

különböznek a többi betegetől, néhány dolgot azonban érdemes figyelembe venni. Szem előtt kell tartani, hogy ezeknél a betegeknek az egyetlen, prognosztikai szempontból bizonyítottan hatékony terápia az antikoagulálás, ezért minden stroke-kockázattal rendelkező betegnél megfelelő orális antikoagulálást kell indítani (ld. 8. fejezet).

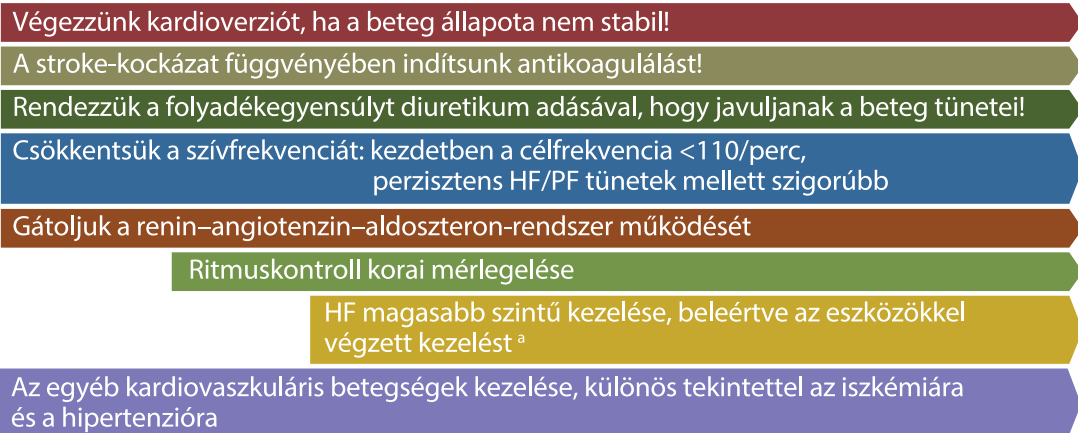
*7.1.1 Pitvarfibrilláció és csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség*

Ahogy az ESC Útmutatóban részletesen szerepel, a csökkent ejekciós frakcióval járó (HFrEF) szívelégtelenségben szenvedő betegeknek az orális antikoagulálás mellett a szívelégtelenség standard terápiáját kell alkalmazni (222). Ennek a terápiának a részét képezik az angiotenzin konvertáló enzim-inhibitorok (ACEI) vagy az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB), a mineralokortikoid-antagonisták, a defibrillálás, a kardiális reszinkronizációs terápia (218), valamint a kombinált angiotenzinreceptor-neprilizin-gátlás (ARNI) azoknál a betegeknek, akiknél folyamatosan fennállnak a tünetek és képesek tolerálni ACEI vagy ARB szedését (224). A PF frekvenciájának szabályozását a 9. fejezet tárgyalja részletesen. Röviden összefoglalva, csak a béta-blokkolók és a digoxin adható a HFrEF-betegeknek, mivel a verapamilnak és a diltiazemnek negatív inotrop hatása van. A klinikailag stabil HFrEF-betegeknek általában a béta-blokkolók az elsőként választandók, habár egy egyéni betegadatokat feldolgozó, randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT) összefogó metaanalízis szerint a kiinduláskor PF-ben szenvedő betegeknek a béta-blokkoló kezelés mellett a placebohoz viszonyítva nem alacsonyabb a halálozás (HR: 0,97, 95%-os CI: 0,83–1,14) (23). A digoxint széles körben használják, azonban PF-betegeknek nem végeztek vele „head-to-head” randomizált kontrollált összehasonlító vizsgálatokat. Egy megfigyeléses vizsgálatokat tömörítő metaanalízis semlegesnek találta a digoxin hatását a halálozásra az egyidejűleg PF-ben és szívelégtelenségben szenvedő betegeknek (korrigált HR a megfigyeléses vizsgálatokból: 0,90, 95%-os CI: 0,70–1,16, párosítási modellel becsült relatív kockázat [RR] a megfigyeléses vizsgálatokból: 1,08, 95%-os CI: 0,93–1,26) (225). Vagyis a HFrEF mellett fennálló PF kezelésére indított kezdeti és kombinált frekvenciakontroll-terápiánál egyénileg mérlegelni kell a beteg jellemzőit és tüneteit. Akut dekompenzált szívelégtelenségben a béta-blokkolók adását későbbre kell halasztani, rossz veseműködésű betegeknek pedig számolni kell azzal, hogy a digoxin felhalmozódik a szervezetben és mellékhatásokat okoz (ld. 9. fejezet).

A súlyos tünetekkel jelentkező, egyidejűleg HFrEF-ben és PF-ben szenvedő betegeknek a frekvenciakontroll mellett szükség lehet ritmuskontroll-terápiára is. Számos, relatíve kis betegszámú kohorsznál és vizsgálatban tett megfigyelés igazolja, hogy a ritmuskontroll-terápiát előnyben kell részesíteni azoknál a betegeknek,

**Az akután jelentkező PF-ben és szívelégtelenségben szenvedő betegek ellátása**

Akut ellátás      Krónikus ellátás



ACE: angiotenzin konvertáló enzim; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ARNI: angiotenzinreceptor-neprilizin gátló; bpm: ütés/perc; HF: szívelégtelenség; PF: pitvarfibrilláció.

<sup>a</sup>A csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegeknek. Mérlegeljük a kombinált ARNI adását, ha a tünetek folyamatosan fennállnak és a beteg tolerálja az ACE-gátlók vagy az ARB-k szedését.

\*Kotecha és Piccini közleményéből átvéve (218).

**4. ÁBRA.** Az újonnan diagnosztizált szívelégtelenségben és PF-ben szenvedő betegek kezdeti ellátása. Kotecha és Piccini közleményéből átvéve (218)

akiknél gyors kamrafrekvenciájú PF miatt alakul ki HF-rEF (tachycardiomyopathia), mivel a sinusritmus helyreállítását követően javul a balkamra-funkció (185, 226–228). A tachycardiomyopathia diagnózisának felállítása kihívást jelenthet, és adott esetben szükség lehet a sinusritmus helyreállítására (229). Egyidejűleg fennálló HFrEF-ben és PF-ben elvégzett katéterablációval megfelelően helyreállítható a bal kamra működése és azzal együtt a beteg életminősége (185, 226–228), ehhez azonban további adatokra van szükség. A 4. ábra szemlélteti a pitvarfibrilláló szívelégtelen betegek kezelésének menetét.

**7.1.2 Pitvarfibrilláció és megőrzött ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség**

Nehéz felállítani a megőrzött ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFpEF) diagnózisát PF-betegeknél, mivel nehéz egymástól elkülöníteni a szívelégtelenség és a PF tüneteit. A kardioverzió, és a klinikai kép újraértékelése segíthet a differenciáldiagnózisban, ezek azonban csak tüneti kezelésre alkalmasak, mivel HFpEF-ben prognosztikai szempontból kedvező specifikus terápia jelenleg nem ismert. Az echokardiográfia segítheti a HFpEF felismerését szimptomás PF esetén azáltal, hogy igazolja a háttérben fennálló strukturális szívbetegséget (pl. a balkamra-hipertrofiát [LVH]) és/vagy alkalmas a diasztolés diszfunkció mérésére. A szöveti Dopplerrel kimutatható korai diasztolés áramlási sebesség ( $e'$  paraméter) csökkenése a bal kamra relaxációs zavarát jelzi, míg az  $E/e'$  hányados jól korrelál az invazív módszerrel mérhető bal kamrai töltőnyomással (230–234). A natriuretikus peptidek szintjének mérése része a HFpEF diagnosztikus kivizsgálásának

(222) annak ellenére, hogy a natriuretikus peptidek szintje PF-ben emelkedett, az optimális diagnosztikai küszöbérték („cut-off” érték) pedig egyelőre nem ismert (235). Az egyidejűleg HFpEF-ben és PF-ben szenvedő betegek ellátása során a folyadékhiánytartás egyensúlyának fenntartására és a társuló állapotok (pl. magas vérnyomás, miokardiális iszkémia) kezelésére kell törekedni.

**7.1.3 Pitvarfibrilláció és közepesen csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség**

A közepesen csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (HFmrEF) egy nemrégiben létrehozott új entitás. Azok a betegek tartoznak ebbe a csoportba, akiknél észlelhetőek a szívelégtelenség jelei és tünetei, a LVEF 40-49% közötti, a natriuretikus peptidek szintje emelkedett, és vagy bal pitvari megnagyobbodással együtt járó balkamra-hipertrofia vagy diasztolés diszfunkció igazolható (222). PF-betegeknél még nehezebb a diagnózis felállítása, mivel PF-ben eleve emelkedett a natriuretikus peptidek szintje és gyakran észlelhető bal pitvari megnagyobbodás szívelégtelenség fennállásának hiányában is. A bal kamrai ejekciós frakció mértéke szintén változó, PF-ben pedig nehezen megítélhető a PF-indukálta szisztolés balkamra-diszfunkció a szív ciklusok változó hossza miatt. Az egyidejűleg HFmrEF-ben és PF-ben szenvedő betegek számára szabott speciális kezelési stratégia kialakításához még további vizsgálatok szükségesek.

**7.1.4 A pitvarfibrilláció megelőzése szívelégtelenségben**

Nagyszabású randomizált vizsgálatok eredményeinek retrospektív elemzéséből az derült ki, hogy az ACE-gát-

lóval vagy ARB-vel kezelt betegek körében alacsonyabb az újonnan felismert PF incidenciája, mint a placebóval kezeltéknél (236–238). A HFpEF-betegek között már kevésbé egyértelmű az ACE-gátló vagy ARB-kezelés mellett megfigyelhető incidencia-csökkenés (239), szívelégtelenségben nem szenvedőknél pedig egyáltalán nem figyelhető meg (240–242). Úgy tűnik, a neprilizin-gátlás nem járul hozzá a PF incidenciájának további csökkenéséhez (224). A béta-blokkoló terápia mellett 33%-kal csökkent az incidentális PF korrigált esélyhányadosa az előzőleg ACE-gátlóval vagy ARB-vel kezelt HFpEF-betegeknél. Ez a tény is azt bizonyítja, hogy mennyire fontos a béta-blokkoló terápia alkalmazása a sinusritmusban lévő HFpEF-betegeknél (23). Az eplerenon – ami egy mineralokortikoid-receptor-antagonista – az ACE-gátlók/ARB-k és a béta-blokkolók mellé adva szintén csökkentette az újonnan felismert PF kialakulásának kockázatát a New York Heart Association (NYHA) II. stádiumú, LVEF ≤35% betegeknél (243).

### 7.2 Magas vérnyomás

A magas vérnyomás stroke-kockázati tényezőnek számít PF-ben. A kontrollálatlan magas vérnyomás fokozza a stroke és a vérzéses események kialakulásának a kockázatát, valamint a PF visszatéréséért is felelős lehet. Ezért a megfelelő vérnyomás-kontrollnak a PF-betegek kezelésének szerves részét kell képeznie (247). A renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer gátlásával megakadályozható a szerkezeti remodelling és a PF visszatérése (236, 244). A dán egészségügyi adatbázisból nyert adatokkal nemrégiben elvégzett elemzés arra kereste a választ, hogy a különböző antihipertenzív szerek hogyan befolyásolják hosszú távon a PF előfordulását. A vizsgálatból az derült ki, hogy az ACE-gátlók és az ARB-k kedvező hatással rendelkeznek (245). A másodlagos elemzések azt mutatták, hogy szívelégtelenségben vagy balkamra-hipertrofiában szenvedő betegeknek az ACE-gátlók vagy az ARB-k mellett alacsonyabb az újonnan felismert PF incidenciája (238, 246). Balkamra-diszfunkció vagy szívelégtelenség nélkül fennálló, igazolt PF-ben a rekurrens PF megelőzésére nem találták hatékonyabbnak az ARB-eket a placebo-nál (240, 241). Kardioverzió után, az antiaritmiás terápia mellé bevezetett ACE-gátló- vagy ARB-kezelés csökkentheti a PF visszatérését az önmagában alkalmazott antiaritmiás terápiához képest (248, 249). Ezeket a vizsgálatokat felölelő metaanalízis azt feltételezte, hogy alacsonyabb a rekurrens PF kockázata (236–238, 250), de egy kontrollált vizsgálatnak sem sikerült igazolni a kezelés eredményességét (240, 251).

### 7.3 Szívbillentyű-betegség

A szívbillentyűbetegséghez függetlenül társul incidentális PF (252). A PF-betegek mintegy 30%-ának van valamilyen billentyűbetegsége, amelyre gyakran csak echokardiográfiával derül fény (201, 253–255). A PF rontja a súlyos fokú billentyűbetegségben szenvedők

Ajánlások a pitvarfibrilláció ellátásához billentyűbetegségben szenvedőknél			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Súlyos mitralis regurgitáció és megőrzött balkamra-funkció miatt kialakuló újonnan felismert PF esetén megfontolandó a korai mitralis billentyűműtét a tünetek hiányában is, különösen akkor, ha elvégezhető a billentyűplasztika.	Ila	C	276
Súlyos mitralis stenosis mellett kialakuló újonnan felismert PF-ben mitralis valvulotomia végezhető azoknál az aszimptomatikus betegeknek, akiknél ehhez megfelelő a billentyű anatómiai felépítése.	Ila	C	

PF: pitvarfibrilláció; LV: bal kamrai.  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

prognózisát (256), az aorta- vagy a mitralis billentyűbetegség miatt műtéten vagy a transzkatóéteres intervención átesett betegeket is (257–262). A billentyűbetegséghez fokozott tromboembólia-kockázat társulhat, amely PF-betegeknél valószínűleg fokozza a stroke-kockázatot is (263). A szívelégtelenségnél leírtakhoz hasonlóan a billentyűbetegségek és a PF egymást befolyásoló és fenntartó tényezői lehetnek a volumen- és nyomástúlerhelés, a tachycardiomyopathia és a neurohormonális tényezőkön keresztül jöhet létre (264–270). Súlyos billentyűelégtelenség esetén a PF a progresszió jelének tekinthető, a billentyűplasztika vagy a billentyűcsere szükségességét mutatja (271).

A PF-nek hagyományosan két formáját különböztetik meg: a „valvuláris” és a „non-valvuláris” pitvarfibrillációt (272). Habár kissé eltérő definíciók vannak használatban, a valvuláris PF leginkább azoknál a betegeknek jelentkezik, akik valamilyen reumás eredetű billentyűbetegségben (elsősorban mitralis stenosisban) szenvednek vagy műbillentyűvel élnek. Valójában, amíg a mitralis stenosisos betegeknek a tromboembólia szempontjából többletkockázatnak számít a PF (263, 273, 274), nincsenek arra vonatkozóan egyértelmű evidenciák, hogy más billentyűbetegségekben (pl. mitralis regurgitáció, aortabillentyű betegségei) is figyelembe kellene venni az a PF-et az antikoagulálás megválasztásakor vagy a tényleges stroke-kockázat számításakor (275). Ezért úgy döntöttünk, hogy a régi „non-valvuláris” PF-megnevezés helyett bevezetjük a specifikus kiváltó ok megjelölését.

### 7.4 Diabetes mellitus

A diabetes és a PF gyakran áll fenn egy időben, mivel ezek több közös kockázati tényezővel is társulnak (277–283). A diabetes kockázati tényezőnek számít a stroke és a PF egyéb szövődményeinek kialakulása szempontjából (284). PF-betegeknél a régóta fennálló diabetes magasabb tromboembólia kockázattal jár, míg az OAC kapcsán fellépő vérzés szempontjából nem jelent magasabb kockázatot (285). Sajnálatos

Ajánlás az elhízott pitvarfibrilláló betegek ellátásához			
Ajánlás	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Elhízott PF-betegeknél csökkenteni kell a testsúlyt az egyéb kockázati tényezők kezelésével párhuzamosan ahhoz, hogy csökkenjenek a tünetek és a PF-epizódok száma.	Ila	B	204, 288, 296
PF: pitvarfibrilláció. <sup>a</sup> Ajánlás osztálya; <sup>b</sup> Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup> Hivatkozások.			

módon diabéteszeseknél az intenzív glikémiás-kontroll nem befolyásolja az újonnan felismert PF kialakulásának gyakoriságát (284), a metformin terápia mellett azonban alacsonyabb PF-kockázatot figyeltek meg, sőt még a stroke-kockázat is alacsonyabbnak tűnik hosszú távon (13). A diabéteszes retinopathia – amely a fennálló betegség súlyosságára utal – nem növeli az okuláris vérzés kockázatát antikoagulált betegeknél (287).

## 7.5 Elhízás és fogyás

### 7.5.1 Az elhízás mint kockázati tényező

Az elhízás fokozza a PF kockázatát (8. táblázat) (288–291), amely progresszívan emelkedik a BMI növekedésével (288, 2910–291). Az elhízottaknál súlyosabb bal kamrai diasztolés diszfunkciót, megnövekedett szimpatikus aktivitást, fokozott gyulladásos és zsíros infiltrációt találtak a pitvarokban (293–295). PF-betegeknél az elhízás kockázati tényezőnek számít az iszkémiás stroke, a tromboembólia és a halálozás szempontjából is (292).

### 7.5.2 Fogyás az elhízott pitvarfibrilláló betegeknél

Az intenzív fogyás (10-15 kg súlyvesztés) az egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők kezelésével egyidejűleg a PF rekurrenciájának és a tüneteknek a csökkentését eredményezte, szemben azzal a megközelítéssel, amikor az elhízott PF-betegeket csak általános tanácsokkal látták el (203, 204, 296). A kardiorespiratorikus állapot javításával tovább csökkenhet a PF-epizódok száma az elhízott betegeknél (297). Habár ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei még további megerősítésre várnak, rámutatnak a fogyás pozitív hatására elhízott PF-betegeknél.

### 7.5.3 Katéterabláció elhízott betegeknél

Az elhízás növelheti a PF rekurrenciájának a gyakoriságát katéterablációt követően (298–301), ebből a szempontból az obstruktív alvási apnoe egy fontos hajlamosító tényezőnek számít. A PF ablációja az elhízott betegeknél gyakran magasabb sugárdózissal és magasabb szövődéményráttával jár (302, 303). Érdekes, hogy a PF katéterablációját követő tüneti javulás hasonló mértékű az elhízott és a normál testsúlyú betegeknél (298). Tekintettel arra, hogy a fogyással csökkenthető a PF-epizódok száma (ld. 6.5.2. fejezet), elhízott betegeknél a katéterabláció lehetőségének felajánlása mellett javasolni kell a testsúlycsökkentésre irányuló életmódváltást is.

Ajánlások a pitvarfibrilláció ellátásához légzőszervi megbetegedésben szenvedőknél			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Elsőként a hypoxia és az acidózis korrekcióját javasolt elvégezni azoknál, akiknél egy akut tüdőbetegséggel egy időben vagy egy krónikus tüdőbetegség exacerbációja során lép fel PF.	Ila	C	
Minden PF-betegnél keresni kell az alvási apnoe szindróma klinikai tüneteit.	Ila	B	304, 305, 314, 315
Az alvási apnoe szindróma kezelését úgy kell beállítani, hogy csökkenjen a PF rekurrenciája és javuljon a kezelés eredményessége.	Ila	B	307–311
PF: pitvarfibrilláció <sup>a</sup> Ajánlás osztálya; <sup>b</sup> Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup> Hivatkozások			

## 7.6 Krónikus obstruktív tüdőbetegség, alvási apnoe és egyéb légzőszervi megbetegedések

Az obstruktív alvási apnoe-hoz is társulhat PF (304, 305). Obstruktív alvási apnoe fennállása esetén számos patofiziológiai mechanizmus hozzájárulhat a PF kialakulásához: ilyenek az autonóm diszfunkció, a hypoxia, a hypercapnia és a gyulladás (96, 304–307). Obstruktív alvási apnoe-ban megnő az intrathoracalis nyomás, amely önmagában és a vagus tónus növelésével egyaránt képes lerövidíteni a pitvari akciós potenciál hosszát és PF-et indukálni. A kockázati tényezők eliminálása és a folyamatos pozitív nyomású lélegeztetés képes csökkenteni a PF rekurrenciáját (308–312). Indokolt lehet az obstruktív alvási apnoe szűrése a kockázati tényezőkkel rendelkező PF-betegeknél. Az obstruktív alvási apnoe terápiáját úgy kell beállítani, hogy az javítsa a PF-kezelés hatékonyságát az adott betegnél. A főként centrális eredetű alvási apnoe-ban szenvedő HFrEF-betegeknél (akiknél 25%-ban PF is fennáll) (313) nem alkalmazható servo-kontrollált nyomástámogatott lélegeztetés.

A krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedőknél gyakran lépnek fel pitvari tachycardiák, amelyeket EKG alapján el kell tudni különíteni a PF-től. A bronchospasmus oldására használt szerek – különösen a theophyllin és a béta-agonisták – PF-et provokálhatnak és nehezítik a kamrai válasz kontrollálását. A nem szelektív béta-blokkolók, a sotalol, a propafenon, az adonin csak kellő óvatossággal adhatóak jelentős mértékű bronchospasmus esetén, míg a krónikus obstruktív tüdőbetegeknél biztonsággal alkalmazhatók. A szelektív béta-1-receptor-blokkolók (pl. bisoprolol, metoprolol, nebivolol), a diltiazem és a varapamil általában jól tolerálhatók és hatékonyak (ld. 9. fejezet).

## 7.7 Krónikus vesebetegség

A CKD-betegek 15-25%-ánál van jelen PF (316). A CKD-t relatíve szigorúan definiálják a legtöbb PF-fel

Ajánlások a pitvarfibrilláló vesebetegek ellátásához			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Minden PF-betegnél ajánlott felmérni a vesefunkciót a szérum kreatinin és a kreatinin-clearance értéke alapján, hogy felismerésre kerüljön az esetleges vesebetegség és a megfelelő dózisban lehessen folytatni a gyógyszeres terápiát.	I	A	316, 318–321
Minden antikoagulálásban részesülő PF-betegnél érdemes évente legalább egyszer meghatározni a vesefunkciót, hogy felfedezésre kerüljön a krónikus veseelégtelenség.	Ila	B	

PF: pitvarfibrilláció  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

kapcsolatos vizsgálatban. Habár a 60 ml/perces becsült kreatinin-clearance (CrCl) érték CKD-re utal, számos PF-betegekkel végzett vizsgálatban a NOAC beállításához a Cockcroft-Gault formula alapján számított CrCl <50 ml/perces értéket vették alapul. PF-betegeknél a CrCl értéke idővel csökkenhet (317). A CKD-betegek orális antikoagulálásával a 8.2.4. fejezet foglalkozik.

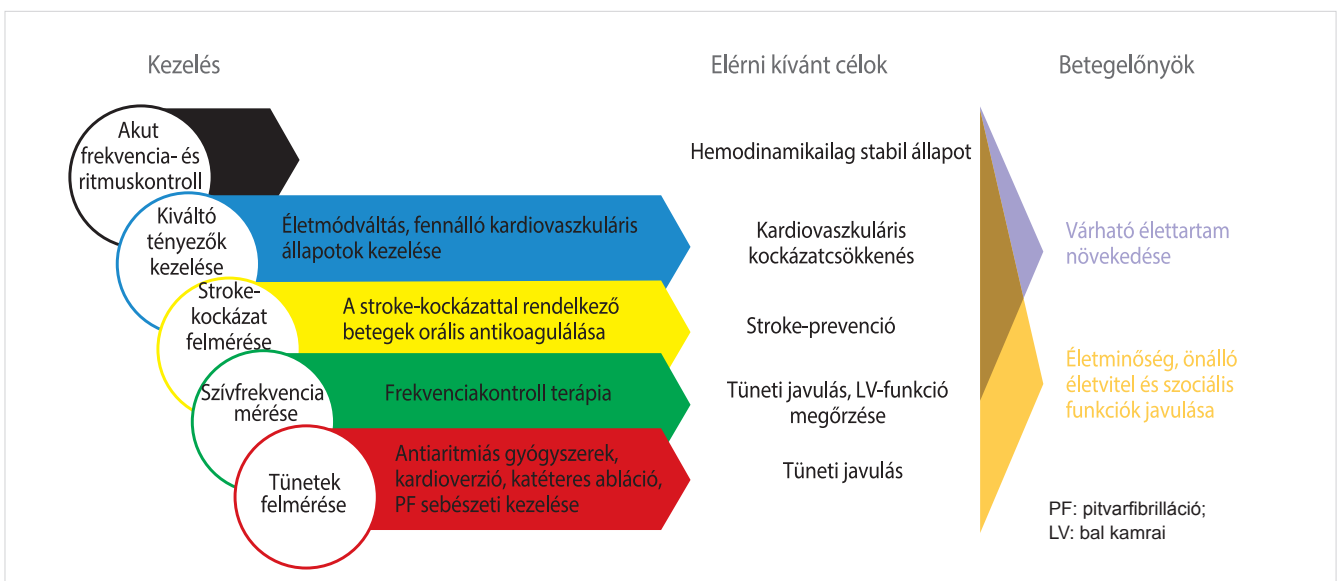
### 8. A pitvarfibrilláló beteg integrált ellátása

A legtöbb beteg a gyógyszereseken, a közösségi egészségügyi dolgozókon vagy a házi orvosokon keresztül kerül az egészségügyi ellátórendszerbe. Mivel a PF gyakran tünetmentes formában zajlik („néma PF”), ezeknek az egészségügyi szakembereknek fontos szerepük van a PF észlelésében és megfelelő ellátásában. Az egészségügyi ellátás igénybevételekor már az első vizsgálat alkalmával fel kell ismerni a PF-et, amelyre a legtöbb egészségügyi létesítményben lehetőség van (ahol elérhető egy EKG-készülék).

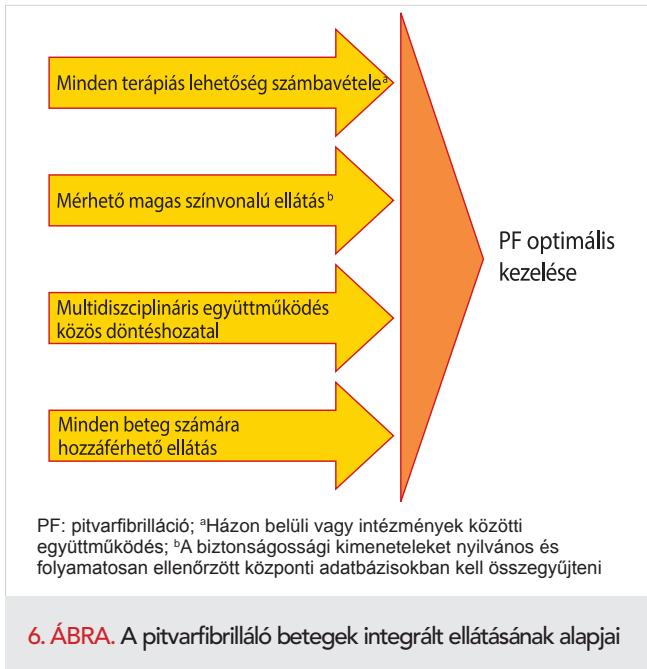
Az újonnan észlelt PF-fel jelentkező betegeknél már az első vizsgálat alkalmával javasolt tájékozódni a következő 5 kérdéskör tekintetében (5. ábra). Ezek a következők:

1. Hemodinamikai instabilitás, vagy súlyos, a beteget korlátozó tünetek megléte.
2. Kiváltó okok (pl. thyreotoxicosis, szepszis, vagy posztoperatív PF), hajlamosító kardiovaszkuláris állapotok fennállása.
3. A stroke-kockázat mértéke és az antikoagulálás szükségessége.
4. A szívfrekvencia és a frekvenciakontroll szükségessége.
5. A tünetek mérlegelése és ritmuskontroll-terápia indítása.

A PF kezelésének integrált és strukturált megközelítése – az orvoslás többi területéhez hasonlóan (322–324) – lehetővé teszi az egységes, irányelvekre épülő ellátás biztosítását minden beteg számára (325) (6. ábra), ezzel együtt a várható kimenetek javulását (42, 326, 327). Ez a megközelítés összhangban áll a WHO által kidolgozott krónikus ellátási modellben (Innovative Care for Chronic Conditions Framework) javasoltakkal (328). Az első vizsgálatot követően a beteget egy szakellátó intézménybe kell irányítani, vagy legalább egy kardiológus szakorvoshoz, hogy a beteg kardiovaszkuláris állapotát teljes körűen felmérjék (329). Sürgős vagy azonnali beutalásra is szükség lehet (9. táblázat). A pitvarfibrillációval újonnan diagnosztizált beteg integrált ellátása segíthet kiküszöbölni a jelenlegi ellátás hiányosságait, mint az antikoagulálás nem teljes körű alkalmazását, ezen kívül frekvencia- és ritmuskontroll-terápiában részesülhet a beteg, valamint következetesen végezhető a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentés. A PF-betegek integrált ellátásának megvalósításához szükség van a háziorvos, a kardiológus, a szívsebész, a PF ellátásá-



5. ÁBRA. A pitvarfibrilláló betegek akut és krónikus ellátása, az elérni kívánt célok és betegelőnyök. A 4. AFNET/EHRA konszenzus konferencia jelentéséből átvéve (76)



ban jártas szakorvos, a stroke ellátásában jártas szakorvos, az ellátásban résztvevő egyéb egészségügyi dolgozók és a beteg együttműködésére, életmódváltásra, a kardiovaszkuláris alapbetegség kezelésére és a PF speciális kezelésére (7. ábra).

### 8.1 A pitvarfibrilláció integrált ellátását támogató evidenciák

A PF ellátására már számos strukturált megközelítést kidolgoztak. Vannak evidenciák, amelyek alátámasztják ezeknek a helyességét, azonban további vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy melyik a legoptimálisabb integrált ellátási módszer. Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban az integrált megközelítés előtérbe helyezte a PF evidenciákon ala-

### 9. TÁBLÁZAT. A pitvarfibrilláció szakellátásának sürgős igénybevitelét indokló klinikai tünetek<sup>a</sup>

#### Klinikai állapotok

Hemodinamikai instabilitás
Kontrollálhatatlan frekvencia
Tüneteket okozó bradycardia, amely nem rendeződik a frekvenciakontroll-gyógyszerek dózisének csökkentését követően
Súlyos angina vagy romló balkamra-funkció
Tranziens iszkémiás attack vagy stroke

<sup>a</sup>A megfelelő betegeknél azonnali antikoagulációt kell indítani és nem igényelnek rutinszerűen szakorvosi ellátást.

puló ellátását és egyharmadával csökkentette a kardiovaszkuláris hospitalizációt és a kardiovaszkuláris halálozást magába foglaló összetett végpontot az átlagosan 22 hónapos utánkövetési idő alatt (14,3% vs. 20,8%, HR: 0,65, 95%-os CI: 0,45–0,93, p=0,017) a megszokott ellátási módszerhez viszonyítva egy nagy, harmadlagos ellátási szintű központban (330). Ebben a vizsgálatban költséghatékonyak tűnt az integrált ellátási mód alkalmazása (331). Ezzel szemben egy ausztrál randomizált, kontrollált vizsgálatban – amelyben az integrált ellátás csak a PF ellátásának az első időszakára korlátozódott – mindössze kevés előnyét tapasztalták ennek az ellátási formának a nem tervezett kórházi felvételek és a halálozás szempontjából. Ez is az integrált ellátás tartós alkalmazásának fontosságát hangsúlyozza (332). A PF integrált ellátását vizsgáló két megfigyeléses tanulmány kevesebbnek találta a hospitalizációs arányt (333, 334), míg egy másik vizsgálatból az derült ki, hogy kevesebb a stroke előfordulása (333), megint egy másik nem randomizált vizsgálat pedig csökkenő tendenciát észlelt a halálozás összetett végpontját, a kardiovaszkuláris okból bekövetkező hospitalizációt és a PF miatt szükségessé vált sürgősségi ellátás igénybevitelének gyakoriságát tekintve (335). További vizsgálatok szükségesek a té-

A PF integrált ellátása			
Betegbevonás	Multidiszciplináris teamek	Technológiai eszközök	Hozzájárás az összes kezelési lehetőséghez
<ul style="list-style-type: none"> <li>• központi szerepük van az ellátásban,</li> <li>• betegedukáció,</li> <li>• a beteg felkészítése és bátorítása, hogy önellátóvá váljon,</li> <li>• a beteg oktatása, tanácsokkal ellátása a helyes életmóddal és a kockázati tényezők kiküszöbölésével kapcsolatosan,</li> <li>• közös döntéshozatal</li> </ul> <p>• jól tájékozott, a terápiában szerepet vállaló, saját érdekeit érvényesíteni képes beteg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• orvosok (általános orvosok, kardiológusok, stroke-szakemberek, szívsebészek) és egészségügyi szakemberek egy kollaboratív modellben dolgoznak,</li> <li>• hatékonyan ötvözik a kommunikációs készségeket, az oktatást és a tapasztalatot,</li> </ul> <p>• együttműködés a PF gondozását végző multidiszciplináris teamen belül</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tájékoztatást nyújtanak a PF-ről,</li> <li>• klinikai döntéstámogatás,</li> <li>• ellenőrző listák és kommunikációs eszközök,</li> <li>• egészségügyi szakemberek és betegek számára készült,</li> <li>• a terápiahűség és hatékonyság folyamatos követése,</li> </ul> <p>• navigációs rendszer, amely segíti az ellátást végző csapatot a döntéshozatalban</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• az életmódváltás strukturált támogatása,</li> <li>• antikoagulálás,</li> <li>• frekvenciakontroll,</li> <li>• antiaritmiás gyógyszerek,</li> <li>• katéteres és sebészi beavatkozások (abláció, LAA-zárás, PF-sebészet stb.),</li> </ul> <p>• komplex döntéshozatal az ellátásról a PF Szív Munkacsoport jóváhagyásával</p>

**7. ÁBRA.** A pitvarfibrilláló betegek integrált ellátásának alapjai (PF: pitvarfibrilláció; LAA: bal pitvari fülcse)

mában, a különböző egészségügyi ellátórendszerekben pedig valószínűleg eltérő integrált ellátási modellek kialakítására van szükség.

## 8.2 A pitvarfibrilláció integrált ellátásának elemei

### 8.2.1 A beteg bevonása az ellátásba

A beteg központi szerepet tölt be az ellátás folyamatában. Mivel a PF-kezeléséhez a beteg közreműködése az életmódváltás tekintetében, illetve terápiáshűsége a tartós, és sokszor nem kézzelfogható haszonnal járó terápia kapcsán elengedhetetlen. Meg kell értetni a beteggel, hogy mi az ő saját felelőssége a terápiában. Az orvosok és az egészségügyi szakemberek felelőssége, hogy a PF-betegek evidenciákon alapuló ellátásban részesüljenek, a terápia-adherencia viszont végsősoron a tájékozott és önrendelkezési jogát gyakorló, autonóm beteg felelőssége. Ezt jelenti a „közös felelősségvállalás” (336). A betegnek, és gyakran az élettársának vagy hozzátartozójának a felvilágosítása és oktatása tehát nélkülözhetetlen abból a szempontból, hogy a beteg önellátóvá váljon és aktívan részt tudjon venni a közös döntéshozatalban (326, 328), megértse a betegség természetét és a felajánlott kezelés lényegét (337).

### 8.2.2 Multidiszciplináris teammunka pitvarfibrillációban

A feladatok átruházása a szakorvosokról az általános orvosokra, valamint az orvosokról az ellátásban résztvevő egészségügyi szakemberekre az integrált ellátási modell alapkoncepciójának része. Egy multidiszciplináris pitvarfibrillációval foglalkozó teamen belül hatékonyan ötvöződnének az interperszonális és kommunikációs készségek, az oktatás és a PF ellátása területén megszerzett szakértelem, csakúgy, mint a szükséges technológiai háttér ismerete. Ez a megközelítés arra mutat rá, hogy mennyire fontos lenne a jelenlegi gyakorlat átalakítása oly módon, hogy a nem szakembe-

rek és az egészségügyi szakdolgozók jelentős szerepet vállaljanak a betegoktatásban és az ellátás megszervezésében, míg a szakemberek az ellátás szakmai részét végezzék. A kulturális és a regionális különbségek meghatározzák az egyes PF-teamek összetételét.

### 8.2.3 A nem specialisták szerepe

Sok szakirányú végzettséggel nem rendelkező egészségügyi szakember (pl. az alapellátásban dolgozó orvosoknak) széles körű tapasztalattal rendelkezik a stroke megelőzésében és a PF-betegek elsődleges ellátásában. Másoknak viszont képzéseken kell résztvenniük, hogy elsajátítsák ezt a tudást. A PF további ellátásához (pl. társuló kardiovaszkuláris állapotok felismerése, antiaritmiás kezelés, intervenciók kezelése) azonban gyakran már szakemberek bevonására van szükség. Az integrált ellátási elv alapján egy nem szakorvos feladata a kezelés elindítása és a beteg azonnali szakorvoshoz juttatása, ahol ez kivitelezhető, hogy a PF-beteg a legoptimálisabb ellátásban részesülhessen.

### 8.2.4 A pitvarfibrilláció ellátását segítő technológiák alkalmazása

A technológiai eszközök, mint például a döntéstámogató rendszer használata lehetővé teszi az evidenciákon alapuló ellátás szélesebb körben elterjedt alkalmazását és elősegítik a kimenetek javítását a szakmai döntések meghozatalának elősegítésével (338). Az elektronikai eszközök gondoskodnak az egységes kommunikációról a PF-teamen belül. Annak érdekében, hogy ezeknek a technológiai eszközöknek a használata még szélesebb körben elterjedhessen, a munkacsoport a PF-betegek és az ellátásukban résztvevő egészségügyi szakemberek rendelkezésére bocsát digitális döntéstámogató eszközöket ingyenesen letölthető okostelefon applikációk formájában.

## 8.3 A pitvarfibrilláció részletes kivizsgálásának elemei

A PF gyakran fordul elő egyéb – sok esetben diagnosztizálatlan – kardiovaszkuláris kórállapotokkal együtt. Éppen ezért minden beteg számára előnyökkel jár a kardiovaszkuláris szempontból történő alapos kivizsgálás (339).

### 8.3.1 A kivizsgálás menete pitvarfibrillációban

A teljes kórtörténetet rögzíteni kell és minden beteg állapotát fel kell mérni klinikai szempontból. Meg kell határozni a PF típusát, mérlegelni kell a stroke-kockázatot és a PF tüneteit, valamint keresni kell az aritmiához társuló egyéb szövődményeket, mint a tromboembolizációt és a balkamra-diszfunkciót. 12-elvezetéses EKG-felvétel készítése javasolt a feltételezett PF diagnózisának igazolásához, a frekvencia meghatározásához, a vezetési zavarok, az iszkémia és a strukturális szívbetegség tüneteinek észleléséhez.

Az integrált ellátással kapcsolatos ajánlások			
Ajánlás	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
A PF ellátásakor az integrált szemléletet kellene követni, amely szerint a betegek ellátása és utánkövetése egy strukturáltan szervezett rendszerben zajlik. Ennek az a célja, hogy a betegellátás mindinkább az Útmutatóban foglalt ajánlások alapján történjen, valamint csökkenjen a hospitalizáció és a mortalitás aránya.	Ila	B	330–332
A betegnek központi szerepet kell betöltenie az ellátásban, annak érdekében, hogy az a saját preferenciái alapján személyre szabottan történjen, illetve megfelelő legyen a beteg terápiáshűsége a hosszú távon folytatandó kezeléshez.	Ila	C	330, 332, 334

PF: pitvarfibrilláció;  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.



Az első vérvételből meg kell határozni a pajzsmirigy-funkciót, a vesefunkciót, a szérum elektrolitok szintjét és a teljes vérképet. Minden betegnél javasolt transthoracalis echokardiográfiás vizsgálatot végezni, amely alapjául szolgál a terápiás döntések meghozatalának. A transthoracalis echokardiográfia segítségével azonosíthatók a strukturális elváltozások (pl. billentyűbetegségek), meghatározható a bal kamra mérete és működése (szisztolés és diasztolés paraméterei), a pitvarok mérete, valamint a jobb szívfél működése (339, 340). Habár a biomarkerek, mint a natriuretikus peptidok szintje emelkedett PF-ben, nincs elegendő adat ahhoz, hogy a vérből kimutatható paramétereket a PF önálló markereinek lehessen tekinteni (341–343).

### 8.3.2 Pitvarfibrillációban elvégzendő kiegészítő vizsgálatok

PF-betegeknél az ambulánsan végzett EKG-vizsgálattal megállapítható, hogy megfelelő-e a frekvenciakontroll, a tünetek előfordulása összekapcsolható-e a PF rekurenciájával, valamint paroxizmális PF-ben meghatározható vele az aritmia kiindulási helye. A transoesophagealis echokardiográfia hasznos módszer a billentyűbetegségek (TOE) részletes vizsgálatára, valamint a korai kardioverziót és a katéterablációt megelő-

A pitvarfibrilláció kivizsgálásának menetével kapcsolatos ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
A PF diagnózisának felállításához egy EKG-regisztrátum szükséges	I	B	349
Teljes kardiológiai kivizsgálást (részletes kórtörténet, alapos fizikális vizsgálat, társuló állapotok felmérése) kell végezni minden PF-betegnél	I	C	
Minden betegnél javasolt transthoracalis echokardiográfiát végezni, amely irányítja az ellátáshoz szükséges döntések meghozatalát	I	C	339
Szimptomás betegeknél a ritmuskontroll megfelelő beállításához, valamint a PF-epizódok és a tünetek közötti kapcsolat igazolásához lehetőség van tartós EKG-monitorozást végezni	Ila	C	

PF: pitvarfibrilláció.  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

zően az intrakardiális – főként a bal pitvari fülcsében elhelyezkedő – thrombus kizárására (344). A miokardiális iszkémia tüneteit vagy jeleit mutató betegeknél egyéni döntés alapján koronária-angiográfiát vagy terheléses

## 10. TÁBLÁZAT. Célorientált utánkövetés

Kategória	Intervenció	Az utánkövetés szempontjai	Az eredmény mérése (példák)
Prognosztikai szempontok alapján	Társbetegségek kezelése (releváns példák vannak megadva)	Obesitas Artériás hipertenzió Szívelégtelenség Koszorúér-betegség Diabétesz Billentyűbetegség	Fogyás Vérnyomás-csökkentés Szívelégtelenség kezelése és hospitalizáció Statin- és vérlemezkegátló-terápia; revaszkularizáció Glikémiás kontroll Billentyűplasztika vagy csere
Prognosztikai szempontok alapján	Antikoagulálás	Indikáció (kockázati profil; időzítés, pl. kardioverzió után). Adherencia (NOAC vagy VKA) és INR (ha VKA-t szed a beteg). NOAC dozírozása (párhuzamosan szedett gyógyszerek; életkor; testsúly; vesefunkció).	Stroke Vérzés Mortalitás
Főként tüneti részben prognosztikai szempontok alapján	Frekvenciakontroll	Tünetek Átlag nyugalmi szívfrekvencia <110 bpm	Módosított EHRA-skála Szívelégtelenség foka Balkamra-funkció
Tüneti	Ritmuskontroll	Tünetek vs. mellékhatások Proaritmiák kizárása (PR-távolság, QRS, korrigált QT-intervallum)	Terhelhetőség Hospitalizáció A terápia szövődményei
A terápia kivitelezése és az adherencia szempontjából releváns	Betegedukáció és önellátásra nevelés	Ismereteik (a betegség természetére, a kezelésre és az ellátás céljaira vonatkozó ismeretek) Képességeik (mit teygen ha...)	Terápiaadherencia Közvetlen értékelés, amely lehetőleg szisztematikus ellenőrző listára épül
Krónikus gondozás szempontjából releváns	Gondozó bevonása	Ki legyen az? (házastárs; HO; háziápoló; gyógyszerész) Egyértelműen határozzuk meg az egyes résztvevők szerepét! Ismereteik és képességeik	A feladatok teljesítésének közvetlen értékelése (pl. betegkártya alapján) Gyógyszerkiosztás Kontrollvizsgálatok időpontjának kijelölése

b.p.m.: ütés/perc szívfrekvencia; mEHRA symptoms scale: módosított European Heart Rhythm Association tüneti skála; HO: háziorvos; INR: nemzetközi normalizált ráta; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; VKA: K-vitamin-antagonista.

vizsgálatot kell végezni. Agyi iszkémia vagy stroke jeleit mutató PF-betegeknél komputertomográfiai (CT) vagy mágneses rezonancia (MR) vizsgálatot kell végezni az agyról a stroke igazolására, amely segíti a terápiás döntések meghozatalát az akut ellátás és a hosszú távú antikoagulálás vonatkozásában. A gadólinium kontrasztanyag késői típusú halmozását vizsgáló MRI-felvétel a bal pitvarról (345–347), a T1 súlyozott kardiális MR-felvételek (347), valamint az intrakardiális echo (348) segíthetik a terápiás döntések meghozatalát, ezeknél a vizsgálómódszerekkel azonban szükség van multicentrikus vizsgálatok keretében végzett külső validálásra.

### 8.4 Strukturált utánkövetés

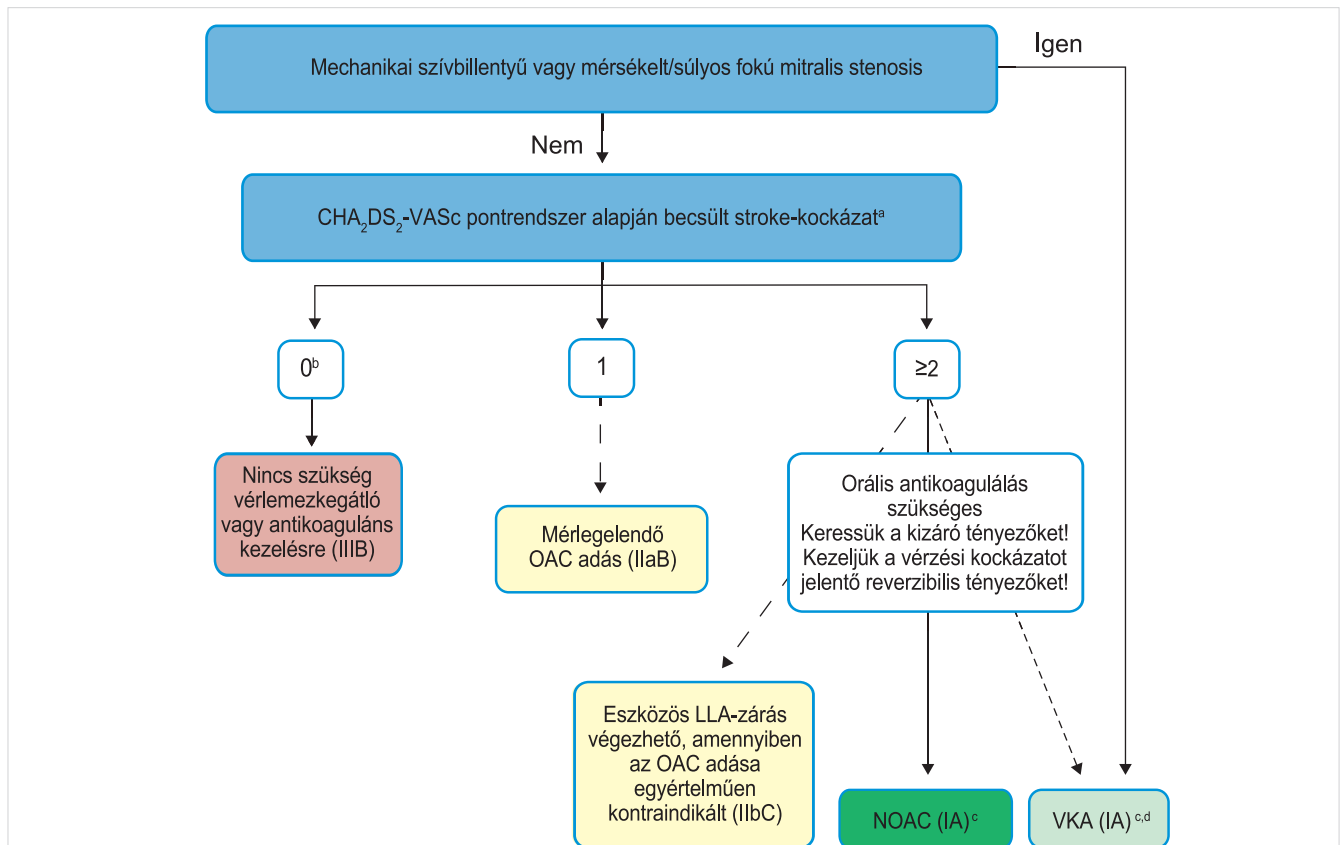
A legtöbb PF-beteg rendszeres utánkövetésre szorul, a folyamatos és optimális kezelés biztosítása érdekében. Az utánkövetés történhet az alapellátás keretei között, de végezheti szakirányú végzettséggel rendelkező ápoló, kardiológus szakorvos vagy a PF ellátásában jártas szakember (325, 330). Az ellátást és az utánkövetést szakembernek kell kordinálnia. Az utánkövetés során meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg tartja magát a kezelési tervhez, fenn kell tartani a beteg elköteleződését a terápia iránt és szükség esetén változtatni kell a terápián.

### 8.5 Terápiás célok meghatározása pitvarfibrillációban

A PF-ellátásban vannak olyan kezelési módszerek, amelyek prognosztikai jelentőséggel bírnak (pl. antikoagulálás, a kardiovaszkuláris állapotok kezelése), és vannak olyanok, amelyek elsősorban a tüneteket enyhítik (pl. frekvenciakontroll, ritmuskontroll) (10. táblázat). A prognosztikai jelentőségű kezelési módszerek hasznát részletesen el kell magyarázni a betegnek, mivel ezeknek a hatását közvetlenül nem érzik. A ritmuskontroll-terápia akkor sikeres, ha megszünteti a panaszokat még a PF visszatérése esetén is. A terápia megkezdésekor a várható terápiás előny részletes ismertetésével megelőzhető, hogy a beteg megalapozatlan elvárásokat állítson fel, továbbá javítható a beteg életminősége.

## 9. Stroke-prevenció pitvarfibrillációban

Az orális antikoagulálással jelentős részben megelőzhető az iszkémiás stroke PF-ben, és meghosszabbítható a beteg élettartama (38, 39, 42, 194, 201, 329, 350–352). Az OAC-terápia superiornak bizonyult a kezelésmentességhez vagy az aszpirinkezeléshez képest a különféle stroke-kockázati profillal rendelkező bete-



PF: pitvarfibrilláció; LAA: bal pitvari fülcsse; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; OAC: orális antikoaguláns; VKA: K-vitamin-antagonista  
<sup>a</sup>pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor ≥75 (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem). <sup>b</sup>Az egyéb stroke-kockázati tényezőkkel nem rendelkező nőket beleértve. <sup>c</sup>IIaB csak további 1 stroke-kockázati tényezővel rendelkező nőknél. <sup>d</sup>IB mitralis stenosisos vagy mechanikai szívbillentyűvel rendelkező betegeknél.

8. ÁBRA. Stroke-prevenció pitvarfibrillációban

A stroke- és a vérzéskockázat felmérésevel kapcsolatos ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
PF-betegeknél a stroke-kockázat felméréséhez a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontrendszer alkalmazása javasolt.	I	A	368, 371, 386
A véralvadásgátlóval kezelt PF-betegeknél fel kell mérni a vérzéskockázatot, és azonosítani a major vérzésre hajlamosító kezelhető kockázati tényezőket.	Ila	B	384, 386, 387, 389–392
A biomarkerek, mint a magas szenzitivitású troponin és a nátriuretikus peptid segítenek a stroke- és a vérzéskockázat pontosabb felmérésében PF-betegeknél.	Ilb	B	380–382, 387, 393

PF: pitvarfibrilláció; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor ≥75 (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem); OAC: orális antikoaguláns.  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

geknél (353, 354). A kezelés nettó klinikai haszna a nagyon alacsony stroke-kockázattal rendelkező betegek kivételével mindenkinél egyforma, vagyis a PF-betegek többségét orális antikoagulálásban kell részesíteni (8. ábra). Annak ellenére, hogy ez bizonyított tény, sok esetben még mindig nem teljeskörűen alkalmazzák vagy túl korán fejezik be az antikoaguláns kezelést. Az OAC-terápia felfüggesztésének vagy abbahagyásának leggyakoribb okai a súlyos, illetve a kellemetlenséget okozó vérzéses események kialakulása, az antikoagulálás alatt felmerülő magas vérzési kockázat, valamint a K-vitamin-antagonista kezelés monitorozásához és dózisének beállításához szükséges erőfeszítés hiánya (352, 355–359). Az OAC nélkül fennálló jelentős stroke-kockázat gyakran felülmúlja az OAC-terápiával járó vérzési kockázatot, még az időseknél, a kognitív diszfunkcióban szenvedőknél, illetve a gyakran eleső vagy megromlott egészségügyi állapotú betegeknél is (360, 361). Az aszpirin szedésével járó vérzési kockázat mértéke nem különbözik a K-vitamin-antagonisták (362) vagy a NOAC-ok (354, 363) mellett észlelt vérzési kockázat mértékétől. A különbség közöttük, hogy a K-vitamin-antagonisták és a NOAC-ok képesek hatékonyan megelőzni a stroke kialakulását PF-ben, az aszpirin viszont nem (38, 354, 362, 363).

## 9.1 A stroke-kockázat és a vérzéskockázat felmérése

### 9.1.1 A stroke-kockázat és a szisztémás embolizáció kockázatának felmérésére alkalmas pontrendszerek

Pitvarfibrilláló betegeknél a klinikumban alkalmazható, egyszerű kockázatbecslő rendszereket kis kohorsz vizsgálatokban fejlesztették ki az 1990-es évek végén, majd a későbbiek folyamán többször módosították és nagyobb betegpopuláción is validálták (364–368). A CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontrendszer (11. táblázat) bevezeté-

se leegyszerűsítette a döntést az OAC-terápia indításáról PF-betegeknél. Széles körben alkalmazzák (370), amióta 2010-ben első alkalommal bekerült az ESC Útmutatóba (369). A stroke-kockázat felmérését PF-betegeknél a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontrendszer alkalmazásával javasoljuk elvégezni (368). Általánosságban elmondható, hogy a klinikai stroke-kockázati tényezőkkel nem rendelkező betegeket nem kell antitrombotikus kezelésben részesíteni, míg a stroke-kockázattal rendelkező betegek (pl. ha a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszám férfiaknál 1 vagy több, nőknél 2 vagy több) nagy valószínűséggel profitálnak az OAC-kezelésből. Egyéb, kevésbé bizonyított kockázati tényezők stroke szempontjából a K-vitamin-antagonistákkal kezelt betegeknél a nem stabil INR-érték (nemzetközi normalizált ráta) és az alacsony TTR-érték (terápiás tartományban töltött idő), a korábban előforduló vérzés vagy anémia, a túlzott alkoholfogyasztás és a rossz terápiahűséget jelző egyéb tényezők, a krónikus vesebetegség, az emelkedett magas szenzitivitású troponin (hsTnT)-szint, továbbá az emelkedett NT-proBNP (B-típusú átriális nátriuretikus peptid)-szint.

### 9.1.2 Az 1 vagy magasabb CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszámot elérő férfiak és a 2 vagy magasabb CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszámot elérő nők antikoaguláns kezelése

A PF-betegek orális antikoagulálásával foglalkozó kontrollált vizsgálatokban (38, 39, 42, 194, 201, 329, 351, 352) jónéhány magas stroke-kockázattal rendelkező beteg vett részt, ennél fogva erős evidenciák támasztják alá, hogy a 2 vagy magasabb CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszámot elérő férfiak és a 3 vagy magasabb CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszámot elérő nők egyértelmű hasznát látják az OAC-kezelésnek. Szerencsére egyre több evidencia áll rendelkezésre az 1 klinikai kockázati tényezővel rendelkező betegek stroke-kockázatáról (pl. férfiaknál 1 vagy magasabb, nőknél 2 vagy magasabb CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszám), jóllehet ezek többnyire az OAC-cal nem kezelt betegeknél észlelt stroke előfordulási arányán alapulnak. Sokuknak úgy tűnik, hogy az antikoaguláns kezelés klinikai haszonnal jár (371–375). A stroke és a tromboembólia előfordulási aránya jelentősen különbözik az 1 vagy a 2 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszámot elérő betegek között, mivel különbözőek a kimeneteleik, eltérő a két betegpopuláció és eltérő a véralvadási státuszuk is (1. web-táblázat) (371, 376, 377, 1041). Éppen azért, hogy tájékoztatást tudjunk adni erről az Útmutatóban, végeztünk egy elemzést a stroke-kockázat felmérésére a további 1 stroke-kockázati tényezővel rendelkező nők és férfiak körében (1. web-táblázat, utolsó sor). Férfiaknál 1 vagy magasabb, nőknél pedig 2 vagy magasabb CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pontszám észlelésekor mérlegelendő az OAC-terápia folytatása, mivel így hozható egyensúlyba a stroke-kockázat várható csökkenése, a vérzéses kockázat mértéke és a beteg preferenciája. Fontos, hogy az életkor (65 év vagy magasabb) egy relatíve magas és folyamatosan növekvő

stroke-kockázatot jelent, amely más kockázati tényezők hatását is fokozza (pl. szívelégtelenség, nem). Ezért hát a női nemtől eltekintve, az 1 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stroke-kockázati tényezővel rendelkező betegeknek egyenlően kell mérlegelni az antikoaguláns terápia kockázatát a beteg kívánságának figyelembevételével. A nő nem önmagában, egyéb kockázati tényezők hiányában nem jelent nagyobb kockázatot a stroke kialakulása szempontjából (1. web-táblázat) (378, 379). Bizonyos PF-betegeknek a kardiális troponin-szint (magas szenzitivitású troponin T vagy I) és az NT-proBNP-szint mérése prognosztikai szempontból további információkkal szolgálhat (380–382). A biomarkerek mérésén alapuló pontbecslés nagy segítséget nyújthat a jövőben a betegek pontosabb stratifikálásában (pl. a valóban alacsony kockázatú betegek azonosításában) (75, 382).

### 9.1.3 A vérzés kockázat felmérése

Többféle pontrendszer létezik, amelyek főként a K-vitamin-antagonistákkal kezelt betegek vérzési kockázatának felmérésére alkalmasak. Ilyen a HAS-BLED pontrendszer (magas vérnyomás, rossz vese- vagy májfunkció [1-1 pont], stroke, anamnézisben vérzés vagy arra hajlamosító tényező, ingadozó INR-érték, idős kor >65 év), egyidejűleg drog- és alkoholfogyasztás [1-1 pont], az ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) pontrendszer és a nemrégiben kifejlesztett ABC (életkor, biomarkerek szintje, kórtörténet) pontrendszer, amelyben már szerepel bizonyos biomarkerek mérése is (383–385). A

**12. TÁBLÁZAT.** A vérzés befolyásolható és nem befolyásolható kockázati tényezői az alvadásgátlásban részesülő betegeknek a vérzési kockázat felmérése alapján

<b>A vérzés befolyásolható kockázati tényezői</b>
Hipertenzió (főként ha a szisztolés vérnyomásérték >160 Hgmm) <sup>a,b,c</sup>
Labilis INR-érték vagy 60%-nál alacsonyabb TTR a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknek
Vérzésre hajlamosító gyógyszerek (vérlemezke-gátlók, NSAID-ok) szedése <sup>a,d</sup>
Túlzott alkoholfogyasztás (≥8 ital/hét) <sup>a,b</sup>
<b>A vérzés potenciálisan befolyásolható kockázati tényezői</b>
Anémia <sup>b,c,d</sup>
Károsodott vesefunkció <sup>a,b,c,d</sup>
Károsodott májfunkció <sup>a,b</sup>
Csökkent vérlemezkeszám és csökkent vérlemezkefunkció <sup>b</sup>
<b>A vérzés nem befolyásolható kockázati tényezői</b>
Életkor <sup>a</sup> (>65 év) a (≥75 év) <sup>b,c,d</sup>
Major vérzés az anamnézisben <sup>a,b,c,d</sup>
Korábban lezajlott stroke <sup>a,b</sup>
Dialízis igényű vesebetegség vagy vesetranszplantáció <sup>a,c</sup>
Májcirrózis <sup>a</sup>
Malignitás <sup>b</sup>
Genetikai tényezőkb
<b>Vérzés kockázatot jelentő biomarkerek</b>
Magas szenzitivitású troponin
Növekedési-differenciálódási faktor-15 <sup>e</sup>
Szérum kreatinin/becsült CrCl <sup>e</sup>
ABC: életkor, biomarkerek, kórtörténet; ATRIA: AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation; CKD: krónikus vesebetegség; CrCl: kreatinin-clearance; HAS-BLED: magas vérnyomás, rossz vese- vagy májfunkció (1-1 pont), stroke, anamnézisben vérzés vagy arra hajlamosító tényező, ingadozó INR-érték, idős kor (>65 év), egyidejűleg drog- és alkoholfogyasztás (1-1 pont); HEMORR <sub>2</sub> HAGES: Máj- vagy veseérintettség, alkoholfogyasztás, kórtörténetben malignitás, idős kor >75 év, csökkent vérlemezkeszám/működés, újabb vérzés kockázata (korábbi vérzés: 2 pont), magas vérnyomás (nem kezelt), anémia, genetikai tényezők (CYP-2C9 polimorfizmus), fokozott elesési kockázat (beleértve a neuropszichiátriai betegségek okozta kockázatonövekedést is), stroke a kórtörténetben; INR: nemzetközi normalizált ráta; ORBIT: Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR: terápiás tartományban töltött idő; VKA: K-vitamin-antagonista; <sup>a</sup> A HAS-BLED pontrendszer eleme (384); <sup>b</sup> A HEMORR <sub>2</sub> HAGES pontrendszer eleme (383); <sup>c</sup> Az ATRIA pontrendszer eleme (385); <sup>d</sup> Az ORBIT pontrendszer eleme (388); <sup>e</sup> Az ABC vérzés kockázat-becslő pontrendszer eleme (387).

**11. TÁBLÁZAT.** A stroke, a tranzien iszkémiás attack és a szisztémás embolizáció klinikai kockázati tényezői a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skála szerint

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc kockázat	Pontszám
Pangásos szívelégtelenség A szívelégtelenség jelei/tünetei vagy a csökkent bal kamrai ejekciós frakció objektív jelei	+1
Hipertónia Nyugalmi vérnyomás >140/90 Hgmm legalább két alkalommal végzett mérés alapján vagy antihipertenzív szerekkel folytatott terápia	+1
75 év vagy afeletti életkor	+2
Diabetes mellitus Éhomi glükóz >125 mg/dl (7 mmol/l) vagy orális antidiabetikummal vagy inzulinnal folytatott kezelés	+1
Korábban lezajlott stroke, tranzien iszkémiás attack vagy tromboembólia	+2
Érbetegségek Korábban lezajlott miokardiális infarktus, perifériás artériás betegség vagy plakkok az aorta falán	+1
65–74 év közötti életkor	+1
Nem (női nem)	+1
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor ≥75 (kétszeres szorzóval), diabetesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem).	

stroke és vérzéses szövödmények kockázati tényezői részben közösek (ld. 11., és 12. táblázat). Például az előrehaladott életkor az egyik legjelentősebb előrejelzője az iszkémiás stroke-nak és a vérzésnek egyaránt PF-betegeknek (386, 387). Magas vérzés kockázat esetén általában nem szabad felfüggeszteni az OAC-terápiát. Ilyen esetben azonosítani és – amennyiben lehetséges – kezelni kell a vérzés kockázatot növelő tényezőket (ld. 8.5 fejezet). A 12. táblázatban a terápiás befolyásolható, a vérzés kockázatot növelő tényezőket foglaltuk össze.

## 9.2 Stroke-prevenció

### 9.2.1 K-vitamin-antagonisták

PF-betegeknek legelőször a warfarint és a többi K-vitamin-antagonistát alkalmazták antikoagulálásra. A K-vitamin-antagonista kezelés kétharmadával csökkent a stroke-kockázatot és egynegyedével a halálo-

13. TÁBLÁZAT. A NOAC-ok jellemzői összehasonlításban

	<b>Dabigatran (RE-LY)</b>			<b>Rivaroxaban (ROCKET-AF)</b>		<b>Apixaban (ARISTOTLE)</b>		<b>Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)</b>		
Mechanizmus	Orális direkt trombin-gátló			Orális direkt X-es faktor gátló		Orális direkt X-es faktor gátló		Orális direkt X-es faktor gátló		
Biohasznosulás (%)	6			66 éhgyomorra, 80–100 étkezés közben bevéve		50		62		
Csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő (óra)	3			2-4		3		1-2		
Féléletidő (óra)	12-17			5-13		9-14		10-14		
Kiválasztás	80%-ban a vesén keresztül			66%-ban a májon, 33%-ban a vesén keresztül		27%-ban a vesén keresztül		50%-ban a vesén keresztül		
Adagolás	150 mg naponta kétszer vagy 110 mg naponta kétszer.			20 mg naponta egyszer		5 mg naponta kétszer.		60 mg naponta egyszer vagy 30 mg naponta egyszer		
Dóziscsökkentés egyes betegcsoportoknál				15 mg rivaroxaban naponta egyszer, ha a CrCl 30-49 ml/perc.		2,5 mg apixaban naponta kétszer, ha legalább 2 kritérium fennáll: életkor ≥80 év, testsúly ≤60 kg vagy a szérum kreatininszint ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l)		Napi egyszer 60 mg-ról 30 mg-ra és napi egyszer 30 mg-ról 15 mg-ra kell csökkenteni az edoxaban dózist, ha bármelyik kritérium teljesül: CrCl 30–50 ml/min, testsúly ≤60 kg, verapamil, kinidin vagy dronedaron párhuzamos szedése		
Vizsgálati elrendezés	Randomizált, nyílt			Randomizált, kettős vak		Randomizált, kettős vak		Randomizált, kettős vak		
Betegek száma	18 113			14 264		18 201		21 105		
Utánkövetési időszak (év)	2			1,9		1,8		2,8		
Randomizált csoportok	warfarin korrigált dózisban vs. dabigatran vakosított adagolás (150 mg naponta kétszer, 110 mg naponta kétszer)			warfarin korrigált dózisban vs. rivaroxaban 20 mg naponta egyszer		warfarin korrigált dózisban vs. apixaban 5 mg naponta kétszer		warfarin korrigált dózisban vs. edoxaban (60 mg naponta egyszer, 30 mg naponta egyszer)		
Életkor (év)	71,5 ± 8,7 (átlag ± SD)			73 (65–78) (medián [interkvartilis tartomány])		70 (63–76) (medián [interkvartilis tartomány])		72 (64–78) (medián [interkvartilis tartomány])		
Férfi nem (%)	63,6			60,3		64,5		61,9		
CHADS <sub>2</sub> -score (átlag)	2,1			3,5		2,1		2,8		
	Warfarin	Dabigatran 150	Dabigatran 110	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Edoxaban 60	Edoxaban 30
	(n=6022)	(n=6076)	(n=6015)	(n=7133)	(n=7131)	(n=9081)	(n=9120)	(n=7036)	(n=7035)	(n=7034)
	Esemény gyakorisága (%)/év	Esemény gyakorisága (%)/év (RR vs. warfarin)	Esemény gyakorisága (%)/év (RR vs. warfarin)	Esemény gyakorisága (%)/év	Esemény gyakorisága (%)/év (HR vs. warfarin)	Esemény gyakorisága (%)/év	Esemény gyakorisága (%)/év (HR vs. warfarin)	Esemény gyakorisága (%)/év	Esemény gyakorisága (%)/év (HR vs. warfarin)	Esemény gyakorisága (%)/év (HR vs. warfarin)
Stroke/szisztémás embolizáció	1,72	1,12 (0,65, 0,52-0,81; a noninferioritás és a superioritás p-értéke <0,001)	1,54 (0,89, 0,73-1,09; a noninferioritás p-értéke <0,001)	2,4	2,1 (0,88, 0,75-1,03; a noninferioritás p-értéke <0,001, a superioritás p-értéke = 0,12)	1,60	1,27 (0,79, 0,66-0,95; a noninferioritás p-értéke <0,001, a superioritás p-értéke = 0,01)	1,80	1,57 (0,87, 0,73-1,04; a noninferioritás p-értéke <0,001, a superioritás p-értéke = 0,08)	2,04 (1,13, 0,96-1,34; a noninferioritás p-értéke = 0,005, a superioritás p-értéke = 0,10)
Iszkémiás stroke	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)
Vérzéses stroke	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)
Major vérzés	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)
Intracranialis vérzés	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)
Major gasztrointesztinális vérzés	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)
Miokardiális infarktus	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)
Bármely okból bekövetkezett halálozás	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)

zást a kontrollhoz (az aszpirinhez vagy a terápiamentességhez) képest (38). A K-vitamin-antagonistákat számos betegnél sikerrel alkalmazzák világszerte (394–396), ez látszik a NOAC-okról szóló vizsgálatokban a warfarinnal kezelt betegekénél (9.2.2. fejezet). A K-vitamin-antagonisták alkalmazhatóságát korlátozza a szűk terápiás tartományuk, illetve gyakori monitorozást és dóziskorrekciót igényelnek. Azonban ha a megfelelő ideig a terápiás tartományban alkalmazzák őket, hatékonyan képesek megelőzni a stroke kialakulását PF-betegekénél. Bizonyos klinikai paraméterek segítségével azonosítani lehet azokat a betegeket, akiknél a K-vitamin-antagonista kezelés mellett megfelelő lesz a terápiás tartományban eltöltött idő (TTR) (397). Ezeket a paramétereket tartalmazza a SAMe-TT2R2 pontrendszer. Azoknak a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknek, akik kedvezőbb eredményt érnek el ebben a pontrendszerben, átlagosan magasabb a TTR-értékük, mint azoknak, akik rosszabbul teljesítenek (398, 399). A reumás eredetű mitralis-billentyű betegségben, és/vagy mechanikus műbillentyűvel élő pitvarfibrilláló betegekénél jelenleg egyedül a K-vitamin-antagonisták biztonságossága igazolt (400).

**9.2.2 Nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok**  
 A NOAC-ok (a direkt trombin-inhibitor dabigatran és a X-es faktor inhibitor apixaban, edoxaban, rivaroxaban) megfelelő alternatívái a K-vitamin-antagonistáknak stroke-prevenció szempontjából PF-betegekénél (13. táblázat). A klinikai gyakorlatban egyre gyakrabban alkalmazzák őket (401). A NOAC-ok hatása kiszámítható (a hatáskezdet és a hatásvég), ezért nincs szükség a véralvadás rendszeres monitorozására. A NOAC-ok gondosan megválasztott dózisaival elvégezték a fázis III. vizsgálatokat, ezen belül egyértelműen megszabták a dóziscsökkentés klinikumban is alkalmazandó szabályait (13. táblázat).

#### 9.2.2.1 Apixaban

Az ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation) vizsgálatban (319) a napi kétszer 5 mg apixaban 21%-kal csökkentette a stroke vagy a szisztémás embolizáció kockázatát a warfarinhoz képest, emellett a major vérzések kockázatát 31%-kal, a bármely okból bekövetkező mortalitást pedig 11%-kal csökkentette (minden eredmény statisztikailag szignifikáns volt). Az apixaban mellett alacsonyabb volt a vérzésemes stroke és az intracranialis vérzések gyakorisága, az iszkémiás stroke-é azonban nem. A kétféle kezelési csoportban hasonlóan alakult a gasztrointesztinális vérzések gyakorisága (402). A NOAC-ok közül egyedül az apixabant hasonlították össze az aszpirinnel PF-betegekénél. Az apixaban szignifikánsan, 55%-kal csökkentette a stroke vagy a szisztémás embolizáció gyakoriságát az aszpirinhez képest, ellenben a major vérzések és az intracranialis vérzések gyakoriságát tekintve nem, vagy csak

nagyon kicsi különbséget találtak a kétféle kezelés között (354, 403).

#### 9.2.2.2 Dabigatran

A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) vizsgálatban (318, 404) a napi kétszer 150 mg dabigatran 35%-kal csökkentette a stroke és a szisztémás embolizáció kockázatát a warfarinhoz képest, a major vérzések előfordulását tekintve viszont nem észleltek szignifikáns különbséget a kétféle kezelés között. A napi kétszer 110 mg dabigatran „non-inferiornak” találták a warfarinhoz képest a stroke és a szisztémás embolizáció megelőzésében, míg a major vérzésemes események előfordulását 20%-kal csökkentette. A dabigatran mindkét említett dózisban szignifikánsan csökkentette a vérzésemes stroke és az intracranialis vérzés gyakoriságát. A napi kétszer 150 mg dabigatran szignifikánsan, 24%-kal csökkentette az iszkémiás stroke kialakulását és 12%-kal a vaszkuláris eredetű halálozást, azonban 50%-kal megnövelte a gasztrointesztinális vérzések előfordulását. A számok alapján egy nem szignifikáns emelkedés látszott a miokardiális infarktusz előfordulásában mindkét dózis mellett (318, 404), ezt azonban már nem észlelték a forgalomba hozatali engedély megadását követően elvégzett nagyszabású vizsgálatban (396). Ezekből a megfigyelésekből származó adatok szintén a dabigatran előnyösebb voltát bizonyították a K-vitamin-antagonistákhoz képest, amelyet korábban már a RELY-vizsgálatban is igazoltak, főként a magasabb dabigatran dózissal (napi kétszer 150 mg) kezelt betegekénél (396).

#### 9.2.2.3 Edoxaban

Az ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) vizsgálatban (321) a napi 60 mg és a napi 30 mg (bizonyos esetekben csökkentett dózisban alkalmazott) (ld. 13. táblázat) edoxabant hasonlították össze a megfelelően beállított warfarin-dózissal (405). A napi 60 mg edoxaban non-inferiornak bizonyult a warfarinhoz képest (13. táblázat). A kezelés közben végzett elemzés szerint a napi 60 mg edoxaban szignifikánsan, 21%-kal csökkentette a stroke vagy a szisztémás embolizáció, valamint 20%-kal a major vérzésemes események előfordulását a warfarinhoz képest. A napi 30 mg edoxaban szintén non-inferiornak bizonyult a warfarinhoz képest a stroke vagy a szisztémás embolizáció megelőzésében, és szignifikánsan, 53%-kal csökkentette a major vérzésemes események előfordulását. A warfarinhoz képest a napi 60 mg és a napi 30 mg edoxaban mellett alacsonyabb kardiovaszkuláris halálozást észleltek. PF-betegekénél csak az edoxaban nagyobb dózisa adható stroke-prevenció céljára.

#### 9.2.2.4 Rivaroxaban

A 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)-vizsgálatban (320) a betegeket random be-

sorolás alapján napi 20 mg rivaroxabannal vagy K-vitamin-antagonistával kezelték. A Cockcroft–Gault-formula alapján számított 30-49 ml/perces CrCl esetén napi 15 mg-ra csökkentették a rivaroxaban dózisát (13. táblázat). A rivaroxaban non-inferiornak bizonyult a warfarinhoz képest a stroke és a szisztémás embolizáció prevenciójában az „intention-to-treat” elemzés alapján, míg a vizsgálat közben végzett „per-protocol” elemzés statisztikailag superiornak találta a rivaroxabant, amely 21%-kal csökkentette a stroke és a szisztémás embolizáció gyakoriságát a warfarinhoz képest. A rivaroxaban nem csökkentette sem a halálozás, sem az iszkémiás stroke, sem pedig a major vérzéses események kockázatát a K-vitamin-antagonistákkal összehasonlítva. A forgalomba hozatali engedély megadását követően, a kockázatkezelési folyamat részeként elvégzett vizsgálatokban hasonlóan találták a két csoport között az egyes események előfordulását.(406, 407).

9.2.3 Nem K-vitamin-antagonista vagy K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok

A K-vitamin-antagonisták és a NOAC-ok is képesek hatékonyan megelőzni a stroke kialakulását PF-ben. A NOAC-okat a warfarinal összehasonlítva, klinikai szempontból legfontosabbnak ítélt vizsgálatokból a nagyobb dózissal kezelt betegcsoportok eredményeit ölelte fel az a metaanalízis (39), amelyben 42 411 NOAC-kal kezelt és 29 272 warfarinnal kezelt beteg adatait elemezték. A NOAC-ok ezekben a dózisokban szignifikánsan, 19%-kal csökkentették a stroke és a szisztémás embolizáció előfordulását a warfarinhoz képest (RR: 0,81, 95%-os CI: 0,73–0,91, p<0,0001), amely nagyrészt a vérzéses stroke gyakoriságának csökkenéséből adódott (RR: 0,49, 95%-os CI: 0,38–0,64; p<0,0001). A NOAC-kal kezelt betegeknek a halálozás 10%-kal (RR: 0,90, 95%-os CI: 0,85–0,95, p=0,0003), az intracranialis vérzés előfordulása pedig a felére (RR: 0,48, 95%-

Ajánlások a pitvarfibrilláló betegek stroke-prevenciójához			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Tromboembólia megelőzése céljából orális antikoaguláns terápiaiban javasolt részesíteni a 2 vagy magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő pitvarfibrilláló férfiakat.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Tromboembólia megelőzése céljából orális antikoaguláns terápiaiban javasolt részesíteni a 3 vagy magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő pitvarfibrilláló nőket.	I	A	38, 318–321, 354, 404
Tromboembólia megelőzése céljából megfontolandó az orális antikoaguláns terápia indítása az 1 vagy magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő pitvarfibrilláló férfiaknál, figyelembe véve a beteg egyéni sajátosságait és preferenciáit.	IIa	B	371, 375–377
Tromboembólia megelőzése céljából megfontolandó az orális antikoaguláns terápia indítása az 2 vagy magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő pitvarfibrilláló nőknél, figyelembe véve a beteg egyéni sajátosságait és preferenciáit.	IIa	B	371, 376, 377
K-vitamin-antagonista kezelés (INR 2–3 között vagy magasabb) javasolt stroke-prevenció céljából a mérsékelt-súlyos fokú mitralis stenosisban szenvedő vagy a mechanikai műbillentyűvel rendelkező betegeknél.	I	B	274, 435–440
Ha orális antikoagulálásban kell részesíteni egy olyan PF-beteget aki szedhet NOAC-ot (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), akkor a NOAC-ot kell választani a K-vitamin-antagonistával szemben.	I	A	39, 318–321, 404
A K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél az a cél, hogy a terápiás tartományban (TTR) töltött idő minél magasabb legyen és szorosan monitorozzuk a beteget.	I	A	395, 432, 441–444
A K-vitamin-antagonistával kezelt PF-betegeknél megfontolandó a NOAC-ra történő váltás, amennyiben a TTR a megfelelő beteg-együttműködés ellenére sem jól kontrollált, vagy amennyiben a beteg ehhez ragaszkodik és nem áll fenn a NOAC-oknak kontraindikációja (pl. műbillentyű).	IIb	A	39, 318, 319, 404, 408
PF-betegeknél az orális antikoagulánsok és a vérlemezkegátlók együttes alkalmazása növeli a vérzés-kockázatot, ezért ha nem áll fenn egyéb indikáció a vérlemezkegátlók alkalmazására, kombinációjuk kerülendő.	III (káros)	B	429, 445
Egyéb stroke-kockázati tényezők hiányában nem ajánlott antikoaguláns vagy vérlemezkegátló terápia folytatni stroke-prevenció céljából sem pitvarfibrilláló nőknél, sem pitvarfibrilláló férfiaknál.	III (káros)	B	368, 371, 376, 377
A vérlemezkegátlók adása önmagában nem javasolt stroke-prevenció céljára PF-betegeknél a stroke-kockázat mértékétől függetlenül.	III (káros)	B	38, 429, 430
Nem javasolt a NOAC-ok (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) alkalmazása sem a mechanikai műbillentyűvel rendelkező betegeknél („B” szintű evidencia), sem pedig mérsékelt-súlyos fokú mitralis stenosisban („C” szintű evidencia).	III (káros)	B C	318–321, 400, 404

PF: pitvarfibrilláció; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor ≥75 (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem); INR: nemzetközi normalizált ráta; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; OAC: orális antikoaguláns; TTR: terápiás tartományban töltött idő.

<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

os CI: 0,39–0,59,  $p < 0,0001$ ) csökkent, ezzel szemben sokkal gyakrabban fordult elő gasztrointesztinális vérzés (RR: 1,25, 95%-os CI: 1,01–1,55,  $p = 0,04$ ) (39). A NOAC-ok mellett az összes vizsgált csoportban konzisztensen csökkent a stroke gyakorisága, míg a vérzések gyakoriságának relatív csökkenése nagyobb mértékű volt azokban a központokban, ahol nem volt megfelelő az INR-kontroll ( $p = 0,022$ ). Megjegyzendő azonban, hogy az intracranialis vérzéseknek a warfarinhoz képest a NOAC-ok mellett jóval alacsonyabbnak észlelt gyakorisága nem függ össze az INR-kontroll minőségével (408, 409).

#### 9.2.4 Pitvarfibrilláló krónikus vesebetegek orális antikoagulálása

Nagyméretű adatállományok elemzése arra mutatott rá, hogy a CKD stroke-kal és vérzéssel is társul (410, 411). A mérsékelt vagy mérsékelt-súlyos fokú CKD-ban szenvedő ( $GFR \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) PF-betegeknél biztonsággal indítható antikoaguláns terápia. A SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) randomizált vizsgálatba bevont 1936 betegből 805 3-as stádiumú CKD-s beteg volt (becsült  $GFR < 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), náluk kedvezően alakultak a kimenetelek a warfarinkezelés mellett (INR 2–3) (412). Ezt bizonyítja egy svéd adatbázisból származó adatokkal végzett nagyméretű elemzés is, amelyben a warfarinnal kezelt CKD-s PF-betegeknél alacsonyabb stroke-kockázatot észleltek (korrigált HR: 0,76, 95%-os CI: 0,72–0,80) (413), azonban a vérzés kockázatát is kissé magasabbnak találták, főként a terápia bevezetése idején (414).

A NOAC-okkal foglalkozó fontosabb tanulmányok eredményeit felölelő metaanalízis tanulsága szerint az enyhe vagy mérsékelt fokú CKD-ban szenvedő betegek közül a NOAC-kal kezeltéknél kevesebb esetben fordult elő stroke, szisztémás embolizáció vagy major vérzéses esemény, mint a warfarinnal kezelt betegeknél (415). Az OAC-okkal kezelt PF-betegeknek rendszeresen ellenőrizni kell a vesefunkcióját, hogy szükség esetén korrigálni lehessen a NOAC-ok dóziséját (14. táblázat) és pontosítani a kockázatbecslés eredményét (416).

#### 9.2.5 Pitvarfibrilláló dializált betegek orális antikoagulálása

Körülbelül 8-ból 1 dializált beteg PF-ben szenved, a PF incidenciája 2,7/100 betegév (417). Dializált betegeknél magasabb a PF mortalitása (417). A hemodializált betegek orális antikoagulálásával kapcsolatban (418) nem végeztek randomizált vizsgálatokat, és a súlyos fokú CKD-s ( $CrCl: 25–30 \text{ ml/perc}$ ) betegek NOAC-kezelésével kapcsolatban sincsenek kontrollált vizsgálatokból származó eredmények (318–321). A warfarin használata mellett semleges, vagy magasabb stroke-kockázatot figyeltek meg dializált betegeknél az adatbázis-elemzések kapcsán (419–421). Ezt támasztotta alá egy populációalapú kanadai elemzés eredménye is (korrigált HR stroke-ra nézve: 1,14, 95%-os CI: 0,78–1,67, korrigált HR a vérzésre nézve: 44, 95%-os CI: 1,13–1,85) (422). Ezzel szemben a Dániában gyűjtött adatok tanulsága szerint az OAC-kezelés jótékony hatású művesekezelésben részesülő betegeknél (423). Szükség lenne dializált PF-betegek bevonásával, az antikoagulánsok

14. TÁBLÁZAT. A NOAC-ok dóziskorrekciója fázis III vizsgálatok eredményei alapján (Hart és munkatársai (316)

	<b>Dabigatran (RE-LY)</b> (318, 425)	<b>Rivaroxaban (ROCKET-AF)</b> (320, 426)	<b>Apixaban (ARISTOTLE)</b> (319, 427)	<b>Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)</b> (321)
Kiválasztás a vesén keresztül	80%	35%	25%	50%
Betegszám	18 113	14 264	18 201	21 105
Adag	150 mg vagy 110 mg naponta	20 mg napi egyszer	5 mg naponta kétszer	60 mg (v. 30 mg) napi egyszer
Vizsgálatban kizárási kritérium volt.	$CrCl < 30 \text{ ml/perc}$	$CrCl < 30 \text{ ml/perc}$	szérum kreatinin $> 2,5 \text{ mg/dl}$ vagy $CrCl < 25 \text{ ml/p}$	$CrCl < 30 \text{ ml/perc}$
Dóziskorrekció CKD miatt	Nincs	15 mg napi egyszer ha a $CrCl < 30–49 \text{ ml/perc}$	2,5 mg naponta kétszer, ha a szérum kreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ( $133 \mu\text{mol/l}$ ) és az életkor $\geq 80$ év vagy a testsúly $\leq 60 \text{ kg}$	30 mg (vagy 15 mg) napi egyszer, ha a $CrCl < 50 \text{ ml/perc}$
CKD betegek aránya	20%-uknál $CrCl 30–49 \text{ ml/perc}$	21%-uknál $CrCl 30–49 \text{ ml/perc}$	15%-uknál $CrCl 30–50 \text{ ml/perc}$	19%-uknál $CrCl < 50 \text{ ml/perc}$
A stroke és a szisztémás embolizáció előfordulásának csökkenése	Nem befolyásolja a CKD	Nem befolyásolja a CKD	Nem befolyásolja a CKD	NA
A major vérzések előfordulásának csökkenése a warfarinhoz képest	eGFR $> 80 \text{ ml/perc}$ érték felett a dabigatran mindkét dózisa mellett nagyobb mértékű volt a major vérzéses események csökkenése	A major vérzéses események aránya hasonló volt	Az apixabannal csökkent a major vérzéses események gyakorisága	NA

CKD: krónikus vesebetegség; CrCl: kreatinin-clearance; GFR: glomeruláris filtrációs ráta; NA: nincs adat.



A bal pitvari fülcsezárással vagy fülcse-eltávolítással kapcsolatos ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
A bal pitvari fülcse sebészi zárása vagy eltávolítása után a kockázatnak kitett PF-betegeknél javasolt folytatni az antikoagulálást stroke-prevenció céljából.	I	B	461, 462
Az LAA-zárás stroke-prevenciónak tekinthető azoknál a PF-betegeknél, akiknél kontraindikált a hosszú távú antikoaguláns kezelés (korábban életet veszélyeztető vérzés lépett fel, amelynek oka nem reverzibilis).	IIb	B	449, 453, 454
Indokolt lehet az LAA sebészi zárása vagy eltávolítása stroke-prevenció céljából, azoknál a PF-betegeknél, akiknél nyílt szívűműtétet hajtanak végre.	IIb	B	463
Az LAA sebészi zárása vagy eltávolítása stroke-prevenciónak tekinthető a torakoszkópiás műtetre váró betegeknél.	IIb	B	468

PF: pitvarfibrilláció; LAA: bal pitvari fülcse;  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

hatását (K-vitamin-antagonisták és NOAC-ok) elemző kontrollált vizsgálatokra (424).

### 9.2.6 Pitvarfibrilláció transzplantációra váró betegeknél

A vesetranszplantációt követően OAC-cal kezelt betegek bevonásával nem készültek randomizált vizsgálatok. A NOAC-terápiát a transzplantált vese becsült GFR-értéke alapján kell beállítani. Mérlegelni kell az orális antikoagulánsok és az immunszuppresszív szerek lehetséges farmakokinetikai gyógyszerköcsönhatásait.

### 9.2.7 Trombocitaaggregáció-gátló kezelés, mint alternatíva az orális antikoagulánsok helyett

Az önmagában alkalmazott vérlemezkegátló kezelés hatékonyságáról a stroke prevenciójában kevés evidencia áll rendelkezésre (38, 428–430). A K-vitamin-antagonisták hatékonyabbak a stroke, a szisztémás embolizáció, a miokardiális infarktus, valamint a vaszkuláris eredetű halálozás prevenciójában, mint az aspirinnel és a clopidogrellel végzett szimpla vagy kettős trombocitaaggregáció-gátló kezelés (TAGG) (az aspirin és a clopidogrel mellett az éves kockázat 5,6% vs. a K-vitamin-antagonisták mellett 3,9%) (431). Még kedvezőbb hatást értek el azoknál a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél, akik jelentős időt töltöttek a terápiás tartományon belül (432). A trombocitaaggregáció-gátló kezelés – főként a kettős TAGG – növeli a vérzés kockázatát (2,0% vs. 1,3% az egyszeres TAGG-gal szemben,  $p < 0,001$ ) (433), így a vérzéses események gyakorisága hasonló az OAC-ok mellett tapasztaltnak (354, 362, 431, 434). Éppen ezért a trombocitaaggregáció-gátlók adása nem javasolt stroke-prevenció céljára PF-betegeknél.

## 9.3 Bal pitvari fülcsezárással vagy fülcseeltávolítással

### 9.3.1 Fülcsezárási eszközök

Főként megfigyeléses tanulmányokban és regiszterekben szerepel az intervenciós bal pitvari fülcsezárással (446–449) és a kevés tapasztalattal végzett percutan bal pitvari fülcsekirekesztés. Egyetlen eszköz (Watchman-katóéter) használatát vetették eddig össze randomizált vizsgálat keretében a K-vitamin-antagonistákkal folytatott kezelés eredményességével (a PROTECT AF [Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial], Id. 2. web-táblázat, és a PREVAIL [Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial] vizsgálat (449–451). Ezek alapján a stroke-prevenció tekintetében a bal pitvari fülcsezárással noninferiornak bizonyult a K-vitamin-antagonistákkal szemben a mérsékelt stroke-kockázattal rendelkező PF-betegeknél, a vérzéses események valószínűségét pedig alacsonyabbnak találták az utánkövetésben résztvevő betegeknél (452, 453). Két klinikai vizsgálatot és a hozzájuk kapcsolódó regiszterek adatait felölelő metaanalízis is megerősítette ezeket az eredményeket (453). A bal pitvari fülcsezárással azoknál a betegeknél is csökkenthető a stroke-kockázat, akiknél az orális antikoagulálás ellenjavallt (454, 455). A biztosítási cégek adatbázisaiából és szisztémás összefoglaló közlemények adataiból készült elemzések – bizonyos mértékű közlési hiba lehetőségét is számba véve (446, 456) – arról tanúskodnak, hogy az eszköz bevezetésekor gyakori és súlyos szövődmények léphetnek fel (446, 456–458). Egy nagyméretű, nemrégiben elkészült európai regiszter adatai alapján az eszköz bevezetésének sikeraránya magas (98%), 30 nap után a beavatkozáshoz társuló szövődmények aránya pedig 4%, ami elfogadható mértékűnek számít (459). Úgy tűnik, hogy a legtöbb olyan betegnél, akiket korábban nem találtak alkalmasnak az OAC-terápiára, jelenleg relatíve jól működik az orális antikoagulálás (396, 407, 460). Mihamarabb megfelelő statisztikai erejű kontrollált vizsgálatokra lenne szükség ahhoz, hogy megismerhessük ezeknek az eszközöknek a legoptimálisabb felhasználási módját: ilyen a fülcsezárási eszközök használata az OAC-kal nem kezelhető betegeknél vagy azoknál, akik OAC-kezelés mellett kapnak stroke-ot, továbbá szükség lenne a fülcsezárási és a NOAC-ok összehasonlítására egy randomizált vizsgálat keretében, valamint a bal pitvari fülcsezárást követően a trombocitaaggregáció-gátló kezelés minimálisan szükséges mértékének a meghatározására.

### 9.3.2 Sebészi fülcsezárással vagy fülcseeltávolítással

Szívsebészeti beavatkozással egy ülésben kivitelezhető sebészi fülcsezárással vagy fülcseeltávolítást már évtizedek óta végeznek, számos technikája ismert. A bal pitvari fülcsezárással alkalmazhatóságát és biztonságosságát több összetett megfigyeléses vizsgálat bizonyítja,

kontrollált vizsgálatból azonban csak kevés áll rendelkezésre (461–464). A bal pitvari fülcsében fennmaradt reziduális áramlás vagy a fülcse inkomplett eltávolítása növelheti a stroke-kockázatot (465). A legtöbb vizsgálatban a bal pitvari fülcsezárást vagy fülcseeltávolítást a nyitott szívűvel egy ülésben, újabban a PF sebészi ablációjával egy időben (463), vagy önálló torakoszkópiás eljárásként végezték. Egy 2015-ben közzétett randomizált vizsgálat, amely a PF miatti sebészeti beavatkozás és a bal pitvari fülcsezárás egy időben történő elvégzését értékelte, nem talált egyértelmű evidenciát arra, hogy a PF miatt sebészeti beavatkozáson átesett betegek alcsoportjában a fülcse eltávolítása hasznos lett volna a stroke megelőzése szempontjából (466). Jelenleg folyamatban van egy nagyméretű randomizált vizsgálat (467).

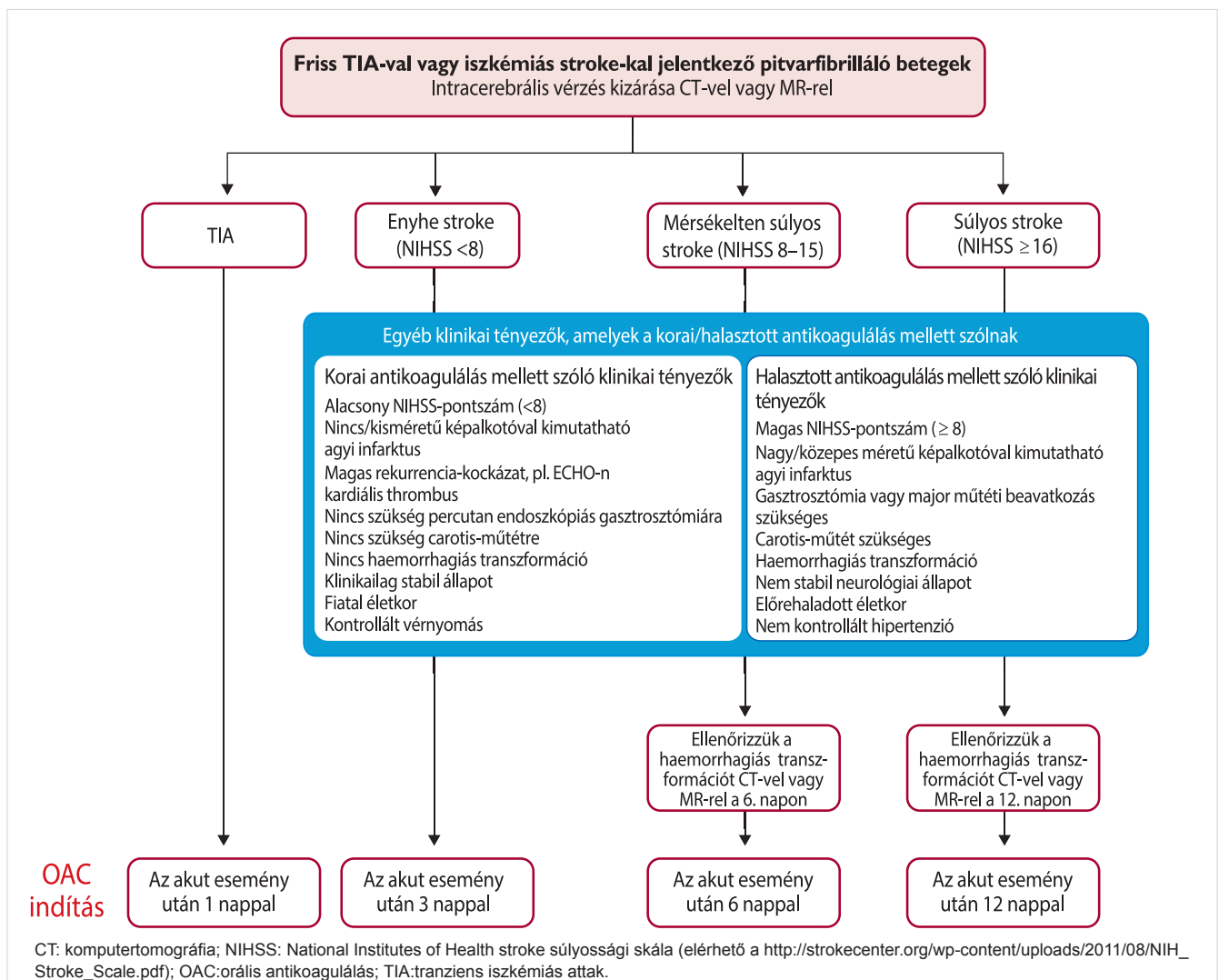
### 9.4 Szekunder stroke-prevenció

PF-betegeknél stroke szempontjából a leggyakoribb kockázati tényezőnek az előrehaladott életkor és a ko-

rábbi cardioemboliás stroke vagy TIA számít (382) – ez a tény is a PF-betegek orális antikoagulálásának a fontosságára mutat rá. A rekurrens stroke kockázata az első stroke vagy TIA kialakulása utáni korai időszakban a legnagyobb (469, 470).

#### 9.4.1 Az akut iszkémiás stroke kezelése

A rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral (rtPA) végzett szisztémás trombolízis hatékony és elfogadott módja az akut iszkémiás stroke kezelésének a tünetek jelentkezését követő 4,5 órán belül (471). Az orális antikoaguláns terápiaiban részesülő betegeknél ellenjavallt a szisztémás trombolízis (472, 473). Rekombináns szöveti plazminogén aktivátor azoknak a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknek adható, akiknél az INR-értéke 1,7 alatti (474), vagy azoknak a dabigatrannal kezelt betegeknek, akiknél az aktivált parciális tromboplasztin idő normáltartományban van és a legutóbbi gyógyszerbevitel 48 órával korábban történt (szakértői konszenzus alapján) (472). Meg kell vizsgálni, hogy a NOAC-ok



9. ÁBRA. A pitvarfibrilláló betegek antikoaguláns kezelésének indítása vagy folytatása stroke vagy tranziens iszkémiás attack után. Ez a megközelítés sokkal inkább konszenzuson, mint prospektív adatokon alapul

specifikus antidótumának (475) beadását követően végezhető-e szisztémás thrombolysis. Az arteria carotisban vagy az arteria cerebri mediában distalisan elhelyezkedő thrombus esetén 6 órás időablakon belül végezhető thrombectomia antikoagulált betegnél (476).

#### 9.4.2 Antikoagulálás tranziens iszkémiás attack vagy iszkémiás stroke után

Kevés adat áll rendelkezésre az orális antikoagulálás (heparin, alacsony molekulatömegű heparin, heparinoid, K-vitamin-antagonista, NOAC) optimális módjáról a stroke utáni első napokban. Úgy tűnik, hogy az akut stroke lezajlásától számított 7-14 napon belül alkalmazott parenterális antikoagulánsok nem szignifikáns mértékben csökkentik a rekurrens iszkémiás stroke kialakulását (esélyhányados [OR]: 0,68, 95%-os CI: 0,44–1,06), szignifikáns mértékben növelik a tüneteket okozó intracranialis vérzés (OR: 2,89, 95%-os CI: 1,19–7,01) előfordulását, a halálozás és a rokkantság gyakoriságát viszont nem befolyásolják az utolsó kontroll alkalmával végzett vizsgálat eredményei alapján (477). Valószínűnek tűnik, hogy egy nagy kiterjedésű stroke lezajlását követő első napokban a parenterális antikoaguláláshoz társuló vérzéskockázat mértéke meghaladja a stroke-prevenzióból származó előny mértékét, míg a TIA-s vagy kisebb stroke-on átesett betegeknél előnyös lehet az antikoagulálás (azonnali) korai megkezdése vagy folytatása. Ezért azt javasoljuk, hogy PF-betegeknél az iszkémiás stroke lezajlását követően 1-12 napon belül – a stroke súlyosságától függően – el kell kezdeni az antikoagulálást (9. ábra) (478). Javasolt megismételni az agyi képalkotó vizsgálatot, amely segít meghatározni az antikoagulálás bevezetésének optimális időpontját a nagy kiterjedésű iszkémiás stroke vérzésszerű transzformációja szempontjából veszélyeztetett betegeknél. A K-vitamin-antagonistákkal (363, 479–481) vagy NOAC-okkal (482) végzett antikoagulálás hosszú távon előnyökkel jár a stroke-túlélő PF-betegeknél. A NOAC-ok mellett valamivel jobbák a vizsgált kimenetek, ami leginkább abból adódik, hogy a NOAC-ok mellett kevesebb az intracranialis vérzés és a vérzésszerű stroke előfordulása (OR: 0,44, 95%-os CI: 0,32–0,62) (482). Az edoxabanról eddig még nem jelentek meg pontos adatok (321). Ha egy beteg antikoaguláns terápia közben kap stroke-ot, mérlegelni kell a terápiaváltást.

#### 9.4.3 Antikoagulálás intracranialis vérzés után

Egyetlen prospektív vizsgálat sem tanulmányozta az orális antikoagulálás indításának hasznát és kockázatát intracranialis vérzést követően (483), a korábban intracranialis vérzésben szenvedő betegeket pedig kizárták a K-vitamin-antagonistákat és a NOAC-okat összehasonlító randomizált vizsgálatokból. Evidenciákkal alátámasztható, hogy PF-betegeknél 4-8 hét elteltével újból elindítható az antikoaguláns kezelés, különösen abban az esetben, amikor a vérzés okát vagy az arra

Ajánlások a szekunder stroke-prevenció kapcsán			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
PF-betegeknél nem javasolt közvetlenül egy iszkémiás stroke után heparint vagy LMWH-t adni.	III (káros)	A	477
Azoknál a betegeknél, akik antikoaguláns terápia mellett szenvednek el TIA-t vagy stroke-ot, felül kell vizsgálni és javítani kell a terápiahűséget.	IIa	C	
Az antikoaguláns-terápia mellett mérsékelt-súlyos fokú iszkémiás stroke-ot elszenvedő betegeknél 3-12 hónapra javasolt felfüggeszteni az antikoaguláns terápiát, miután a multidiszciplináris team felmérte az akut stroke és a vérzés kockázatát.	IIa	C	
Stroke-on átesett PF-betegeknél aspirin adása javasolt másodlagos stroke-prevenció céljából amíg elindul vagy folytatódik az orális antikoagulálás.	IIa	B	485
Az rtPA-val végzett szisztémás trombolízis nem javasolt 1,7-es INR-érték felett (vagy ha a dabigatannal kezelt betegeknél az aPTT a normáltartományon kívül esik).	III (káros)	C	472, 474
Korábban stroke-on átesett PF-betegek kezelésére előnyben részesítendőek a NOAC-ok a K-vitamin-antagonistákkal vagy az aspirinnel szemben.	I	B	363, 482
TIA vagy stroke után nem javasolt együtt adni az OAC-okat a trombo-citaaggregáció-gátlókkal.	III (káros)	B	486
Intracranialis vérzés után 4-8 héttel folytatni lehet a PF-betegek orális antikoagulálását, feltéve, hogy megszüntették a vérzés forrását vagy kezelték a kockázati tényezőket.	IIb	B	483, 484, 487

PF: pitvarfibrilláció; INR: nemzetközi normalizált ráta, NOAC: új típusú orális antikoagulánsok; OAC: orális antikoagulánsok; TIA: tranziens iszkémiás attack  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyítói ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

hajlamosító tényezőt (pl. kontrollálatlan hipertenzió, ld. 12. táblázat) ellátták. Antikoagulálás mellett a rekurrens (iszkémiás) stroke és a mortalitás aránya alacsonyabb lesz (460, 484). Az antikoagulálás újbóli bevezetésére az alacsony vérzési kockázattal járó szereket kell előnyben részesíteni (39). A 10. ábrán az intracranialis vérzés után az orális antikoagulálás megkezdésének vagy folytatásának mérlegeléséről szóló konszenzusos véleményen alapuló folyamatleírás látható. Javasoljuk, hogy a döntést különböző szakterületeken jártas szakemberekből álló csapat hozza meg, amelynek tagjai között stroke szakemberek/neurológusok, kardiológusok, neuroradiológusok és idegsebészek is vannak.

### 9.5 Antikoaguláns kezelés mellett a vérzés kockázatát csökkentő stratégiák

Egy 47 vizsgálatot felölelő metaanalízisben a K-vitamin-antagonisták mellett előforduló major vérzések összes

incidenciája 2,1 (0,9–3,4)/100 betegév volt a kontrollált vizsgálatok adatai alapján és 2,0 (0,2–7,6)/100 betegév a megfigyeléses vizsgálatok adatai szerint (488). Antikoagulálás mellett a vérzéses események előfordulásának gyakorisága elsősorban a kezelhető kockázati tényezők hatásának csökkentésével érhető el (12. táblázat).

### 9.5.1 Kontrollálatlan hipertenzió

A kontrollálatlan hipertenzió az orális antikoagulálás mellett fokozza a vérzés kockázatát (53). Ezért különösen fontos a szisztolés vérnyomás normálértéken tartása antikoagulálásban részesülő PF-betegeknél. Az ismert hipertóniás betegeket a legfrissebb ajánlások szerint kell kezelni (489).

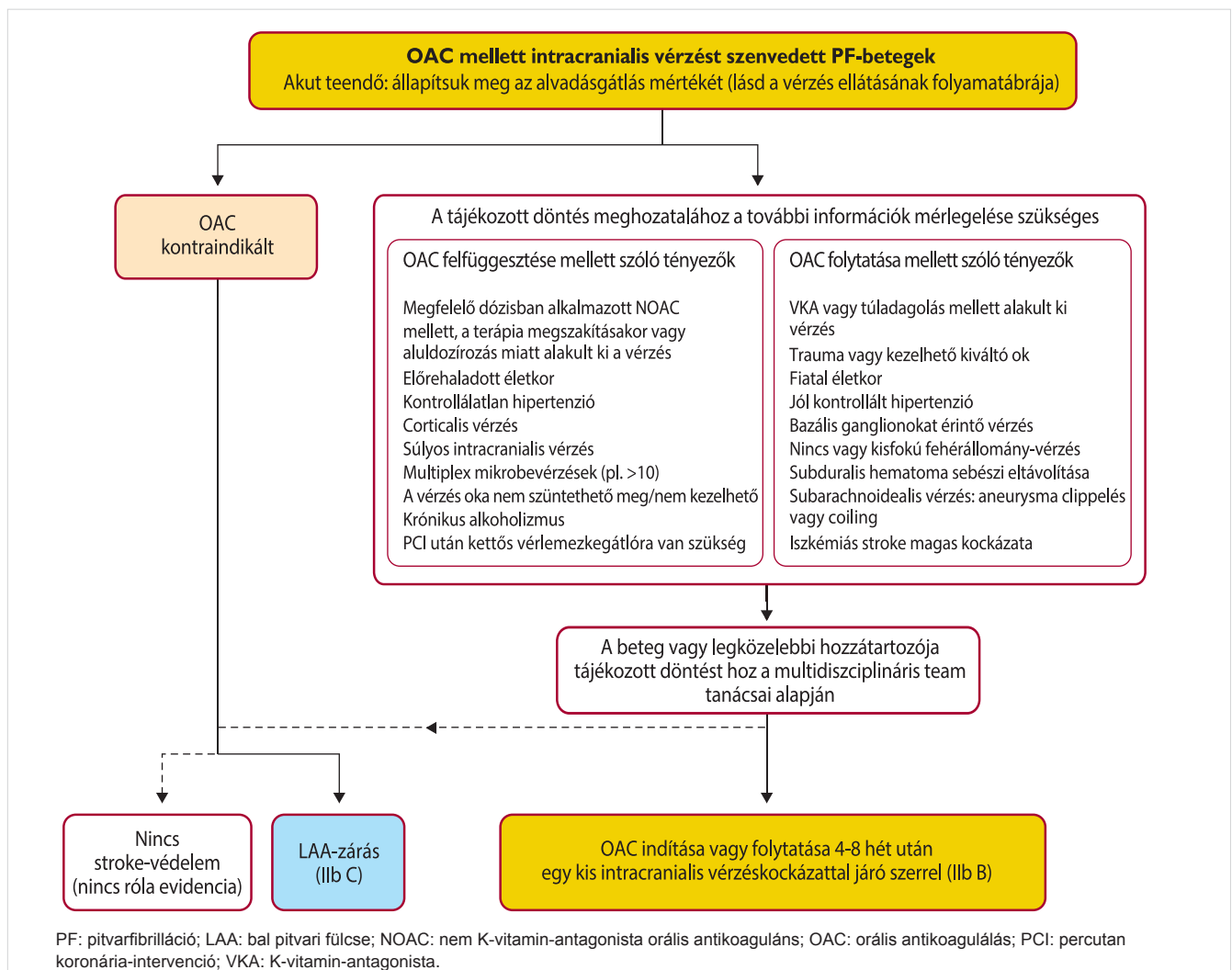
### 9.5.2 Korábbi vérzéses esemény

Az összes orális antikoagulálásban részesülő betegnél fel kell mérni, hogy fordult-e elő korábban vérzéses esemény vagy fennáll-e anémia. A vérzések jelentős része gasztrointesztinális eredetű vérzés. A warfarin-

nal összehasonlítva a napi kétszer 150 mg dabigatran (396, 490), a napi 20 mg rivaroxaban (491) és a napi 60 mg edoxaban mellett magasabb volt a vérzés kockázata (321). A gasztrointesztinális vérzés kockázata a warfarinéhoz hasonló volt a napi kétszer 110 mg dabigatran (490) és a napi kétszer 5 mg apixaban mellett (319). Friss megfigyelések alapján elvégzett elemzések nem mutatták ugyanezeket az eredményeket, így feltételezhetően kisebb volt a hatás mértéke (396, 492, 493). Azoknál a betegeknél, akiknél megtalálták és ellátták a vérzésforrást, folytatni lehet az OAC-terápiát. Ugyanez igaz a korábban intracranialis vérzésen átesett betegekre, amennyiben a vérzés szempontjából kockázati tényezőnek számító állapotokat ellátták (pl. kontrollálatlan magas vérnyomás) (460, 484).

### 9.5.3 Labilis INR-érték és a nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok adagolása

K-vitamin-antagonista kezelés mellett a TTR-ben töltött idő fontos prediktív tényezőnek számít a major vérzé-



**10. ÁBRA.** Antikoaguláns terápia indítása vagy újraindítása egy intracranialis vérzéses esemény után pitvarfibrilláló betegeknél. A vázolt megközelítés konszenzuson és retrospektív adatokon alapszik. A kezelés megkezdése előtt minden beteg esetét egy multidiszciplináris teamnek (stroke-szakember/neurológus, kardiológus, neuroradiológus és idegsebész) kell mérlegelnie

sek szempontjából (432, 441, 494). Ezért javasolt az INR-értéket 2,0–3,0 közé beállítani a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél, hogy magas legyen a TTR-érték ( $\geq 70\%$ ) (494). Amennyiben nem lehetséges a betegnél magas TTR-értéket elérni, megfontolandó a NOAC-ra történő terápiaváltás (444). A NOAC dózisének beállításakor követni kell a klinikai vizsgálatokban meghatározott dóziscsökkenési kritériumokat, amelyek figyelembe veszik a beteg vesefunkcióját, korát és testsúlyát. A cél elérése érdekében elengedhetetlen a betegek oktatása és motiválása, amely leghatékonyabban a PF integrált ellátási módjának alkalmazásán keresztül valósítható meg.

#### 9.5.4 Alkohol fogyasztás

A túlzott mértékű alkoholfogyasztás kockázati tényezőnek számít vérzés szempontjából az antikoagulálásban részesülő betegeknél (384). Ebben szerepet játszik a beteg rossz terápiahűsége, a csökkent májfunkció, a varix-vérzések és a súlyos trauma kockázata. A nagymértékű alkoholfüggőséget és a mértéktelen alkoholfogyasztást kezelni kell az OAC-terápiára alkalmas betegeknél.

#### 9.5.5 Elesés és demencia

Az elesések és a demencia együtt járnak a magasabb halálozási kockázattal PF-betegeknél (495), nincs azonban bizonyíték arra, hogy ezek az állapotok számottevően növelnék az intracranialis vérzés kockázatát (495, 496). Éppen ezért csak azok a betegek nem részesülnek antikoagulálásban, akiknél nagyon súlyos következményekkel járó, befolyásolhatatlan elesésekre lehet számítani (pl. epilepszia vagy előrehaladott stádiumú multiszisztémás atrofia hanyattesésekkel), vagy bizonyos demenciákban, amikor a gondozó nem tudja biztosítani a beteg-compliance-t és a terápiaadherenciát.

#### 9.5.6 Genetikai vizsgálat

Az étel- és a gyógyszer-interakciók mellett számos genetikai variáció befolyásolja a K-vitamin-antagonisták metabolizációját (497). Kontrollált klinikai vizsgálatok értékelik a genetikai ismeretek szisztematikus alkalmazását a K-vitamin-antagonisták optimális dózisének beállításakor (498–500). A genetikai vizsgálat nem befolyásolja a warfarin mellett észlelt TTR-t vagy a vérzéses kockázatot, így jelenleg nem javasolt a klinikai alkalmazása (501).

#### 9.5.7 Az orális antikoagulálás-mentes időszak áthidalása

A legtöbb kardiovaszkuláris intervenció (pl. percutan koronária-intervenció vagy pacemaker-implantáció) biztonsággal elvégezhető folyamatos OAC-terápia mellett. Amennyiben szükség van az OAC felfüggesztésére, az áthidaló terápia nem tűnik hatékonynak, kivéve a mechanikai műbillentyűvel rendelkező betegeknél. Egy 1884 PF-beteg bevonásával készült randomizált vizsgálatban az artériás tromboembólia kimenetele szem-

pontjából az antikoagulálás felfüggesztése non-inferiornak bizonyult az áthidaló heparin-terápiához képest (az incidenciája rendre 0,4% és 0,3% volt), ugyanakkor a major vérzés kockázata alacsonyabb volt (1,3% és 3,2% rendre) (502). Az antikoagulálást csak a szükséges legrövidebb időtartamra szabad felfüggeszteni, hogy megelőzzük a stroke kialakulását.

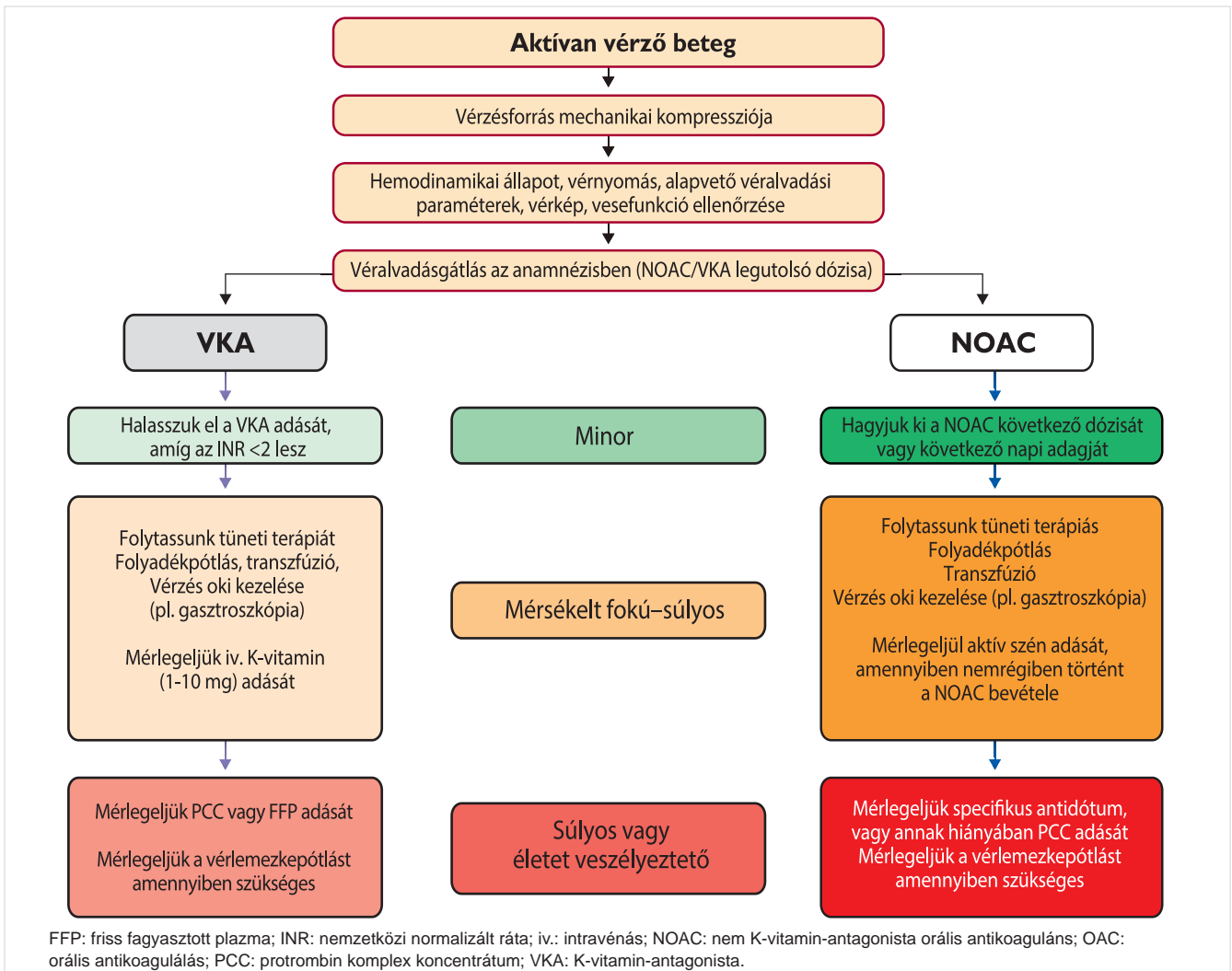
## 9.6 A vérzéses események ellátása antikoagulált pitvarfibrilláló betegeknél

### 9.6.1 Enyhe, közepes és súlyos fokú vérzés ellátása

Az antikoaguláns terápiában részesülő, aktívan vérző PF-betegek általános kivizsgálásának része a vérzés forrásának, kialakulásának, súlyosságának, az OAC vagy más alvadásgátló szer utolsó bevételi időpontjának, illetve vérzést befolyásoló egyéb kockázati tényezőknek (CKD, alkoholfogyasztás, egyidejűleg szedett egyéb gyógyszereknek) a felderítése. A vérből ellenőrizni kell a hemoglobinszintet, a hematokritot, a vérlemezkeszámot, a vesefunkciót, valamint a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél a protrombin-időt, az aktivált parciális tromboplastin időt és az INR-értéket. A véralvadási vizsgálatok nem informatívak a NOAC-kal kezelt betegeknél, kivéve dabigatran-kezelés esetén az aktivált parciális tromboplastin idő. Léteznek speciális alvadási vizsgálatok, mint a hígított thrombin-idő (HEMOCLOT) dabigatran-kezelés esetén, valamint a X-es faktor kalibrált kvantitatív meghatározása X-es faktor-gátlók alkalmazása esetén (503). Ezek a szűrővizsgálatok azonban nem mindig elérhetőek, és gyakran szükségtelenek a vérzés ellátásához (504).

Orális antikoagulálásban részesülő betegeknél egy egyszerű séma használatát javasoljuk a vérzéses események ellátásához (11. ábra). A minor vérzéseket szupportívan, mechanikus kompresszióval vagy kisebb sebészeti beavatkozással kell kezelni. A K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél elhalasztható a soron következő gyógyszeradag bevétele. A NOAC-ok félleletideje a plazmában rövid, 12 óra, a hemostasis javulása pedig 12-24 óra alatt várható egy halasztott vagy kihagyott gyógyszerbevitel után. A mérsékelt fokú vérzés ellátásához már transzfúzióra és folyadékpótlásra lehet szükség. A vérzésforrás kezelésére irányuló speciális diagnosztikus és terápiás beavatkozásokat (pl. gasztroszkópia) azonnal el kell végezni. Amennyiben a NOAC bevétele nemrégiben történt (2-4 órán belül), aktív szén adásával és/vagy gyomormosással csökkenthető az expozíció mértéke. A dabigatran eltávolítható a vérből dialízissel, a többi NOAC-nál ez a módszer kevésbé hatékony.

Az antitrombotikus hatás azonnali felfüggesztésére van szükség súlyos fokú vagy életet veszélyeztető vérzés esetén. Életet veszélyeztető vérzés ellátásához az adott intézményben egyezményesen megalkotott algoritmust dokumentált formában bármikor elérhetővé kell tenni, hogy szükség esetén az ellátást azonnal meg lehessen kezdeni. K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél a



11. ÁBRA. Antikoagulált betegeknél az aktív vérzés ellátása. Minden intézményben kell lennie egy elfogadott helyi protokollnak

friss fagyasztott plazma adása gyorsabban helyreállítja a véralvadást, mint a K-vitamin, a protrombin komplex-koncentrátum (PCC) adásával pedig még jobban felgyorsítható a véralvadás folyamata (505). A regiszterekből származó adatok elemzése azt mutatja, hogy a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél egy intracranialis vérzés esetén  $\geq 1,3$  INR-érték mellett plazma és PCC együttes adása mellett a legkisebb a fatális kimenetel aránya (506). Egy 188 beteg részvételével készült multicentrikus randomizált vizsgálatban a 4 faktorkomponensű PCC-vel sokkal gyorsabban tudtak változtatni az INR-értéken és hatékony hemosztázist elérni, mint a plazmával a sürgős műtétre vagy invazív beavatkozásra szoruló betegeknél (507). A PCC adása NOAC mellett fellépő súlyos vérzés ellátásakor is mérlegelendő, ha specifikus antidótum nem áll rendelkezésre.

A NOAC-oknak számos antidótuma áll fejlesztés alatt. Az idarucizumab – amelyet 2015-ben törzskönyvezett az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügynökség –, egy a klinikumban hozzáférhető humanizált antitest-fragment, amely képes megkötni a dabigatrant és antagoni-

zálni annak hatását anélkül, hogy túlkorrigálná azt vagy thrombin-képződést indukálna (475). Az andexanet-alfa egy módosított rekombináns humán Xa-faktor hiányzó emzimatis aktivással, amely egészséges embereken a beadástól számítva percekben belül elkezd antagonizálni a Xa-faktor-gátlók antikoaguláns hatását egészen addig, amíg az infúziót kapja a beteg. Átmenetileg növeli az alvadási rendszer aktivitását mutató markerek szintjét, amelynek klinikai relevanciája azonban nem ismert (508). Egy másik fejlesztés alatt álló antidótum a ciraparantag (PER977), amelyet úgy terveztek, hogy a direkt trombin-inhibitorok és a Xa-faktor-gátlók hatását is képes legyen antagonizálni, csakúgy, mint az indirekt inhibitor enoxaparinét (509). További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy pontosabban felmérhessük ezeknek a specifikus antidótumoknak a klinikai hasznát.

9.6.2 A magas vérzési kockázattal rendelkező vagy vérző pitvarfibrilláló betegek orális antikoagulálása  
Míg az aktív vérzés ellátásának ideje alatt az antikoaguláns terápiát fel kell függeszteni, egy vérzéses epi-

Ajánlások a vérzés ellátásához			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Az antikoagulálásban részesülő hipertóniás betegeknek a vérnyomáscsökkentéssel mérsékelhető a vérzés kockázata.	IIa	B	511
75 évnél idősebb betegeknek a dabigatran csökkentett dózisban javasolt alkalmazni (napi kétszer 110 mg), hogy ezzel is csökkentsük a vérzés kockázatát.	IIb	B	490
A magas GI-vérzés kockázattal rendelkező betegeknek egy K-vitamin-antagonistát vagy egy másik NOAC-készítményt érdemes választani a napi kétszer 150 mg dabigatran, a napi egyszer 20 mg rivaroxaban vagy a napi 60 mg rivaroxaban helyett.	IIa	B	321, 396, 402, 405, 490, 492, 493, 512
Minden OAC-kal kezelhető PF-betegnél tanácsolni kell a túlzott mértékű alkoholfogyasztás elkerülését és segíteni kell a leszokásban.	IIa	C	
Nem javasolt genetikai vizsgálat elvégzése a K-vitamin-antagonistával történő kezelés elindítását megelőzően.	III (nincs haszna)	B	497
Arra alkalmas betegeknek egy multidiszciplináris team mérlegelése alapján újra kezdhető az OAC-kezelés egy vérzéses esemény bekövetkezése után, amennyiben figyelembe vesszük a különböző antikoagulánsok és stroke-prevenációs módszerek hatását, a vérzéshez hozzájáruló tényezők jobb kezelhetőségét, valamint a stroke-kockázatot.	IIa	B	460
PF-betegeknek aktív vérzés esetén javasolt felfüggeszteni az OAC-terápiát amíg a vérzés forrását ellátjuk.	I	C	

PF: pitvarfibrilláció; NOAC: új típusú orális antikoagulánsok; OAC: orális antikoagulánsok; <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

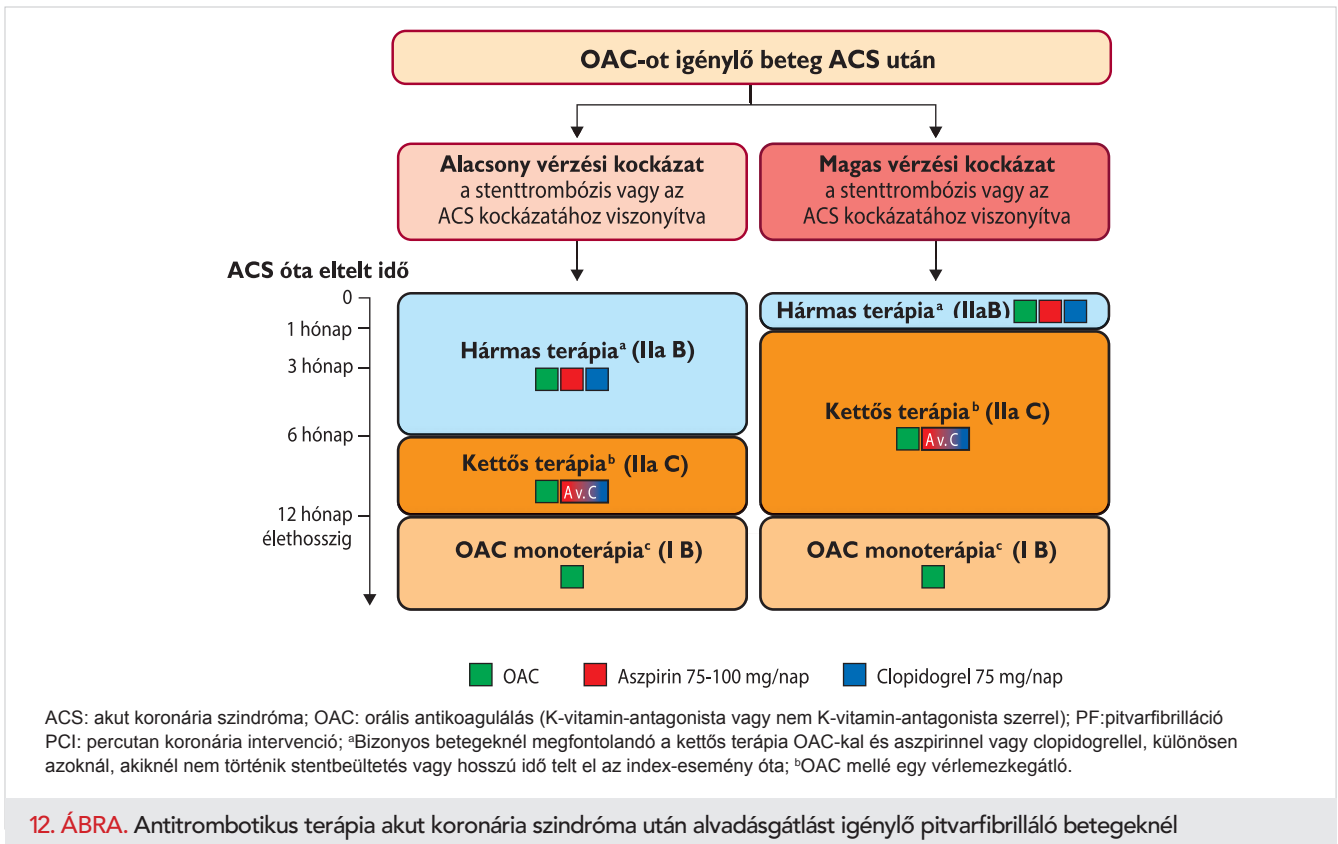
zód után hosszú távon ritkán áll fenn az orális antikoagulálásnak abszolút ellenjavallata. Észszerűnek tűnik váltani az egyik alvadásgátló szerről a másikra, ha a terápia abbahagyásának oka a kellemetlenséget okozó vérzések előfordulása. A major vérzések számos kiváltó oka kezelhető és/vagy megszüntethető, mint például a kontrollálatlan hipertenzió, a gasztrointesztinális fekélyek vagy az intracranialis aneurizmák. Egy vérzéses esemény után gyakran az antikoagulálás folytatása a klinikailag helyes döntés (460, 510). A fajsúlyos döntéseket, mint az orális antikoagulálás abbahagyása vagy folytatása, egy multidiszciplináris teamnek kell meghoznia egy újabb stroke vagy vérzéses esemény kockázatának, valamint a különböző stroke-prevenációt szolgáló kezelések vérzés kockázatának mérlegelése alapján. Egyes betegeknek alternatív megoldás lehet a bal pitvari fülcsészárás vagy fülcszeltávolítás.

### 9.7 Orális antikoagulánsból és trombotocita-aggregáció-gátlóból álló kombinált terápia

Friss vizsgálatok (513) és regiszterek (514–516) adatai szerint a PF-betegek közel 15%-ánál szerepel miokardiális infarktus a korábbi anamnézisben. A betegek 5-15%-ának lesz szüksége élete során valamikor stentbeültetésre. Ezért gondosan mérlegelni kell az antitrombotikus terápia bevezetését a vérzés kockázat, a stroke-kockázat és az akut koronária szindróma (ACS) kialakulásának kockázatát szem előtt tartva (516). Egy OAC és egy trombotocita-aggregáció-gátló együttes felírása – főként ha hármas terápiáról van szó – növeli a major vérzés kialakulásának az abszolút kockázatát (445, 517, 518). Nemrégiben ACS-en átesett 30 866 beteg adataiból készült friss metaanalízis a NOAC-ok hatását vizsgálta szimpla (4135 beteg) vagy kettős (26 731 beteg) trombotocita-aggregáció-gátló terápia mellett (519). Nem PF-betegeknek a terápia kiegészítése NOAC-kal 79-134%-kal növelte a vérzés kockázatát, míg az iszkémiás események

Az orális antikoagulánsok és a trombotocita-gátlók kombinált alkalmazásával kapcsolatos ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
A stroke-kockázattal rendelkező PF-betegeknek stabil koszorúér-betegség miatt történt elektív stentbeültetés után aspirinből, clopidogrelből és egy OAC-ból álló hármas kombináció adása javasolt 1 hónapig a koszorúereket és az agyat érintő rekurrens iszkémiás események megelőzése céljából.	IIa	B	522, 524
Beültetett stent mellett ACS-en átesett stroke-kockázattal rendelkező PF-betegeknek aspirinből, clopidogrelből és egy OAC-ból álló hármas kombináció adása javasolt 1-6 hónapig a koszorúereket és az agyat érintő rekurrens iszkémiás események megelőzése céljából.	IIa	C	520
Beültetett stent mellett ACS-en átesett stroke-kockázattal rendelkező PF-betegeknek egy OAC-ból és aspirinből vagy clopidogrelből álló kettős terápia adása javasolt akár 12 hónapon át a koszorúereket és az agyat érintő rekurrens iszkémiás események megelőzése céljából.	IIa	C	
A kombinált antitrombotikus terápiát, különösen a hármas terápiát, csak korlátozott ideig szabad alkalmazni, hogy csökkentse a rekurrens koszorúér-események és a vérzés becsült kockázatát.	IIa	B	520
Az OAC-ból és a napi 75 mg clopidogrelből álló kettős terápia alternatívája lehet a kezdetben alkalmazható hármas terápiának bizonyos betegeknek.	IIb	C	524, 525

ACS: akut koronária szindróma; PF: pitvarfibrilláció; OAC: orális antikoagulánsok; <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.



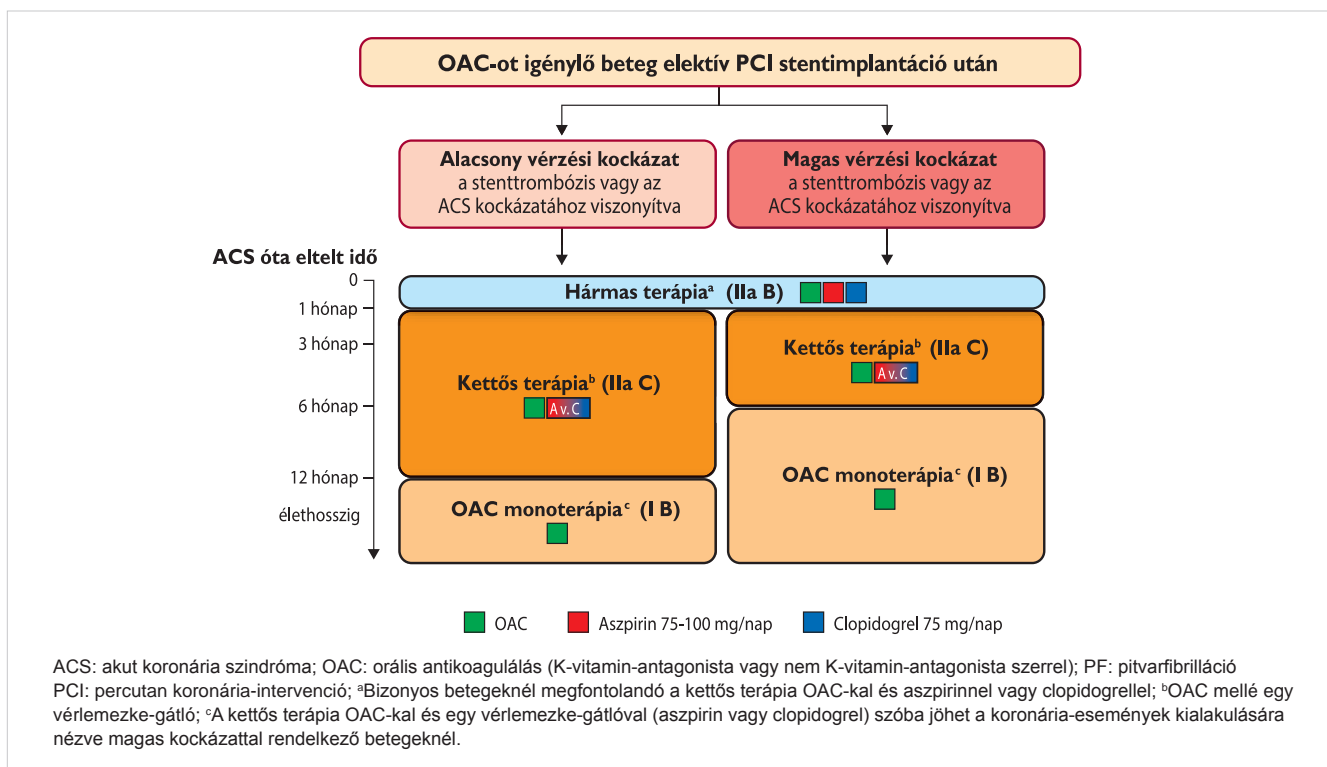
ismétlődését csak csekély mértékben csökkentette. Pitvarfibrilláló, stabil koszorúér-betegeknél – akiknél a megelőző 12 hónapban nem zajlott ACS és/vagy nem történt koronária-intervenció – egyedül az OAC adása javasolt monoterápiában, és nem a TAGG-gal kombinálva. ACS miatt kezelt betegeknél vagy koronária-stent beültetése után rövid távon indokoltnak tűnik a hármas kombináció (OAC, clopidogrel és aszpirin) adása (12. ábra).

### 9.7.1 Antitrombotikus terápia akut koronária szindróma és percutan koronária-intervenció után orális antikoagulálást igénylő betegeknél

A percutan koronária-intervención átesett PF-betegeknél nem ismert sem az optimális véralvadásgátló kombináció, sem az optimális terápiás idő, de a tartós vérzési kockázat alapján a rövid terápiás idő tűnik megfelelőnek. A szakértői konszenzus (520) – amelyet ez a szakértői munkacsoport is felülvizsgált és újragondolt – a következő alapelvek követését javasolja: a stroke-kockázattal rendelkező, a műbillentyűvel élő, illetve a nemrégiben vagy ismételten mélyvénás trombózison vagy pulmonalis embólián átesett PF-betegeknél az OAC-terápiát folytatni kell a stentbeültetés ideje alatt és után is. Ilyen esetben általában rövid ideig tartó hármas kombinált terápia (OAC, clopidogrel és aszpirin) adása javasolt, amelyet bizonyos ideig a kettős terápia vált fel (OAC+egy TAGG) (13. ábra). NOAC-okkal kapcsolatban a konszenzusajánlás azt mondja ki, hogy PF-ben a stroke-prevenció szempontjából hatékony legalacso-

nyabb dózisban kell alkalmazni őket. A fázis III vizsgálatokban igazolt dózisoknál (13. táblázat) alacsonyabb dózisok használata jelenleg nem javasolt, ezért az ilyen jellegű dóziscsökkentéssel meg kell várni a folyamatban lévő vizsgálatok eredményeit. Az aszpirin, clopidogrel, és az alacsony dózisú rivaroxaban (napi kétszer 2,5 mg) adása nem javasolt PF-betegeknél stroke-prevencióra (521). Mivel a prasugrelről és a ticagrelorról nem áll rendelkezésre elég adat, illetve a clopidogrellel összevetve mellettük nagyobb a major vérzések kockázata, javasolt ezeket mellőzni a hármas kombinációs terápiából, kivéve, ha kifejezetten ezeknek a szerekek az alkalmazására van szükség (pl. stent-trombózis aszpirin+clopidogrel mellett) (522, 523). A folyamatban lévő vizsgálatoktól várható, hogy újabb ismeretekkel szolgálnak az efféle kombinációs terápiákról a jövőben. A WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) vizsgálatban az aszpirin elhagyásának hatását vizsgálták a clopidogrel és az OAC szedésének folytatása mellett. A randomizált vizsgálatban 573 percutan koronária-intervención átesett beteget (70%-uk pitvarfibrillált) kezeltek kettős terápiával (OAC+napi 75 mg clopidogrel), vagy hármas terápiával (OAC+clopidogrel+aszpirin) (524). Az első évben kevesebb vérzéses esemény fordult elő a kettős terápiával kezelt csoportban, főként a minor vérzéses események számának csökkenése miatt. A két csoportnál nem különbözött a miokardiális infarktus, a stroke, a cél-ér revaszkularizáció és a stent-trombózis előfordulási gya-





13. ÁBRA. Antitrombotikus terápia elektív percutan intervenció után alvadégszétoldást igénylő pitvarfibrilláló betegeknek

korisága (jóllehet, alacsony volt az események száma), a bármely okból bekövetkező halálozás viszont az első évben alacsonyabb volt a kettős terápiával kezelt betegeknek (2,5% vs. a hármasterápia mellett 6,4%). Habár a vizsgálat túlságosan kisméretű volt ahhoz, hogy értékelni lehessen az iszkémiás végpontokat, az OAC+clopidogrel kettős terápia várhatóan egyre gyakrabban váltja fel a jövőben a hármasterápiát a pitvarfibrilláló, ACS-en és/vagy koronária intervención átesett betegeknek (525).

## 10. Frekvenciakontroll-terápia pitvarfibrillációban

A PF ellátásának fontos eleme a frekvenciakontroll, amely sokszor elegendő a PF okozta tünetek mérséklésére. A stroke-prevencióval és a ritmuskontroll-terápiával ellentétben a frekvenciakontroll-terápia optimális típusát és intenzitását tekintve nagyon kevés egyértelmű evidencia áll rendelkezésre, ráadásul ezek nagyrésze rövidtávú cross-over és megfigyeléses vizsgálatokból származik (41, 526–528). Gyógyszeres frekvenciakontroll akután és hosszú távon is végezhető béta-blokkolókkal, digoxinnal, kalciumcsatorna-gátló diltiazemmel és verapamillal, vagy kombinált terápiával (15. táblázat). Számos antiaritmiás szer rendelkezik frekvencia-csökkentő hatással (amiodaron, dronedaron, sotalol és bizonyos mértékben a propafenon), ezeket a szereket azonban csak a ritmuskontroll-terápiára szoruló betegeknek alkalmazzuk (ld. 11. fejezet).

### 10.1 Akut frekvenciakontroll

Akutan kialakult, újonnan felismert PF-ben gyakran van szükség frekvenciakontrollra. Minden esetben keresni kell a szpora szívritmus háttérében álló okokat, mint infektó, endokrin betegség, anémia vagy tüdőembólia. A kamrafrekvencia akut kontrolljára a béta-blokkolók és a diltiazem vagy a verapamil részesítendő előnyben a digoxinnal szemben, mivel ezeket gyors hatáskezdet jellemzi és fokozott szimpatikus tónus esetén is hatékonyak (528–532). Az alkalmazott szer típusa (15. táblázat) és a célfrekvencia függ a beteg jellemzőitől, a tünetektől, az LVEF mértékétől, és a hemodinamiktól. A terápia indításakor a fokozatosság elvének kell érvényesülnie. Gyógyszer-kombinációk alkalmazására is szükség lehet (14. ábra). A HFrEF-betegeknek béta-blokkolót, digitáliszt (digoxint vagy digitoxint), vagy ezek kombinációját kell alkalmazni (218, 533), mivel 40%-os LVEF alatt a diltiazemnek és a verapamilnek negatív inotrop hatása lehet (222, 534, 535). Kritikus állapotú betegeknek és a bal kamra szisztolés funkciójának súlyos mértékű csökkenése esetén, amikor a túlságosan gyors kamrai frekvencia hemodinamikai instabilitást idéz elő, intravénásan amiodaront lehet adni a betegnek (536–538). Hemodinamikailag instabil betegeknek szóba jöhet az azonnali kardioverzió (ld. 11.2 fejezet).

### 10.2 Hosszú távú gyógyszeres frekvenciakontroll

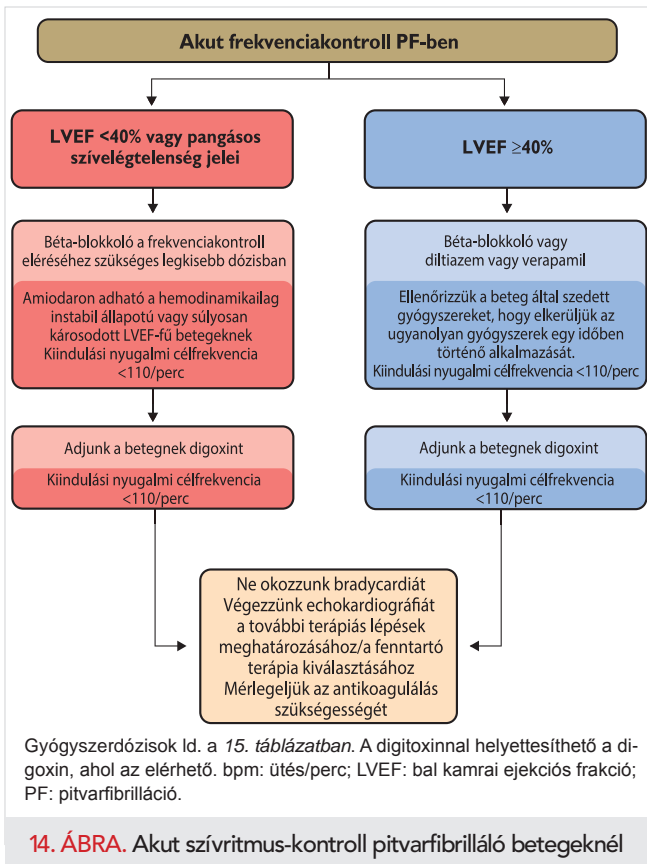
#### 10.2.1 Béta-blokkolók

Gyakran a béta-blokkoló monoterápia az elsőként választandó gyógyszeres frekvenciakontroll céljára (539),

<b>15. TÁBLÁZAT.</b> Frekvenciakontroll terápia pitvarfibrillációban				
<b>Terápia</b>	<b>Akut frekvencia-kontroll (intravénásan)</b>	<b>Hosszú távú frekvenciakontroll (szájon át)</b>	<b>Mellékhatásprofil</b>	<b>Megjegyzés</b>
<b>Béta-blokkolók<sup>a</sup></b>				
Bisoprolol	Nem használható	1,25-20 mg naponta egyszer vagy több adagra elosztva	A leggyakrabban észlelt mellékhatásai a letargia, fejfájás, perifériás ödéma, felső légúti tünetek, gyomorpanaszok és szédülés. További mellékhatásai lehetnek a bradycardia, AV-blokk és a hipotónia.	Ritkán fordul elő bronchospasmus – asztmásoknál béta-1-szelektív szereket használnunk (kerüljük a carvedilol alkalmazását). Kontraindikált az adása akut szívelégtelenségben és a kórtörténetben előforduló súlyos bronchospasmus esetén.
Carvedilol	Nem használható	3,125-50 mg naponta kétszer.		
Metoprolol	2,5–10 mg intravenous bolus (repeated as required).	100–200 mg teljes napi adag (készítményfüggő).		
Nebivolol	Nem használható	2,5–10 mg naponta egyszer vagy több adagra elosztva.		
Esmolol	0,5 mg intravénás bolusban 1 perc alatt; majd 0,05–0,25 mg/kg/min.			
<b>Kalciumcsatorna-gátlók</b>				
Diltiazem	15-25 mg intravénás bolusban (szükség szerint ismételhető).	60 mg naponta háromszor maximum 360 mg napi összdózis eléréséig (120-360 mg napi egyszeri adagolású készítmény esetén).	A leggyakrabban észlelt mellékhatásai a szédülés, rossz közérzet, letargia, fejfájás, kipirulás, gyomorpanaszok és ödéma. További mellékhatásai lehetnek a bradycardia, AV-blokk és a hipotónia (elnyújtott hipotónia állhat fenn verapamil mellett).	Béta-blokkolókkal együtt kellő óvatossággal alkalmazható. Májkárosodás esetén csökkenteni kell a dózist, vesekárosodás esetén pedig kisebb dózissal kell kezdeni a kezelést. Kontraindikált tüdőödémával járó LV-elégtelenségben vagy LVEF <40% esetén.
Verapamil	2,5-10 mg intravénás bolusban (szükség szerint ismételhető).	40-120 mg naponta háromszor (120-480 mg napi egyszeri adagolású készítmény esetén).		
<b>Szívglükozidok</b>				
Digoxin	0,5 mg intravénás bolusban (0,75-1,5 mg 24 óra alatt több adagra elosztva).	0,0625–0,25 mg a napi adagja	A leggyakrabban észlelt mellékhatásai a gyomorpanaszok, szédülés, homályos látás, fejfájás és kiütések. Toxikus adagban (2 ng/ml-es szérumszint fölött) a digoxinnak proaritmias hatása van és súlyosbíthatja a szívelégtelenséget, különösen egyidőben fennálló hypokalaemia esetén.	Magas plazmaszintek mellett magasabb a halálozás kockázata. Alkalmazása előtt ellenőrizzük a vesefunkciót, CKD-betegeknél pedig szükség szerint módosítsuk az adagolást. Alkalmazása kontraindikált a járulékos köteggel rendelkező betegeknél, kamrai tachycardiában és hypertrophiás cardiomyopathiában az kiáramlási pálya obstrukciója mellett.
Digitoxin	0,4-0,6 mg intravénás bolusban	0,05-0,3 mg a napi adagja.		
<b>Specifikus indikációk</b>				
Amiodaron	300 mg intravénásan 250 ml 5%-os dextrózban hígítva 30-60 perc alatt (lehetőség szerint centrál vénás katéteren keresztül). <sup>b</sup>	200 mg naponta	Hipotónia, bradycardia, hányinger, QT-megnyúlás, tüdőtoxicitás, bőr elszíneződése, pajzsmirigyszűfunktció, cornea lerakódások és extrazvációjával kísért bőrreakciók.	Kiegészítő terápiaként javasolt adni azoknak a betegeknek, akiknél a kombinált terápiával nem sikerült frekvenciakontrollt elérni.
<p>AF: pitvarfibrilláció; CKD: krónikus veseelégtelenség; iv.: intravénás; LV: bal kamrai; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció.</p> <p><sup>a</sup>A béta-blokkolók csoportjából számos más hatóanyag is elérhető, azonban ezeket nem javasolt PF-ben frekvenciakontroll céljára alkalmazni. Ilyen az atenolol (25–100 mg napi egyszeri adagolással és rövid biológiai félleletidővel), propranolol [nem szelektív, 1 mg 1 perc alatt és 2 percnként 3 mg-os összdózisig ismételhető (akutan) vagy 10–40 mg napi háromszor (hosszú távon)], vagy a labetalol [nem szelektív, 1-2 mg/perc a dózisa (akutan)].</p> <p><sup>b</sup>Amennyiben folyamatosan szükséges az amiodaron adása, további 900 mg adható iv. 500-1000 ml-ben hígítva 24 óra alatt centrál vénás katéteren keresztül.</p>				

akut esetben hatékonyabban csökkenti a szívfrekvenciát, mint a digoxin. A béta-blokkolóknak a sinusritmusban lévő HFrEF-betegeknél észlelt prognosztikai előnye, érdekes módon, PF-ben elvész. Egy randomizált kontrollált vizsgálatokat felölelő önálló, betegszintű metaanalízisben a béta-blokkolók nem csökkentették a placebónál nagyobb mértékben a bármely okból bekövetkező mortalitást a kiinduláskor pitvarfibrilláló betegeknek (HR: 0,97, 95%-os CI: 0,83-1,14, p=0,73), míg

a sinusritmusban lévő betegeknek egyértelműen előnyösnek bizonyultak (HR: 0,73, 95%-os CI: 0,67-0,80, p<0,001) (23). A 3066 pitvarfibrilláló HFrEF-betegnél az elemzés konzisztens eredményt hozott minden alcsoportban és minden klinikai végpont tekintetében, a 10 randomizált kontrollált vizsgálat között pedig nem állt fenn heterogenitás (I<sup>2</sup>=0%). Annak ellenére, hogy a pitvarfibrilláló HFrEF-betegeknek nem találták prognosztikai szempontból előnyösebbnek a béta-blokkolókat, a

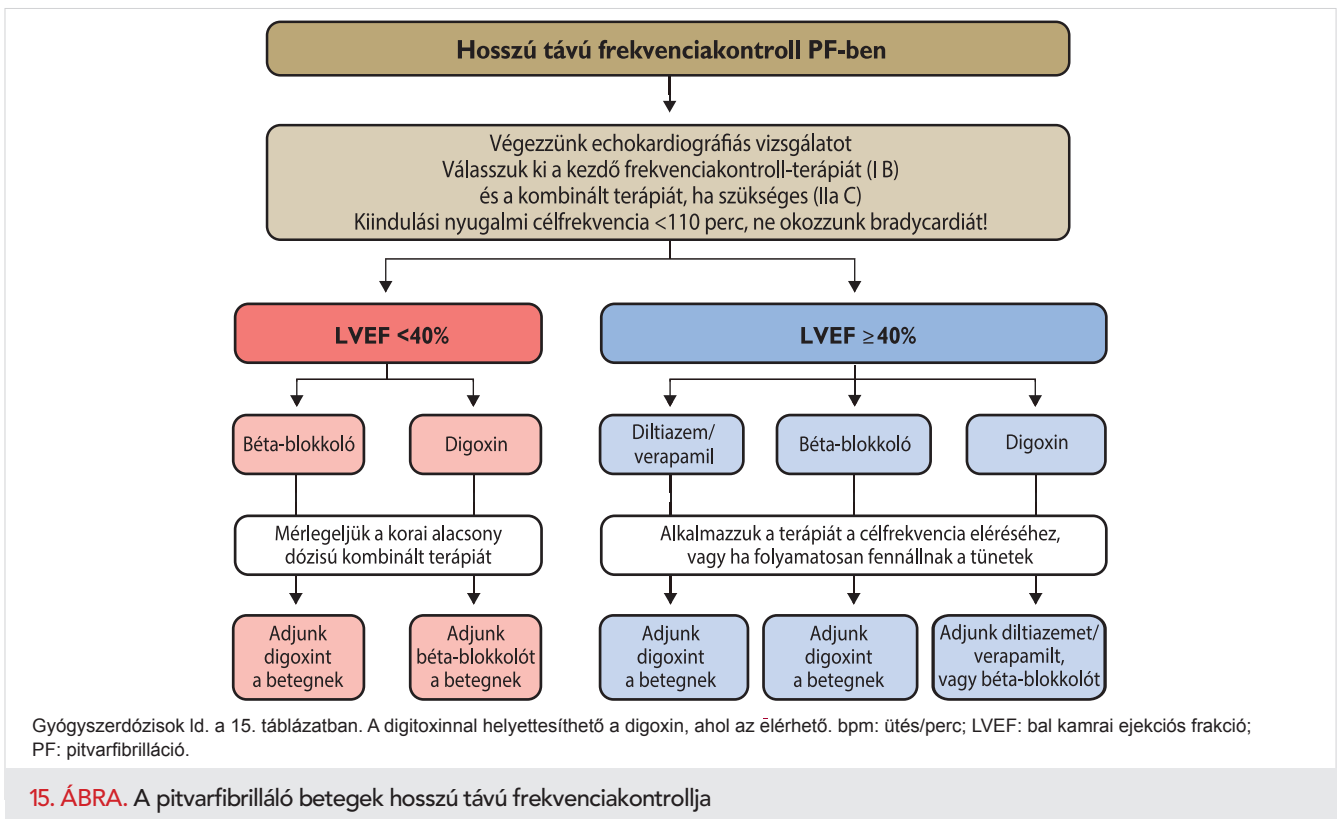


az eddigi eredmények alapján nincs káros hatásuk, illetve minden életkorban, sinusritmusban és PF-ben egyaránt jól tolerálhatók (23, 540).

**10.2.2 Nem-dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-gátlók**  
A verapamil és a diltiazem elfogadható mértékben képes csökkenteni a kamrafrekvenciát PF-betegeknél (541). HFrEF-betegeknél kerülni kell a használatukat a negatív inotrop hatásuk miatt (222, 534, 535). A verapamil és a diltiazem képes javítani a PF-fel járó tüneteket (526), a béta-blokkolókkal összehasonlítva, amelyek csökkentették a betegek terhelhetőségét és növelték a B-típusú natriuretikus peptid szintjét egy alacsony kockázatú, megtartott bal kamrai EF-fel rendelkező betegcsoporton végzett kisméretű tanulmányban (8542).

**10.2.3 Digitális**  
A szívglikozidok, mint a digoxin és a digitoxin már két évszázada vannak használatban, bár az utóbbi 15 évben egyre csökken az alkalmazásuk (543). A randomizált Digitalis Investigation Group (DIG) vizsgálatban a digoxin a placebohoz képest egyáltalán nem befolyásolta a halálozást sinusritmusban lévő HFrEF-betegeknél (RR: 0,99, 95%-os CI: 0,91–1,07), viszont csökkentette a kórházi felvételek arányát (RR: 0,72, 95%-os CI: 0,66–0,79) (544, 545). Nincsenek „head-to-head” összehasonlító RCT-k a digoxinnal kapcsolatban PF-betegeknél (546). Megfigyeléses vizsgálatok szerint a digoxin használata többlethalálással társul PF-betegeknél (547–349), ezt az összefüggést azonban valószínűleg

munkacsoport minden PF-betegnél hasznos első vonalbeli frekvenciacsökkentő szerként tekint rájuk, mivel tüneti és funkcionális szempontból egyaránt hatékonyak,



a betegek beválasztásából és besorolásából eredő hibák eredményezték, nem pedig a digoxin káros hatása (550–553), különösképpen, hogy a digoxint általában a súlyosabb betegek szedik (225). Egy 47 pitvarfibrilláló HFrEF-beteget felölelő mechanisztikus crossover-vizsgálatban nem találtak különbséget a carvedilol és a digoxin között a szívfrekvenciát, a vérnyomást, a járástávolságot vagy az LVEF-et befolyásoló hatásuk tekintetében, a béta-blokkolók azonban növelték a B-típusú natriuretikus peptid szintjét, a carvedilol+digoxin kombináció javította, míg a digoxin elhagyása rontotta az LVEF-et (554). Csak kisméretű, rövidtávú vizsgálatok végeztek összehasonlítást a digoxin és más frekvenciakontrolláló szerek között, amelyekben nem, vagy csak kismértékű különbséget találtak az egyes szerek között a terhelhetőségre, az életminőségre vagy az LVEF-re kifejtett hatásuk tekintetében (526, 554–558). A digoxin alacsonyabb dózisaihoz (napi egyszer  $\leq 250$  mg) mellé – amikor a szérumban a digoxinszint 0,5–0,9 ng/ml tartományba esik –, jobb prognózis társul (225).

#### 10.2.4 Amiodaron

Az amiodaron legvégső esetben hasznos szer lehet a kamrafrekvencia csökkentésére. Mivel az amiodaronnak számos extracardialis mellékhatása van, csak tartalék szerként alkalmazzuk azoknál a betegeknél, akiknek a szívritmusát kombinált terápiával (pl. béta-blokkoló vagy verapamil/diltiazem digoxinnal kombinálva) sem lehet csökkenteni.

Összességében egyformán alkalmazzuk a különböző frekvenciacsökkentő szereket PF-ben. A béta-blokkoló, a diltiazem/verapamil, a digoxin és a kombinált terápia alkalmazását egyénileg kell mérlegelni a beteg sajátosságai és preferenciái szerint. Minden terápiának lehetnek mellékhatásai, éppen ezért a kezelést alacsony dózisban kell elkezdeni és fokozatosan lehet növelni az adagolást a tünetek megszűnéséig. A gyakorlatban a 110/perc alatti frekvencia eléréséhez gyakran kombinált kezelésre van szükség (15. ábra). A különböző frekvenciacsökkentő stratégiák eredményességét a tünetek, az életminőség és a többi köztes végpont szempontjából még vizsgálják (559).

### 10.3 Frekvencia-célértékek pitvarfibrillációban

Nincs meghatározva az optimális célfrekvencia PF-ben. A RACE (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II randomizált vizsgálatban 614 permanens pitvarfibrillációban szenvedő beteget kezeltek két csoportban. Az egyik csoportban a célfrekvencia nyugalomban  $<80$ /perc, mérsékelt fokú aktivitás közben  $<110$ /perc volt, a másik csoportban pedig egy megengedőbb  $<110$ /perc célértéket jelöltek ki. A két csoport között nem találtak különbséget a klinikai eseményekből (14,9% a szigorú frekvenciacsökkentésre törekvő csoportban és 12,9% a megengedőbb célértékre törekvő csoportban) (560), a NYHA-stádium besorolásból és

a hospitalizációból álló összetett végpont tekintetében (560, 561). Hasonló eredményeket mutatott az AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) és a RACE-vizsgálatokból (1091 résztvevő) származó adatok poolozott elemzése, noha a szívfrekvencia vonatkozásában kisebb különbségeket észleltek és nem végeztek randomizációt sem (562). Érdemes megjegyezni, hogy sok „megfelelően kontrolláltak” (a nyugalmi szívfrekvencia 60–100/perc) tekintett beteg erős tünetektől szenved és további terápiára szorul (194). Mindazonáltal, kezdetben a megengedőbb frekvenciakontroll tekinthető elfogadható megközelítésnek – függetlenül a szívelégtelenség állapotától –, hacsak a tünetek nem teszik szükségessé a szigorúbb frekvenciakontrollt.

### 10.4 Atrioventrikuláris csomó abláció és pacemaker-beültetés

Amikor gyógyszeresen már nem uralható a szívfrekvencia és a tünetek, az atrioventricularis-csomó/His-köteg ablációjával és VVI-pacemaker beültetésével csökkenthető a kamrafrekvencia. Ez egy relatíve egyszerű eljárás, amelynek alacsony a szövődésmérfoka és a hosszú távú halálozási kockázata (563, 564), különösen abban az esetben, ha az AV-csomó ablációját megelőzően pár héten belül beültetnek egy pacemakert, az abláció után pedig a kezdő frekvenciát 50–70/perc tartományba állítják be (565, 566). Az eljárás nem rontja a balkamra-funkciót (567), sőt egyes betegeknél még javíthatja is az LVEF-t (568–570). Egyes biventricularis pacemakerrel rendelkező HFrEF-betegeknél (kardiális reszinkronizációs terápia) megszűnhet a PF (571), bár a kardiális reszinkronizációs terápia „ritmuskontroll” hatásának kicsi a valószínűsége és ez a hatás további egyértelmű megerősítésre vár (572). Az AV-csomó ablációval a beteget egész hátralévő életére pacemakerfüggővé tesszük, ezért az AV-csomó ablációt és pacemakerbeültetést csak azoknál a betegeknél szabad elvégezni, akiknek a tünetei már nem uralhatók frekvenciacsökkentő szerekkel, vagy észszerű ritmuskontroll-terápiával (ld. pitvarfibrillációval foglalkozó Szív Munkacsoport, 12. fejezet). A pacemaker-terápia kiválasztása (jobb kamrai vagy biventricularis pacing implantálható defibrillátorral vagy anélkül) a beteg egyéni sajátosságainak a függvénye, beleértve az LVEF-értékét is (573, 574).

## 11. Ritmuskontroll-terápia pitvarfibrillációban

A sinusritmus helyreállítása és fenntartása a PF ellátásának integráns része. Az antiaritmiás szerek használata mellett közel kétszer olyan gyakori a sinusritmus előfordulása (580–384). A katéterabláció és a kombinált terápia gyakran akkor is alkalmazható, amikor az antiaritmiás szerek már nem hatékonyak (226, 585–587). Bár a klinikusok közül sokan meg vannak róla győződ-

A frekvenciakontrollal kapcsolatos ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hív <sup>c</sup>
Béta-blokkolók, digoxin, diltiazem vagy verapamil adása javasolt frekvenciakontroll céljából a PF-betegeknek, ha az LVEF $\geq$ 40%.	I	B	225, 226, 528, 531, 532, 541, 555, 575
Béta-blokkolók és/vagy digoxin adása javasolt frekvenciakontroll céljából a PF-betegeknek, ha az LVEF <40%.	I	B	23, 225, 526, 533, 554, 575, 576
A különböző frekvenciakontrollra alkalmas szerek kombinálására lehet szükség, amennyiben egyetlen szerrel nem sikerül megfelelő szívfrekvencia-célértéket elérni.	IIa	C	23, 554, 577
Hemodinamikailag instabil vagy súlyosan károsodott LVEF-el élő betegeknek amiodaron adható akután a szívfrekvencia csökkentésére.	IIb	B	536–538
A permanens PF-ben szenvedő betegeknek (vagyis, akiknél nem kíséreljük meg a sinusritmus helyreállítását) az antiaritmiás szereket nem alkalmazzuk rutinszerűen frekvenciakontroll céljára.	III (káros)	A	41, 578, 579
A 110/perc alatti nyugalmi szívfrekvencia a célérték a frekvenciakontroll-terápiánál.	IIa	B	560
Preexcitációval járó PF-ben és terhesség alatt fellépő PF-ben előnyben részesítendő a ritmuskontroll a frekvenciakontrollal szemben.	IIa	C	
Azoknál a betegeknek, akiknél nem eredményes vagy akik nem tolerálják az intenzív frekvencia- és ritmuskontroll-terápiát, frekvenciakontroll céljából elvégezhető az AV-csomó ablációja annak tudatában, hogy ezek a betegek hátralévő életükben pacemaker-függővé válnak.	IIa	B	184, 564, 569

PF: pitvarfibrilláció; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció. A digitoxin a digoxin megfelelő alternatívája azokban az országokban, ahol elérhető. A csökkentett ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegeknek (LVEF <40%) adható béta-blokkolók a bisoprolol, carvedilol, a hosszú hatású metoprolol és a nebivolol. <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

csak a megfelelő frekvenciakontroll ellenére szimptomás PF-betegeknek javasolt alkalmazni a tünetek enyhítése céljából.

### 11.1 A sinusritmus akut helyreállítása

#### 11.1.1 A sinusritmus helyreállításához használt antiaritmiás szerek („gyógyszeres kardioverzió”)

Az antiaritmiás szerek képesek visszaállítani a sinusritmust PF-betegeknek (gyógyszeres kardioverzió). Ezt igazolta több kisebb kontrollált vizsgálat, metaanalízisek (41, 584, 595, 596) és néhány nagyobb kontrollált vizsgálat (597–605) is. A dofetilid olyan szer, amely az Európán kívüli országokban elérhető, és képes visszaállítani a sinusritmust az újonnan felismert PF-ben (606). Gyógyszeres kardioverzióval közel 50%-ban sikerül visszaállítani a sinusritmust az újonnan felismert PF-ben (16. táblázat) (607–609). Rövidtávon az elektromos kardioverzióval gyorsabban és hatékonyabban lehet eredményt elérni, mint a gyógyszeres kardioverzióval, emellett a hospitalizációs idő is rövidebb mellette (609–613). A gyógyszeres kardioverzióhoz viszont nincs szükség a beteg szedálására és nem kell a betegnek éhgyomorra maradnia (16. ábra). A flecainid és a propafenon hatékony szerei a gyógyszeres kardioverzióknak (595, 602–605, 614, 615), azonban ezek csak akkor alkalmazhatóak, ha nem áll fenn strukturális szívbetegség. Az ibutilid – ahol elérhető – ezeknek az alternatívája lehet, mellékhatásként azonban torsades de pointes-t okozhat (615). A vernakalant (602–605) enyhe fokú szívelégtelenségben szenvedő (NYHA I. és II. stádium) betegeknek adható, beleértve az iszkémiás szívbetegeket is, amennyiben nem hipotenziósak és nincs súlyos fokú aortastenosisuk (616–618). Az amiodaron a szívelégteleneknek és az iszkémiás szívbetegeknek is adható (bár a súlyos fokú szívelégtelenségben szenvedőket kizárták a legtöbb PF-betegek kardioverzióját vizsgáló tanulmányból) (596). Az intravénásan alkalmazott amiodaron is lassítja a szívfrekvenciát 10-12 ütés/perccel 8-12 óra elteltével (596). Az amiodaron és a flecainid is hatékonyabb a sinusritmus helyreállításában, mint a sotalol (600, 601, 619).

#### 11.1.2 „Pill in the pocket”: a beteg által végzett kardioverzió

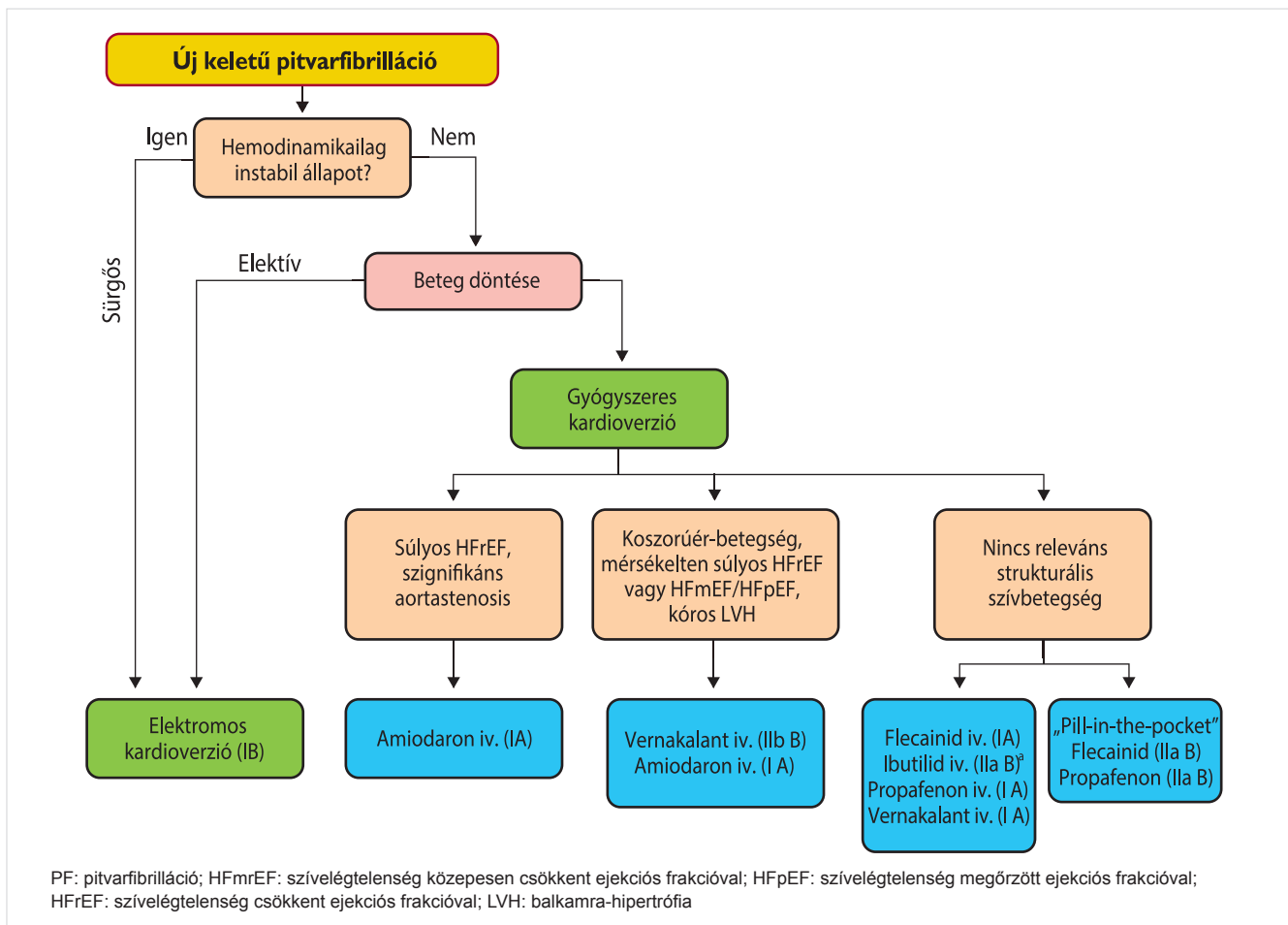
Azok a betegek, akiknél csak ritkán jelentkeznek tünetekkel járó paroxizmális PF-epizódok, akár az otthonukban, önállóan is bevehetnek szájon át egyetlen bólust a flecainidből (200-300 mg) vagy a propafenonból (450-600 mg), hogy helyreállítsák a sinusritmust („pill in the pocket” terápia). Ezeknél a betegeknek előzetesen kórházi körülmények között meg kell győződni a terápia biztonságosságáról (620). A fentebb említett módszernek a hatékonysága csak minimálisan marad alul a kórházban elvégzett kardioverzióéhoz képest (620), azonban praktikus, ezen felül pedig megfelelő védelmet és biztonságérzetet nyújt az erre alkalmas betegeknek.

ve, hogy a sinusritmus fenntartása javíthatja a PF-betegek életkilátásait (588), azok a vizsgálatok, amelyek az együttesen alkalmazott frekvenciakontroll- és ritmuskontroll-terápia hatását vetették össze az önmagában – megfelelő antikoaguláns védelemben – alkalmazott frekvenciakontroll-terápiáéval, semleges eredménnyel zárultak (41, 578, 579, 582, 589–593). Jelenleg is azt vizsgálják (az EAST – AFNET 4 [Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial] (40) vizsgálat és a CABANA [Catheter Ablation vs. Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial] (594) vizsgálat), hogy a modern ritmuskontroll-terápia – amelynek része a katéterabláció, a kombinált terápia és a korai ellátás – képes-e csökkenteni a major kardiovaszkuláris események előfordulását. Ritmuskontroll-terápiát jelenleg

16. TÁBLÁZAT. Gyógyszeres kardioverzióra használható antiaritmiás szerek

Gyógyszer	Beadás módja	Első dózis	Ismétlő dózisok	Kockázatok	Hivatkozás
Flecainid	szájon át iv.	200-300 mg 1,5-2 mg/kg 10 alatt	N/A	Hipotónia, pitvari flutter 1:1-es átvezetéssel, QT-megnyúlás. Iszkémiás szívbetegéknél és/vagy szignifikáns strukturális szívbetegségben kerülendő a használata.	595, 598
Amiodaron	iv. <sup>a</sup>	5-7 mg/kg 1-2 óra alatt	50 mg/óra, összesen maximum 1,0 g adható 24 óra alatt	Phlebitis, hipotónia, bradycardia/AV-blokk. Lassítja a kamrafrekvenciát. Késői konverzió sinusritmusba (8-12 óra).	396–601
Propafenon	iv. szájon át	1,5-2 mg/kg 10 perc alatt 450-600 mg		Hipotónia, pitvari flutter 1:1-es átvezetéssel, QRS-megnyúlás (enyhe). Iszkémiás szívbetegéknél és/vagy szignifikáns strukturális szívbetegségben kerülendő a használata.	622, 625
Ibutilid <sup>b</sup>	iv.	1 mg 10 perc alatt	10 perc várakozás után további 10 perc alatt 1 mg	QT-megnyúlás, polimorf kamrai tachycardia/torsades de pointes (a betegek 3-4%-ánál). Lassítja a kamrafrekvenciát.	614, 615
Vernakalant	iv.	3 mg/kg-os dózisban 10 perc alatt	2 mg/kg 10 perc alatt 15 perc várakozás után	Hipotónia, nem tartós kamrai aritmiák, QT- és QRS-megnyúlás. Kerülendő <100 Hgmm szisztolés vérnyomás esetén, nemrégiben (30 napon belül) lezajlott ACS esetén, NYHA III és IV osztályba tartozó szívelégtelenség esetén, QT-intervallum megnyúlása esetén (korrigálatlan QT >440 ms) és súlyos aortastenosisban.	602–605, 618

ACS: akut koronária szindróma; IHD: iszkémiás szívbetegség; iv.: intravénás; LVH: balkamra-hipertrofia; NYHA: New York Heart Association; N/A: nincs adat  
<sup>a</sup>Nagy perifériás vénába adható, az iv. (centrális) adagolásról 24 órán belül át kell állni orális adagolásra; <sup>b</sup>Az ibutilid csak bizonyos európai országokban elérhető



PF: pitvarfibrilláció; HFmEF: szívelégtelenség közepesen csökkent ejekciós frakcióval; HFpEF: szívelégtelenség megőrzött ejekciós frakcióval; HFrEF: szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval; LVH: balkamra-hipertrofia

16. ÁBRA. Az újonnan felismert pitvarfibrilláció ritmuskontroll terápiája

### 11.1.3 Elektromos kardioverzió

Az elektromos szinkron kardioverzió (DCC: direct current electrical cardioversion) gyors és hatékony módszere a PF sinusritmusba történő konvertálásának. Ez az eljárás választadó a súlyos hemodinamikai állapotú betegek újonnan felismert PF-jének a kardioverziójához is (16. ábra) (626–628). Az elektromos kardioverzió biztonsággal végezhető a megelőzően intravénás midazolammal és/vagy propofollal szedált betegeknél. A beavatkozás ideje alatt fontos a vérnyomás- és a vér oxigén-szaturációjának a folyamatos monitorozása (629). Egyes esetekben égési sérülést okozhat a bőrön. Intravénásan adható atropinnak, izoproterenolnak, vagy ideiglenes transzkután pacemakernek elérhetőnek kell lennie a kardioverziót követően fellépő bradycardia ellátásához. A kétfázisú defibrillátorok hatékonyabbak, mint a monofázisosak, ezért szabvány szerint ezeket alkalmazzuk (626, 628). Az elektródák antero-posterior irányú elhelyezésekor nagyobb energia adható le a bal pitvarra, mint az antero-laterális pozicionálásakor, így hatékonyabban végezhető a sinusritmus helyreállítása (626, 627, 630).

Az amiodaronnal (néhány héten keresztül) (631, 632), a sotalollal (631), az ibutiliddel (633), vagy a vernakalanttal (634) végzett előkezelés javíthatja az elektromos kardioverzió hatékonyságát. Hasonló hatás várható a flecainidtól (584) és a propafenontól is (635). A béta-blokkolók (636), a verapamil, a diltiazem (637–639) és a digoxin (640, 641) nem megbízhatóak a PF megszüntetésében és nem segítik elő az elektromos kardioverzió sikerességét. Ha antiaritmiás terápiával tervezük fenntartani a sinusritmust a kardioverziót követően, érdemes már előtte 1-3 héttel korábban (az amiodaron esetében néhány héttel korábban) elkezdni az antiaritmiás szer adását, hogy elősegítsük a gyógyszeres konverziót és addigra a hatékony terápiás szintet érjük el (584, 601).

### 11.1.4 Kardioverzióra váró betegek antikoagulálása

A kardioverzió stroke-kockázatot rejt magában az antikoaguláns-kezelésben nem részesülő betegeknél (642), amely az antikoagulálással jelentős mértékben csökkenthető (643).

Minden kardioverzióra váró betegnél azonnal el kell kezdeni valamilyen véralvadástgátló adását (644–646). A több mint 48 órája fennálló PF esetén legalább 3 héttel a kardioverziót megelőzően el kell kezdeni az OAC-terápiát és még további 4 héten keresztül folytatni kell (amennyiben hosszabb távú antikoagulálásra nem szorul a beteg). A stroke-kockázattal rendelkező betegeknél életük végéig fenn kell tartani az OAC-terápiát. Ezt az eljárást ugyan még nem értékelték kontrollált vizsgálatokban, de biztonságosnak tűnt egy finnországi nagyméretű megfigyeléses adathalmaz elemzése alapján (647). Ha korai kardioverzió szükséges, az esetek nagy részében TOE-val kizárható a bal pitvari thrombus jelenléte, így lehetővé válik a kardioverzió azonnali

elvégzése (648, 649). Kardioverzióra váró betegeknél az újonnan indított NOAC-terápia biztonságosságát és hatékonyságát még folyamatban lévő vizsgálatok fogják értékelni.

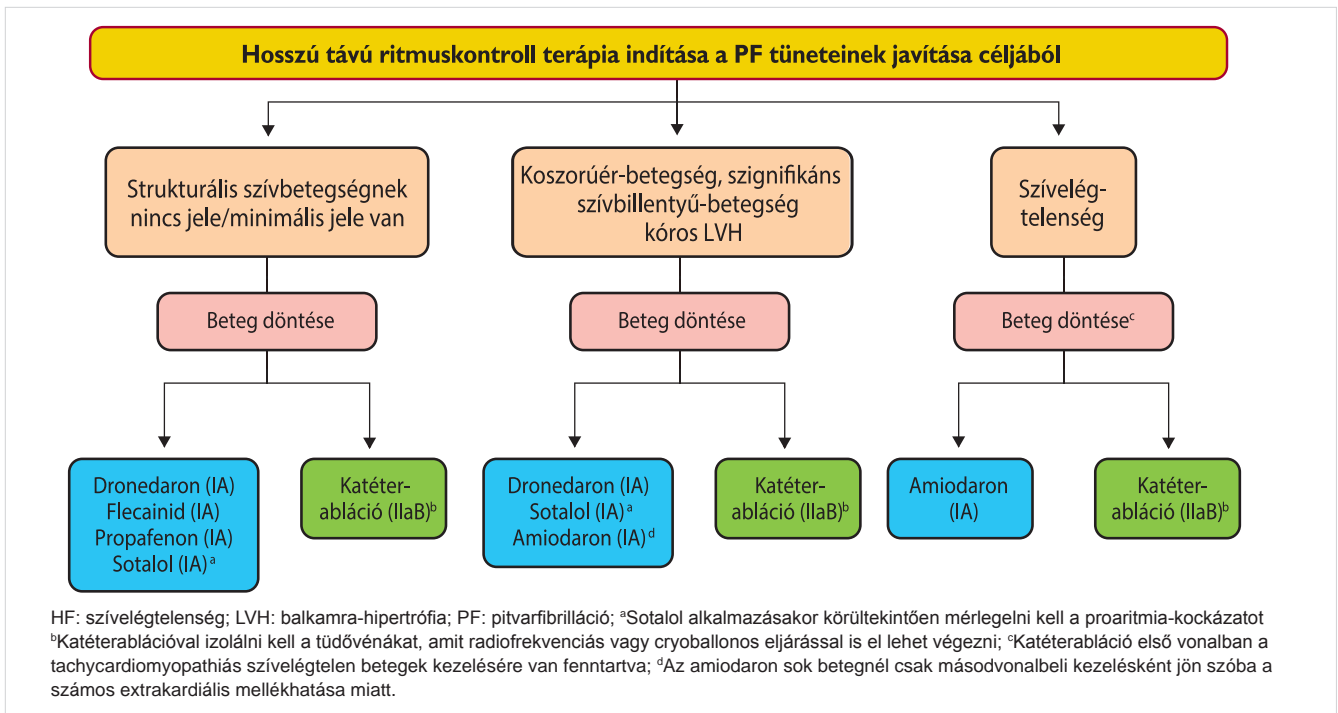
### 11.2 Hosszú távú gyógyszeres kezelés antiaritmiás szerekkel

Az antiaritmiás szerekkel végzett gyógyszeres kezelés célja a PF-okozta tünetek enyhítése (41). A hosszú távú gyógyszeres terápia mérlegelésekor figyelembe kell venni a tünetek által okozott terhet, a lehetséges gyógyszer mellékhatásokat és a beteg preferenciáit. A hosszú távú antiaritmiás gyógyszeres kezelést tekintve jelenleg is a 2010-es ESC PF Útmutatóban (369) lefektetett alapelvek az érvényesek:

1. A kezelés célja a PF-okozta tünetek enyhítése.
2. Az antiaritmiás szerek kevésbé hatékonyak a sinusritmus fenntartásában.
3. A klinikailag hatékony antiaritmiás terápia csökkentheti, de nem szünteti meg a rekurrens PF kialakulásának a valószínűségét.
4. Ha az egyik antiaritmiás szer „nem működik”, egy másikkal klinikai szempontból még jó eredmény érhető el.
5. Gyakoriak a gyógyszer-indukálta proaritmiák és az extrakardiális gyógyszer mellékhatások.
6. Az antiaritmiás szerek kiválasztásánál elsősorban a biztonságosság szempontjait kell figyelembe venni a hatékonysági szempontokkal szemben.

A kezelésben nem részesülő betegekhez viszonyítva, az antiaritmiás terápiában részesülőknél közel kétszer olyan gyakori a sinusritmus (580). Az antiaritmiás terápia nincs hatással a mortalitásra és a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulására, a ritmuskontroll-terápia viszont még kis mértékben növelheti is a hospitalizáció kockázatát (gyakran a PF miatt) (41, 578, 579, 582, 589–593). A mellékhatások minimálisra csökkentése végett (201, 580) csak rövid ideig alkalmazzuk az antiaritmiás szereket. Példaképp, a hosszú távú kezeléshez képest, a PF kardioverziója után 4 héten keresztül flecainiddal végzett rövid távú (4 hét) kezelést jól tolerálták a betegek és az esetek többségében (80%-ban) a kezelés megakadályozta a PF rekurrenciáját (584). A rövidtávú antiaritmiás kezelés alkalmas a PF korai rekurrenciájának a kivédésére katéterabláció után (650), ezen felül indokolt lehet azoknál a betegeknél, akiknél fokozott az antiaritmiás gyógyszer mellékhatások kockázata, illetve azoknál, akik a PF rekurrenciája szempontjából alacsony-kockázatúnak számítanak.

Az antiaritmiás kezelés és a katéterabláció mellett (ld. 11.3 fejezet) a társult kardiovaszkuláris állapotok kezelésére irányuló beavatkozások csökkenthetik a PF tüneteit és elősegíthetik a sinusritmus fenntartását (203, 204, 296, 312). Ezek közé sorolandó a testsúlycsökkentés, a vérnyomáskontroll, a szívelégtelenség kezelése, a kardiorespiratorikus állóképesség növelése és az egyéb teendők is (7. fejezet).



17. ÁBRA. Hosszú távú ritmuskontroll-terápia bevezetése szimptómás pitvarfibrilláló betegeknél

11.2.1 Antiaritmiás szerek kiválasztása a hosszú távú gyógyszeres kezeléshez: elsődleges a biztonságosság! Általában az antiaritmiás terápia biztonságossága határozza meg, hogy amelyik szert választjuk elsőként (17. ábra). A következő, legfontosabb antiaritmiás szerek alkalmazhatók a PF megelőzése céljából.

11.2.1.1 Amiodaron

Az amiodaron egy hatékony ioncsatorna-gátlószer, amely többféle ioncsatornán hatva csökkenti a kamrafrekvenciát, és a szívelégtelen betegeknek is biztonságosan adható (582, 651). Előfordulhat mellékhatásként torsades de pointes típusú proaritmia, illetve a QT-intervallumokat és a TU-hullámokat monitorozni kell a terápia ideje alatt (17. táblázat) (652). Az amiodaronnak gyakoriak az extrakardiális mellékhatásai, különösen hosszú távon (653, 654), ezért csak másodvonalbeli szerként alkalmazandó azoknál a betegeknél, akiknél más antiaritmiás szer adása is szóba jöhet. Az amiodaron kevésbé tűnik alkalmasnak rövidtávú epizodikus terápianak (hacsak nem katéterablációt követően) (655), valószínűleg a hosszú biológiai felezési ideje miatt.

11.2.1.2 Dronedaron

A dronedaron alkalmas a sinusritmus fenntartására, csökkenti a kamrafrekvenciát, megelőzi a kardiovaszkuláris okból (főként PF miatt) történő hospitalizációt és a kardiovaszkuláris halálózást azoknál a paroxizmális vagy perzisztens PF-ben, illetve pitvari flutterben szenvedő betegeknél, akiknek legalább egy releváns kardiovaszkuláris társbetegségük volt (583, 588, 656). A dronedaron viszont növeli a mortalitását a nemrégiben dekompenzálódott szívelégtelenségben szenvedő (pit-

varfibrilláló vagy nem pitvarfibrilláló) betegeknél (657), valamint azoknak a permanens PF-ben szenvedő betegeknél, akiknél nem történik meg a sinusritmus helyreállítása (658). A dronedaron mérsékelten megemeli a szérumban a kreatininszintet, amely a csökkent kreatinin-kiválasztást tükrözi, nem pedig a vesefunkció romlását (659).

11.2.1.3 Flecainid és propafenon

A flecainid és a propafenon hatékonyak a rekurrens PF megelőzésében (581, 584, 6201). Az életet veszélyeztető kamrai aritmiák elkerülése végett csak azoknál a betegeknél alkalmazhatóak, akiknek nincsen jelentős mértékű iszkémiás szívbetegségük vagy szívelégtelenségük (660). A flecainid és a propafenon a PF-t 1:1-es vezetésű magas kamrafrekvenciával járó pitvari flutterre alakítja át, amelyet béta-blokkoló, verapamil vagy diltiazem előzetes adásával meg lehet előzni.

11.2.1.4 Kinidin és disopiramid

A kinidin és a disopiramid alkalmazása mellett magasabbnak találták a bármely okból bekövetkező mortalitást (OR: 2,39, 95%-os CI: 1,03–5,59, egy nem kívánt esemény bekövetkeztéhez minimálisan szükséges betegszám: 109, 95%-os CI: 34–4985) az 1 éves utánkövetés végén (661), valószínűleg a kamrai aritmiák kialakulásának (torsades de pointes) köszönhetően (580, 661). Annak ellenére, hogy ez a proaritmiás hatásuk nagyobb dózisok mellett észlelhető gyakrabban, ritkábban használjuk őket PF-ben ritmuskontroll céljából. A disopiramid hasznos lehet a fokozott vagus aktivitás miatt kialakuló PF-ben (pl. sportolók PF-je és/vagy az alvás alatt kialakuló PF) (76), ezenkívül bebizonyították azt is, hogy csökkenti a bal kamra kiáramlási grá-



**17. TÁBLÁZAT.** Kardioverzió után a sinusritmus fenntartására alkalmas orális antiaritmias szerek

Gyógyszer	Adagolás	Fontosabb kontraindikációk és figyelmeztetések	A gyógyszerzés-felfüggesztésének szükségességére figyelmeztető jelek	AV-csomó lassulás	Bevezetés-kor javasolt EKG-monitorozás
Amiodaron	600 mg osztott dózisokban 4 héten keresztül, 400 mg	Óvatosan kell eljárni, ha az amiodaron mellett QT-megnyúlást okozó egyéb szereket is kap a beteg, valamint SA- és AV-csomó betegség, illetve vezetési zavarok fennállása esetén.	QT-megnyúlás >500 ms	10-12/perc PF-ben	Kiinduláskor 1. héten, 4. héten
Dronedaron	400 mg naponta kétszer	Kontraindikált az adása NYHA III és IV betegeknek vagy instabil szívelégtelenségben, más QT-megnyúlást okozó gyógyszerekkel egy időben, vagy erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. verapamil, diltiazem, antifungális azolok), és amikor a CrCl <30 mg/ml. A digitális, a béta-blokkolók és néhány statin dózisát csökkenteni kell.	QT-megnyúlás >500 ms	10-12/perc PF-ben	Kiinduláskor, 1. héten
Flecainid Flecainid SR	100-150 mg naponta kétszer 200 mg napi egyszer	Kontraindikált az alkalmazása CrCl <50 mg/ml alatt, májbetegségben, IHD-ban vagy csökkent LVEF-ben. Óvatosan adható SA- és AV-csomó betegségben, vezetési zavarok fennállása esetén. A CYP2D6-inhibitorok (pl. fluoxetin vagy triciklikus antidepresszánsok) megemelik a szintjét a plazmában.	QRS időtartama a kiindulási érték >25%-ával nő	Nincs	Kiinduláskor az 1. napon, 2-3. napokon
Propafenon Propafenone SR	150-300 mg naponta háromszor 225-425 mg naponta kétszer	Kontraindikált az alkalmazása ISZB-ben és csökkent LVEF esetén. Fokozott óvatossággal adható SA- és AV-csomó betegségben, vezetési zavarok, vese- vagy májkárosodás és asztma fennállása esetén. Megemeli a digitális és a warfarin szérumszintjét.	QRS időtartama a kiindulási érték >25%-ával nő	Csekély	Kiinduláskor az 1. napon, 2-3. napokon
d,l sotalol	80-160 mg naponta kétszer	Kontraindikált az alkalmazása szignifikáns LV-hipertrofia, szisztolés szívelégtelenség, asztma, fennálló hosszabb QT-időtartam mellett, hypokalaemiában, CrCl<50 mg/ml esetén. Mérsékelt fokú renalis diszfunkció esetén körültekintően kell megválasztani a dózist.	QT-intervallum >500 ms, QT-megnyúlás >60 ms-mal a terápia kezdetekor	A nagy dózisban adott gátlószerekhez hasonló	Kiinduláskor az 1. napon, 2-3. napokon

AF: pitvarfibrilláció; b.p.m.: ütés/perc; CrCl: kreatinin-clearance; CYP2D6: citokróm-P450 2D6; CYP3A4: citokróm-P450 3A4; ECG: elektrokardiogram; ISZB: iszkémiás szívbetegség; LV: bal kamrai; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; NYHA: New York Heart Association; SR: lassú kioldódású gyógyszerforma (slow release); VKA: K-vitamin-antagonista.

diensét és javítja a hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegek tüneteit (662–664)

#### 11.2.1.5 Sotalol

A sotalol mellett nagy a kockázata a torsades de pointes kialakulásának (1% a Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion [PAFAC] vizsgálatban) (118). Miodiális infarktus után balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegek közül a sotalol d-enantiomerjével kezelt betegeknek magasabb volt a halálozási kockázata, mint a placebóval kezelt betegeknek (665), feltehetően kamrai aritmiák kialakulása miatt (OR: 2,47, 95%-os CI: 1,2–5,05, egy nem kívánt esemény bekövetkezéséhez minimálisan szükséges betegszám: 166, 95%-os CI: 61–1159) (580, 665). Másfelől viszont a d,l-sotalolt két kontrollált vizsgálatban is biztonsági figyelmeztetések nélkül alkalmazták PF-betegeknél (581, 601).

#### 11.2.1.6 Dofetilid

A dofetilid egy másik káliumcsatorna-blokkoló, amelyet főként Európán kívüli országokban alkalmaznak. A do-

fetilid képes helyreállítani és fenntartani a sinusritmust a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél (666), és esetlegesen más antiaritmias szerekre refrakter betegeknél (667).

Összességében elmondható, hogy a kinidin, a disopiramid, a dofetilid és a sotalol alkalmazását érdemes speciális helyzetekre tartogatni. Ezenkívül a QT-megnyúlást okozó antiaritmias szerek kombinálása kerülendő a PF ritmuskontroll kezelése során (17. táblázat).

#### 11.2.2 A 12 elvezetéses EKG segítségével azonosíthatók a proaritmia-kockázatnak kitett betegek

A proaritmia kockázattal rendelkező betegek azonosításával csökkenthető az antiaritmias szerek proaritmogén kockázata (668). A fentebb említett klinikai jellemzők mellett az antiaritmias terápia indításakor a PR-távolság, a QT-távolság és a QRS szélességének a követésével kiszűrhetőek a hosszú távú kezelés alatt magas gyógyszerindukálta proaritmogén kockázattal rendelkező bete-

A ritmuskontroll terápiával kapcsolatos ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
<b>Általános megfontolások</b>			
Ritmuskontroll terápiát a tünetek mérséklése céljából végezzünk PF-betegeknél.	I	B	120, 586, 601
A ritmuskontroll-terápiában részesülő betegeknél törekedni kell a kardiovaszkuláris kockázati tényezők kezelésére és a PF-et kiváltó triggererek kerülésére, amelyek elősegítik a sinusritmus fenntartását.	Ila	B	203, 204, 296, 312
A hemodinamikailag instabil esetek kivételével, az elektromos vagy farmakológiai kardioverzió kiválasztásánál a kezelőorvos és a beteg preferenciáit egyaránt figyelembe kell venni.	Ila	C	
<b>A PF kardioverziója</b>			
Hemodinamikailag instabil PF-betegeknél akut esetben elektromos kardioverzióra van szükség a perctérfogat helyreállításához.	I	B	612, 702–704
A ritmuskontroll-terápia részeként javasolt elvégezni a PF kardioverzióját (elektromos vagy gyógyszeres) perzisztens vagy tartósan perzisztens szimptomás PF-betegeknél.	I	B	584, 601, 627, 628, 648, 705
Amiodaron, flecainid, ibutilid vagy propafenon előkezelés javasolt az elektromos kardioverzió sikerességének javítása és a rekurrens PF megelőzése céljából.	Ila	B	248, 584, 633
Újonnan felismert PF-ben gyógyszeres kardioverzió céljából flecainid, propafenon vagy vernakalant adása javasolt, amennyiben nem áll fenn iszkémiás vagy strukturális szívbetegség.	I	A	602–605, 614, 618, 622, 706, 707
PF-ben gyógyszeres kardioverzió céljából ibutilid adható, amennyiben nem áll fenn iszkémiás vagy strukturális szívbetegség.	Ila	B	
Újonnan felismert PF-ben – jelentős mértékű strukturális és iszkémiás szívbetegség hiányában – bizonyos betegeknél egyetlen szájon át bevehető flecainid vagy propafenon adaggal önállóan elvégezheti a beteg a kardioverziót („pill in the pocket” terápia) a biztonsági kockázatok mérlegelését követően.	Ila	B	620, 621
Amennyiben strukturális és/vagy iszkémiás szívbetegség áll fenn, a PF kardioverziója céljából amiodaron adása javasolt.	I	A	597–601
Az amiodaron alternatívaként vernakalant adása jöhet szóba gyógyszeres kardioverzió céljából, amennyiben nincs a betegnek hipotóniája, súlyos szívelégtelensége vagy súlyos strukturális szívbetegsége (elsősorban aorta stenosisa).	IIb	B	602–605, 616, 618
<b>Stroke-prevenció kardioverzióra alkalmas PF-betegeknél</b>			
Minden PF vagy pitvari flutter miatt végzett kardioverzió előtt a lehető legkorábban el kell kezdeni a beteg antikoagulálást heparinnal vagy NOAC-kal.	Ila	B	708, 709
A PF vagy pitvari flutter miatt végzett kardioverzió előtt legalább 3 hétig effektív antikoagulálást kell végezni.	I	B	648, 708
Amennyiben korai kardioverziót tervezünk, és nem indítunk előtte alvadásgátlást, kardiális thrombus kizárása céljából transoesophagealis echokardiográfia (TOE) elvégzése javasolt.	I	B	648, 708
TOE nélkül azoknál a betegeknél végezhető korai kardioverzió, akiknél egyértelműen 48 órán belül jelentkezett a PF.	Ila	B	648
A stroke-kockázattal rendelkező betegeknél kardioverzió után hosszú távú antikoaguláns terápiára van szükség, amelyet a hosszú távú antikoaguláns terápiára vonatkozó ajánlásoknak megfelelően kell végezni, tekintet nélkül a kardioverzió módjára vagy a sinusritmus egyértelmű fennállására. A stroke-kockázattal nem rendelkező betegeknél kardioverzió után 4 hétig javasolt fenntartani az antikoaguláns terápiát.	I	B	353, 710
Azoknál a betegeknél, akiknél a TOE-val thrombust találunk, legalább 3 hétig javasolt effektív antikoagulálást végezni.	I	C	
A kardioverzió előtt ismételt TOE-val igazolni kell a thrombus feloldódását.	Ila	C	
<b>Antiaritmiás gyógyszeres kezelés a sinusritmus hosszú távú fenntartása/rekurrens PF megelőzése céljából</b>			
Az antiaritmiás gyógyszer kiválasztásánál körültekintően kell eljárni, figyelembe véve a fennálló társbetegségeket, a kardiovaszkuláris kockázatot, a súlyos proaritmia lehetséges kockázatát, az extrakardiális toxikus mellékhatásokat, a beteg preferenciáit és a PF tünetek okozta terhet.	I	A	41, 580
A tünetekkel járó rekurrens PF megelőzése céljából dronedaron, flecainid, propafenon vagy sotalol adása jöhet szóba a normál balkamra-funkciójú, patológiás balkamra-hipertrófiában nem szenvedő betegeknek.	I	A	581, 583, 584, 588, 601

A ritmuskontroll terápiával kapcsolatos ajánlások (folytatás)			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
<b>Antiaritmiás gyógyszeres kezelés a sinusritmus hosszú távú fenntartása/rekurrens PF megelőzése céljából (folytatás)</b>			
Dronedaron adása javasolt a stabil koszorúér-betegeknek a tünetekkel járó rekurrens PF megelőzése céljából, amennyiben szívelégtelenségben nem szenvednek.	I	A	583, 588
Amiodaron adása javasolt a szívelégtelenségben szenvedő betegeknek a szimptomás rekurrens PF megelőzése céljából.	I	B	596–598
Az amiodaron a többi antiaritmiás szernél hatékonyabban előzi meg a szimptomás PF rekurrenciáját, azonban gyakoriak és idővel súlyosbodnak az extrakardiális mellékhatásai. Emiatt nem az amiodaron az elsőként választandó antiaritmiás szer.	IIa	C	596–598
Az antiaritmiás terápiában részesülő betegeket időről-időre felül kell vizsgálni, hogy újraértékeljük a terápia alkalmasságát.	IIa	C	583, 588, 657, 658, 660
Az antiaritmiás terápia indításakor EKG-felvételt kell készíteni a betegről, hogy követni lehessen a szívritmus alakulását, észlelni lehessen a QRS- és a QT-intervallum megnyúlását, valamint AV-blokk kialakulását.	IIa	B	582–584, 588, 601
Megnyúlt QT-intervallum (>0,5 sec) esetén, súlyos sinuscsomó-betegségben vagy AV-csomó-diszfunkcióban nem javasolt az antiaritmiás terápia bevezetése, amennyiben a betegnek nincsen állandó pacemaker.	III (káros)	C	
A sinuscsomó-diszfunkciót előidéző vagy súlyosbító antiaritmiás terápia mellé indokolt lehet pitvari pacemaker beültetése bradycardia esetére, hogy folytatni lehessen a terápiát azoknál a betegeknél, akiknél nem végezhető el vagy nem indokolt a PF ablációja.	IIa	B	711, 712
Indokolt lehet az antiaritmiás terápia folytatása a PF ablációját követő átmeneti időszak alatt, hogy megőrizzük a sinusritmust, amikor fennáll az aritmia kialakulásának az esélye.	IIa	B	713
<b>Nem antiaritmiás szerek antiaritmiás hatása</b>			
Az újonnan felismert PF megelőzése céljából ACE-gátlók, ARB-k és béta-blokkolók adhatók a HF-rEF-betegeknek.	IIa	A	23, 219, 236, 237, 239, 250, 714
Az újonnan felismert PF megelőzése céljából ACE-gátlók, ARB-k és béta-blokkolók adhatók a hipertóniás, különösen a balkamra-hipertrofiában szenvedő betegeknek.	IIa	B	238, 246, 686, 714
A rekurrens PF miatt elektromos kardioverzióban és antiaritmiás gyógyszeres kezelésben részesülő betegeknél előkezelés végezhető ACE-gátlókkal vagy ARB-kel.	IIb	B	236, 237, 248, 249
A paroxizmális PF másodlagos megelőzésére enyhe fokú szívbetegség mellett vagy annak hiányában nem javasolt ACE-gátlók vagy ARB-k adása.	III (nincs haszna)	B	241, 697
ACE: angiotenzin konvertáló enzim; PF: pitvarfibrilláció; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor ≥75 (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem); EKG: elektrokardiogram; LV: bal kamrai; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; LVH: balkamra-hipertrofia; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; TOE: transoesophagealis echokardiográfia; <sup>a</sup> Ajánlás osztálya; <sup>b</sup> Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup> Hivatkozások.			

gek (669–671). Ezen felül, az „abnormális TU-hullámok” megjelenése fenyegető torsades de pointes kialakulására utal (652). Az antiaritmiás szereket vizsgáló legfrissebb tanulmányokban a periodikusan végzett EKG-elemzéssel sikeresen észlelni tudták a proaritmia jeleit (118, 584, 672). Az EKG-vizsgálatokat szisztematikusan végezték az 1-3. napokon a flecainiddel, a propafenonnal vagy a sotalollal kezelt betegeknél, hogy kiszűrjék a proaritmiára hajlamos betegeket (118, 584, 601). Ezen gyakorlat alapján javasoljuk, hogy minden betegnél készüljön EKG az antiaritmiás terápia bevezetése előtt. A terápia bevezető szakaszában indokolt lehet ütemezetten végezni az EKG-vizsgálatokat (17. táblázat).

### 11.2.3 Új antiaritmiás gyógyszerek

Számos, az ultrarapid káliumáramot gátló vegyület ( $I_{Kur}$ ) és az atípusos ioncsatornák egyéb inhibitorai állnak kli-

nikai fejlesztés alatt (673–675). Ezek a klinikum számára még nem elérhetők. A ranolazin antianginás vegyület, amely a kálium- és a nátriumáramot gátolja és fokozza a glükóz metabolizmusát a szabad zsírsavmetabolizmus kárára, ezáltal hatékonyabbá teszi az oxigén felhasználását (676, 677). A ranolazin biztonságosnak bizonyult a MERLIN (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) vizsgálatban a nem ST-elevációs miokardiális infarktuszban és instabil anginában szenvedő betegeknél (678). A randomizált besorolást követő első 7 napban folyamatosan készült EKG-regisztrátumok post-hoc elemzésében a ranolazinnal kezelt betegeknél tendenciát figyeltek meg a PF-epizódok ritkább előfordulására a placebóval kezelt betegekhez képest (75 [2,4%] vs. 55 [1,7%] beteg,  $p=0,08$ ) (679). A HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dro-

**18. TÁBLÁZAT.** A pitvarfibrilláció katéterablációjának szövődményei

Szövőd-mény sú-lyossága	Szövődmény jellege	Gyakorisága (727, 748, 750, 754-754)
Életet ve-szélyeztető szövőd-mények	Periprocedurális halálozás	<0,2%
	Oesophagus sérülés (perforáció/ fistula) <sup>a</sup>	<0,5%
	Periprocedurális stroke (beleértve a TIA-t /légembóliát)	<1%
	Szívtamponád	1-2%
Súlyos szö-vőd-mények	Vena pulmonalis stenosis	<1%
	Perzisztens nervus phrenicus bénulás	1-2%
	Vaszkuláris szövőd-mények	2-4%
	Egyéb súlyos szövőd-mények	≈1%
Egyéb mérsékelt súlyosságú vagy minor szövöd-mények		1-2%
Jelentősége nem ismert	Aszimptómás cerebrális embolizáció (kriptogén stroke) <sup>b</sup>	5-20%
	Sugárterhelés	

TIA: tranzienis iszkémiás attack. <sup>a</sup>Fel kell vetődnie az oesophagus fistula gyanújának, ha az ablációt követő első hetekben a betegnél a következő tüneti triász jelenik meg: az infekció nem specifikus jelei, mellkasi fájdalom és stroke/TIA. Ebben az esetben azonnali beavatkozás szükséges. <sup>b</sup><10%-ban cryoabláció vagy radiofrekvenciás abláció után, >20%-ban fázisos radiofrekvenciás abláció után.

nedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation)-vizsgálatban a ranolazin és a dronedaron kombinációja a legmagasabb vizsgált dózisokban (ranolazin 750 mg napi kétszer, dronedaron 225 mg napi kétszer) kis mértékben csökkentette a PF-epizódok számát a paroxizmális PF-ben szenvedő, kétüregi pacemakerrel rendelkező 134 vizsgált betegnél (680). Kisvolumenű, nyílt vizsgálatok azt mutatták, hogy a ranolazin fokozhatja az amiodaron antiaritmiás hatását, amelyet a kardioverzióknál akná-zunk ki (681–683). Ezzel szemben, kontrollált vizsgálatok ellentmondásosnak találták a ranolazinnak és a ranolazin-dronedaron kombinációnak a pitvari magasfrekvenciájú epizódok (AHRE) megelőzésében kifejtett hatását pacemakeres betegeknél (684). Jelen pillanatban nincs elég bizonyíték ahhoz, hogy a ranolazin, mint antiaritmiás szer használatát javasolni lehessen akár önmagában, akár más antiaritmiás szerekkel kombinál-tan. Meg kell jegyezni, hogy a „funny”-ioncsatornát gát-ló ivabradin, amelyet anginában és szívelégtelenség-ben használnak, növeli a PF kockázatát (685).

#### 11.2.4 Nem antiaritmiás szerek antiaritmiás hatásai

Úgy tűnik, hogy az ACE-gátlók és az ARB-k képesek megelőzni az újonnan felismert PF kialakulását bal-kamra-diszfunkció, illetve hipertenzióhoz társuló bal-kamra-hipertrófia esetén (219, 236, 237, 239, 246, 250, 686). A neprilizin-gátlással kapcsolatban még tovább-i kutatásokra van szükség, azonban úgy tűnik, hogy nem fokozza az előbbieket hatását (224). Egy dán koh-orosz vizsgálatban azt feltételezték, hogy a szövőd-mény-

mentes hipertónia kezdeti kezelésében az ACE-gátlók vagy az ARB-k más vérnyomáscsökkentőkhöz képest csökkentik az incidentális PF esetleges kialakulását (245). Az ARB-terápia nem csökkenti a PF-epizódok számát strukturális szívbetegségben nem szenvedő pitvarfibrilláló betegeknél (241). Vagyis nem valószínű, hogy az ACE-gátlóknak és az ARB-knek releváns direkt antiaritmiás hatása lenne. Célszerű azonban megfontolni az ACE-gátlók vagy az ARB-k adását az antiaritmiás terápia mellé kardioverzió után a PF-rekurrencia csökkentése céljából (248, 249, 687). A béta-blokkolók placebohoz képest csökkentik az újonnan felismert PF kialakulását HFrEF-ben és sinusritmusban lévő betegeknél (23). A béta-blokkolókról azt is leírták, hogy csökkentik a szimptomás PF rekurrenciáját (580, 636, 688), ami leginkább a frekvenciakontroll kedvező hatásának köszönhető, így a PF gyakrabban jelentkezik tünetmentes formában. Számos alacsony betegszámú RCT eredménye azt mutatta, hogy a perioperatív statin-terápia csökkenti a posztoperatív PF kockázatát (689, 690), ezzel szemben egy megfelelő elemszámmal rendelkező, placebokontrollált vizsgálatban a perioperatív rosuvastatin terápiának semmilyen hatását nem találták a posztoperatív PF-re nézve (691). A statinkezelés más esetekben sem előzi meg a PF kialakulását (692, 693). Ehhez hasonlóan, a többszörösen telítetlen zsírsavak sem mutattak meggyőző eredményeket (241, 694–698). Az aldosteron-antagonisták szerepe a PF kezelésében kevésbé kutatott. Habár az eplerenon primer prevenció-s alkalmazásával kapcsolatban az előzetes vizsgálati eredmények biztatóak (243), jelen pillanatban nincsenek olyan meggyőző evidenciák, amelyek alapján javasolni lehetne az aldosteron-antagonisták alkalmazását a PF másodlagos prevenciójára (699–701).

### 11.3 Katéterabláció

Mióta először leírták, hogy a tüdővénákban létrejövő fokális aktivitású területek paroxizmális PF-et képesek kiváltani (108), a PF katéterablációval történő kezelése kísérleti eljárásból hétköznapi kezelési móddá vált, amelyet a rekurrens PF megelőzésére használunk (587, 715). Ez elsődlegesen a pulmonalis vénák izolációjával érhető el, amelyet valószínűleg maradéktalanul kell elvégezni a teljes siker érdekében (716) a bal pitvar hátsó falának ablációjával együtt. A PF ablációja – ha megfelelően képzett szakemberekből álló teamek végzik nagy gyakorlattal rendelkező centrumokban – hatékonyabb a sinusritmus fenntartásában, mint az antiaritmiás szerekkel végzett gyógyszeres terápia, a szövőd-ményráta pedig – annak ellenére, hogy nem elhanyagolható – a gyógyszeres terápiájával megegyező mértékű (585, 717).

#### 11.3.1 Indikációi

A PF katéterablációja hatékony megoldás a sinusritmus helyreállítására és fenntartására a szimptomás paroxizmális, perzisztens és valószínűleg a tartós per-

zisztens PF esetén. Általában másodvonalbeli kezelésként jön szóba, amikor a beteg az antiaritmiás szereket nem tolerálja vagy azokkal nem sikerült eredményt elérni. Az ilyen betegeknek a katéterabláció hatékonyabb az antiaritmiás gyógyszeres terápiánál (185, 586, 713, 717–720). Randomizált vizsgálatok azt mutatták, hogy paroxizmális PF-ben első vonalbeli kezelésként a katéterabláció csak mérsékelten javította a ritmuskontrollt az antiaritmiás gyógyszeres terápia hatásával összehasonlítva (585, 721–723). Mindkét kezelési módszer szövődményrátája hasonló volt, amennyiben a katéterablációt szakmai szempontból kiemelt centrumban végezték. Ez is alátámasztja, hogy a katéterabláció elvégezhető első vonalbeli kezelésként paroxizmális PF-ben, amennyiben a beteg intervenciós terápiához ragaszkodik. Perzisztens vagy tartós perzisztens PF-ben kevesebb adat áll rendelkezésre az eljárás hatékonyságáról és biztonságosságáról, de a meglévő adatok mind azt igazolják, hogy a katéterablációt követően alacsonyabb a PF rekurrenciája, mint a kardioverzió mellett vagy önállóan alkalmazott antiaritmiás gyógyszeres terápia után (2. web-ábra) (185, 717, 723–726, 1039). Minden RCT jobbnak találta a katéterablációt az antiaritmiás szereknél a sinusritmus fenntartásában azoknál a betegeknek, akik a gyógyszeres antiaritmiás kezelés ellenére erősen szimptomás rekurrens PF-epizódokat élnek meg (586, 713, 727, 728). Jelenleg katéterabláció nem végezhető sem a kardiovaszkuláris kimenetek megelőzése (vagy az antikoagulálás abbahagyása), sem a hospitalizáció csökkentése céljából (40, 594).

### 11.3.2 Technikák és technológiai eszközök

A teljes pitvari tüdővéna izolálás (PVI) a katéterabláció legrészletesebben dokumentált célpontja (716, 729–731), amely során a tüdővénaiban körkörös léziókat hoznak létre pontról pontra történő radiofrekvenciás vagy cryoballonos ablációval. Mindkettőhöz hasonló klinikai eredmények társulnak (732–734). A pulmonalis vénák teljes izolálásának a ritmuskontroll szempontjából jobb az eredménye, mint a részleges izolálásnak (716). A PVI-t először paroxizmális PF-ben szenvedő betegeknek vizsgálták meg, ám noninferiornak tűnik a perzisztens PF-ben végzett kiterjedtebb ablációhoz képest is (729, 735). Perzisztens PF-ben szenvedő betegeknek kiterjedtebb ablációkat végeztek, jelenleg azonban nincs elég adat ahhoz, hogy ezeknek a hasznát meg lehessen ítélni (117, 718, 719, 735–737). A kiterjedtebb ablációs eljárások (a PVI-on túl) hosszabb ideig tartanak és nagyobb ionizáló sugárterheléssel járnak, amely a beteg számára potenciális kockázatot jelent. PVI után igen ritka a bal pitvari macro-reentry tachycardia előfordulása (~5%). A pitvari macro-reentry tachycardia szintén ritkán fordul elő cryoballonos ablációt követően (734), de akár a betegek 25%-ánál is jelentkezhet bal pitvari szubsztrát-modifikációs ablációt követően az inkomplett hegvonálnak köszönhetően. Éppen ezért perzisztens PF-ben az első beavatkozás során nem tűnik

indokoltnak a komplex frakcionált elektrogrammok ablációja, a rotorok ablációja, illetve a lineáris léziók vagy egyéb kiegészítő ablációk rutinszerű elvégzése (735, 738, 739). Azoknak a betegeknek viszont, akiknél rekurrens PF jelentkezik az első ablációt követően (719, 740, 741), megfontolandó a teljes PVI mellett a kiegészítő abláció végzése (716). Dokumentált jobb pitvari isthmus-dependens flutter miatt PF-ablációra váró betegeknek javasolt elvégezni a jobb pitvari isthmus ablációját. Az adenzin-próbát – amellyel kideríthető, hogy mely betegeknek van szükség kiegészítő abláció elvégzésére –, számos közlemény vizsgálta, ennek ellenére még mindig vannak ellentmondások vele kapcsolatban (739, 742–744). Az ún. rotorok ablációja, amelyet a felületi potenciál-térképezés vagy endocardialis mapping segítségével végeznek, egyelőre még vizsgálat alatt áll, rutinszerű alkalmazása a klinikumban nem javasolt.

### 11.3.3 Hatékonyság és szövődmények

#### 11.3.3.1 A pitvarfibrilláció katéterablációjának eredményei

A pitvarfibrilláció miatt végzett katéterablációt követően egyes betegeknek nehéz megjósolni annak a hatását a ritmusra (173, 227, 713, 728). A betegek nagyrésznél több beavatkozásra is szükség van a tüneti kontroll eléréséhez (713, 726, 728). Fiatal betegeknek, rövid ideje fennálló PF, valamint gyakori rövid PF-epizódok jelentkezése esetén – amennyiben nem áll fenn strukturális szívbetegség –, általában jobb a ritmuskontroll, és kevesebb szövődménnyel jár a beavatkozás (745). A katéterabláció hatékonyabb a sinusritmus fenntartásában, mint az antiaritmiás gyógyszeres terápia (2. web-ábra) (746, 1039). Sinusritmus erősen szimptomás rekurrens PF-epizódok nélkül a paroxizmális PF-ben szenvedő betegek akár 70%-ánál, míg a perzisztens PF-ben szenvedők közel 50%-ánál figyelhető meg (713, 728, 735). Nem ritka a nagyon kései PF-rekurrencia, akár több évnyi sinusritmusban töltött idő után, amely a betegség progressziójára utal és a PF-terápia folytatását teszi szükségessé (728). Számos tényezőt azonosítottak a PF miatt végzett katéterabláció után jelentkező rekurrencia kockázati tényezőjeként, ezeknek a prediktív értéke azonban kicsi. A katéterabláció elvégzéséről szóló döntést a beteggel együtt kell meghozni (747) (ld. 8. fejezet) a várható haszon és a lehetséges kockázatok, valamint az egyéb alternatív lehetőségek (pl. antiaritmiás gyógyszeres kezelés vagy a meglévő tünetek elfogadása ritmuskontroll-terápia nélkül) részletes ismertetését követően (175).

#### 11.3.3.2 A pitvarfibrilláció katéterablációjának szövődményei

A gyakorlatban egyértelműen fontos a szövődmények rendszeres észlelése, amellyel javítható a PF miatt végzendő ablációs eljárások minősége (175). Az EURObservational Research Programme (EORP) keretében 1391 olyan beteget vizsgáltak meg, akik az első ablációs beavatkozáson estek át olyan kórházban, ahol

évente legalább 50 ablációs beavatkozást végeznek, és azt találták, hogy esetükben a kórházi tartózkodás medián ideje 3 nap volt (interquartilis tartomány: 2-4 nap). A PF katéterablációját követően a betegek 5-7%-a szenved súlyos szövődményektől, és 2-3%-uknál jelentkezik életet veszélyeztető, de általában kezelhető szövődmény (727, 748–750). A beavatkozás alatt halálozásról is beszámoltak már, ez azonban ritka (<0,2%) (751). A súlyos szövődmények közül legjelentősebb a stroke/TIA (<1%), a szívtamponád (1-2%), a pulmonalis véna stenosis és a súlyos nyelőcsősérülés, amely atrio-oesophagealis fisztula kialakulásához vezet hetekkel az abláció után (18. táblázat). A „néma stroke” (vagyis az agyi MRI-n észlelhető fehérállományi lézió) a radiofrekvenciás vagy cryoballonos ablációval kezelt betegek körülbelül 10%-ánál figyelhető meg (752). Ennek a megfigyelésnek a klinikai relevanciája még nem tisztázott (749). Az ablációt követően fellépő szövődmények közé sorolható a stroke (legmagasabb a kockázata ez első egy hétben) (753), a késői perikardiális tamponád (napokkal a beavatkozás után jelentkezik) (751), valamint az oesophagealis fisztulák (7-30 nappal az abláció után). Az atrio-oesophagealis fisztulák időben történő felismerése a rá jellemző tüneti triász alapján (egyértelmű forrás nélkül fennálló infekció, retrosternalis fájdalom és stroke/TIA) életmentő lehet (748).

#### 11.3.4 Antikoagulálás: abláció előtt, alatt és után

A K-vitamin-antagonista kezelést folytatni kell az abláció ideje alatt is (az INR-értéknek 2-3 között kell lennie) (760). A warfarin alternatívájaként NOAC-okkal is végezhető az antikoagulálás (478, 761–765). Nem keletkeztek biztonsági figyelmeztetések azoknál a megfigyeléses kohorszoknál, amelyeket a nagy tapasztalattal rendelkező centrumokban végzett katéterabláció alatt mindvégig folyamatos NOAC-kezelésben részesítettek (761, 763, 766, 767). Számos megfigyelésből származó adat mellett (761, 769, 770) nemrégiben közölték az első kontrollált vizsgálat eredményét (768), amely közel 200 PF miatt abláción áteső betegeknél hasonlította össze a folyamatos NOAC- és a folyamatos K-vitamin-antagonista kezelés hatását. A folyamatban lévő vizsgálatok a K-vitamin-antagonistákkal és a NOAC-okkal megszakítás nélkül végzett kezelést értékelik egymással összehasonlítva a PF miatt abláción áteső betegeknél (pl. az AXAFA–AFNET 5 [Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy, NCT02227550] vizsgálat és a RE-CIRCUIT [(Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different periprocedural anticoagulation strategies, NCT02348723] vizsgálat). Az abláció ideje alatt heparin adása javasolt a >300 ms-os aktivált alvadási idő fenntartásához. Az alvadásgátló-kezelést az ablációt követően legalább 8 héten keresztül fenn kell tartani minden betegnél. A

tromboembóliás események valódi incidenciáját a katéterabláció után eddig még nem vizsgálták rendszerezett formában, a várható stroke-kockázat mértékét pedig más PF-betegekből álló, de ablációval nem kezelt kohorszokból vették át. Habár a megfigyeléses vizsgálatok egy relatíve alacsony stroke-kockázatot feltételeznek a PF miatti katéterablációt követő első években (737, 771–776), a rekurrens PF hosszú távú kockázata, valamint az antikoaguláns kezelés biztonságossági profilját is figyelembe kell venni. Kontrollált vizsgálati eredmények hiányában, katéterabláció után az orális antikoagulálás általános szabályai a mérvadóak a várható ritmuskimeneteltől függetlenül.

#### 11.3.5 A pitvarfibrilláció ablációs kezelése szívéletelenségben

Az amiodaron kezeléssel összevetve a katéterabláció szignifikáns mértékben csökkenti a rekurrens PF előfordulását HFrEF-betegeknél (777). Bizonyos PF-ben és HFrEF-ben szenvedő betegeknél helyreállhat a bal kamra szisztolés funkciója katéterabláció után (ez nagy valószínűséggel tachycardiomyopathiára utal). Számos kisebb tanulmány szerint javul a HFrEF-betegek balkamra-funkciója katéterablációt követően (185, 226–228, 778, 779) valamint csökken a hospitalizáció aránya (720, 777) főként a miokardiális infarktusból nem szenvedő betegeknél (780). Az eredmények megerősítéséhez további nagyméretű vizsgálatokra van szükség. Nélkülözhetetlen a katéterabláció elvégzése ezeknél a betegeknél. HFrEF-betegeknél körültekintően kell felállítani a katéterabláció indikációját és magát az eljárást nagy tapasztalattal rendelkező centrumokban kell elvégezni.

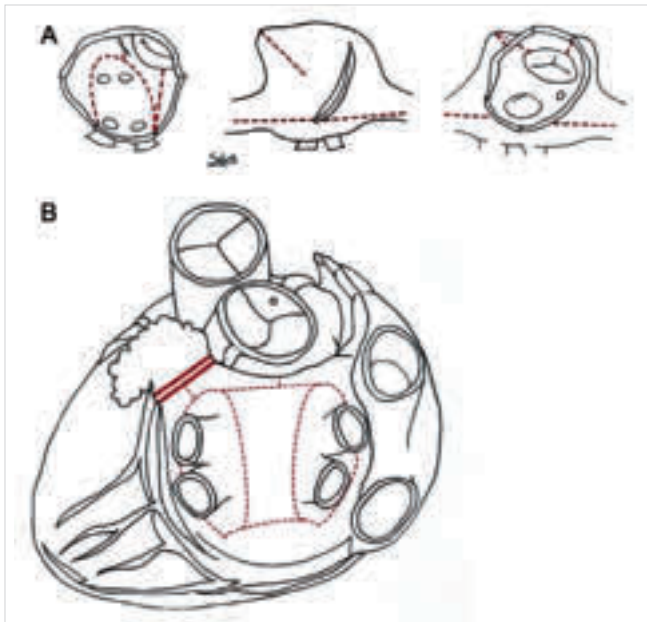
#### 11.3.6 Katéterabláción átesett betegek utánkövetése

A katéterabláción átesett betegek utánkövetésében résztvevő orvosoknak és maguknak a betegeknél is ismerniük kell a késői komplikációk jeleit és tüneteit, hogy azonnali ellátásra kerülhessenek (18. táblázat). A betegnek tisztában kell lennie azzal, hogy a katéterabláció után gyakori a szimptomás és az aszimptomás PF-epizódok előfordulása (119, 781, 782). A ritmuskontroll-terápia elsődleges céljával egybehangzó az a javaslat, miszerint az aszimptomás epizódok általában nem igényelnek további ritmuskontroll-terápiát a gyakorlatban. A betegeket a katéterablációt követő 12 hónapban legalább egy alkalommal látnia kell egy elektrofiziológus szakembernek. A szimptomás PF-epizódok visszatérése esetén más ritmuskontroll-terápiás lehetőségeket is mérlegelni kell, amelyeket a Szív Munkacsoportnak jóvá kell hagynia (17., 19. ábra).

### 11.4 A pitvarfibrilláció sebészeti kezelése

#### 11.4.1 Kiegészítő sebészeti beavatkozások pitvarfibrillációban

A Cox-maze műtétet, mint „vágás-varrás” típusú sebészeti technikát 30 évvel ezelőtt végezték először. Az eljárás



**18. ÁBRA. A:** Műteti bemetszések a biatrialis Cox-maze eljárásnál. Bal pitvari bemetszés (bal szélső ábra) és a jobb pitvari bemetszések (jobb szélső és középső ábra) a sebész nézőpontjából. **B:** Bal pitvari bemetszések egy torakoszkópiás minimálisan invazív sebészeti beavatkozásnál (szaggatott vonalak), valamint a bal pitvari fülcse kimetszésének a vonala (kettős vonal)

lényege a bal pitvar hátsó részének izolálása, összekapcsolása a mitralis annulus posterior szegmensével, cavotricuspidalis kapcsolat létesítése és a bal pitvari fülcse eltávolítása (18. ábra) (783). Vagyis a Cox-maze műtéttel egy elektromos labirintust (maze) hoznak létre, amelynek a metszésvonalain keresztül a sinoatrialis csomóból eredő impulzusok utat találnak maguknak az atrioventricularis csomóhoz, miközben a fibrillációs potenciálok nem tudnak elvezetődni. A Cox-maze eljárást és az egyéb – gyakran egyszerűbb – PF sebészeti technikákat főként más típusú, nyitott szívű műtétet igénylő beavatkozás mellett végzik (461, 466, 784–798). Ehhez az Útmutatóhoz készült szisztémás irodalmi áttekintésből az derült ki, hogy a PF egyidejű sebészi megoldása növelte a PF-mentes, a pitvari flutter-mentes és a pitvari tachycardia-mentes időszak hosszát ahhoz képest, amikor sebészi beavatkozás nem történt (RR: 1,94, 95%-os CI: 1,51-2,49, a betegszám 7 RCT-ből n=554) (3. web-ábra) (1040). A Cox-maze műtéten átesett betegeknél gyakrabban vált szükségessé pacemaker beültetése (RR: 1,69, 95%-os CI: 1,12-2,54, n=1631 from 17 RCTs), az egyéb kimenetek és szövődmények tekintetében azonban nem észleltek különbséget. A Mellkassebészeti Társaság adatbázisából – amely 67 389 nyitott szívű műtéten átesett PF-beteg adatait tartalmazza –, elvégzett elemzés megerősíti ezeket az eredményeket: a mortalitást és a jelentősebb megbetegedéseket nem befolyásolta a PF egyidejű sebészi kezelése (korrigált esélyhányados [OR]: 1,00, 95%-os CI: 0,83–1,20), pacemaker-implantáció azonban sokkal gyakrabban tör-

tént (korrigált OR: 1,26, 95%-os CI: 1,07–1,49) (799). A következő tényezők fennállása esetén várható a PF-rekurrenciája műtétet követően: bal pitvari dilatáció, előrehaladott életkor, több mint 10 éve fennálló PF, valamint nem paroxizmális PF (800–804). A PF típusát figyelembe véve paroxizmális PF-ben hatékonyabbnak tűnik a sebészi PVI (805), perzisztens és tartósan perzisztens PF fennállása esetén pedig hatékonyabb eredményt nyújtanak a biatrialis bemetszések (797, 803, 806). A nyitott szívű műtétre váró, a PF tüneteivel szenvedő betegek ellátásának javasolt menetét a 19. ábra mutatja, a pitvarfibrillációval foglalkozó Szív Munkacsoport pedig segíti a betegek felvilágosítását és támogatja őket a döntéshozatalban.

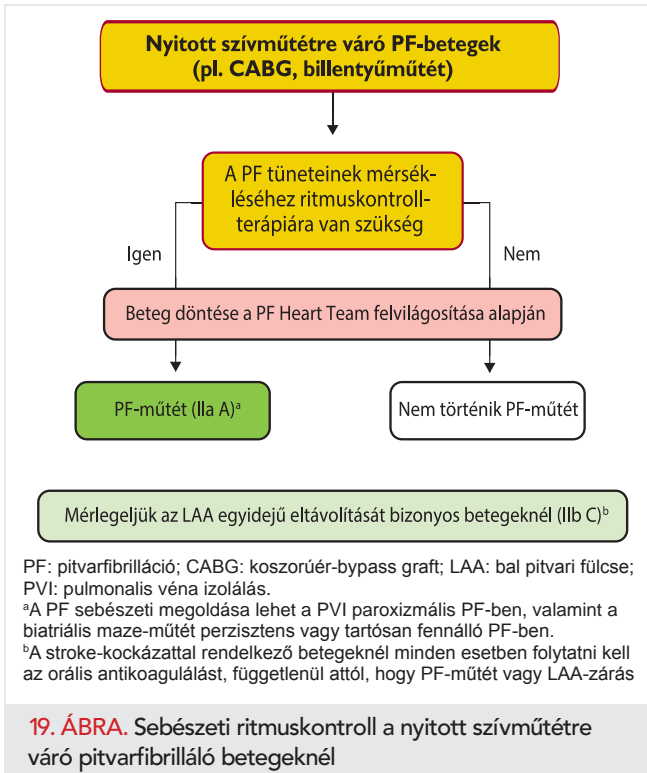
#### 11.4.2 Ritmuskontrollt célzó önálló sebészeti beavatkozás

A Cox-maze eljárást újabban felváltják a már elérhető egyszerűbb, könnyebben reprodukálható és kivitelezhető technikák (pl. bipoláris radiofrekvenciás vagy cryothermiás eljárások), amelyek egy kis mellkasi thoracotomiás nyíláson keresztül is elvégezhetőek (786, 807, 808). A bipoláris radiofrekvenciával végezhető torakoszkópiás PVI segít megelőzni a paroxizmális PF rekurrenciáját (69-91%-ban biztosít aritmiamentességet az első évben, ld. 18.B ábra, a metszésvonalak elhelyezkedése) (468, 809, 810) és hatékonyabbnak tűnik a katéterablációra refrakter betegeknél (811). A kórházi tartózkodás átlagideje torakoszkópiás abláció esetén 3,6-6,0 nap között mozog (468, 812, 813). A FAST (Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment) vizsgálat (468), valamint egy másik kisebb vizsgálat (814) szerint a torakoszkópiás PF-műtét hatékonyabb lehet a katéterablációnál a sinusritmus fenntartásában (468, 814), a szövődményráta viszont magasabb (19. táblázat) (815). Az eredményesség növelése érdekében kiterjesztett bemetszéseket lehet ejteni (468, 816–818) ide értve a PVI közötti vonalakat („box-izoláció”) és a mitralis annulushoz vezető vonalakat (812–822). Az eredményesebb transmuralis bemetszésekhez (716) endo-epicardialis ablációs stratégiák alkalmazását javasolták nemrégiben (812, 823–825). Habár a szimultán végzett hibrid ablációs technikáról szóló előzetes eredmények ígéretesek, a beavatkozás ideje és a vérzéses szövődmények gyakorisága magasabbnak tűnik (812, 823).

**19. TÁBLÁZAT.** A pitvarfibrilláció miatt végzett torakoszkópiás műteti beavatkozás lehetséges szövődményei

Szövődmény	Gyakoriság (468, 815, 822, 826)
Sternotomia válik szükségessé	0-1,6%
Pacemaker-implantáció	0-3,3%
Pneumothorax miatt drenázs	0-3,3%
Perikardiális tamponád	0-6,0%
Tranziens iszkémiás attack <sup>a</sup>	0-3,0%

<sup>a</sup>Az aszimptomás cerebrális embolizáció gyakorisága nem ismert.

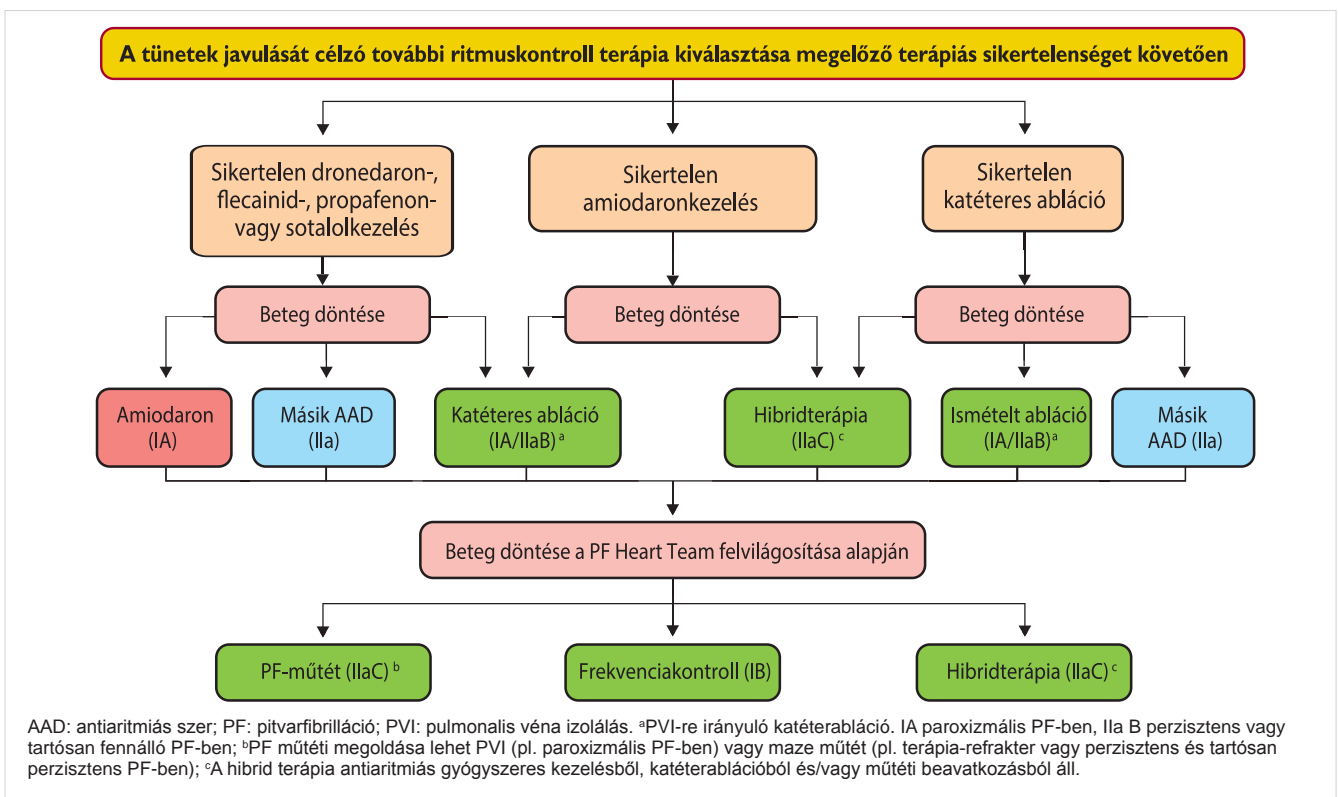


**11.5 A ritmuskontroll-terápia lehetőségei ablációs sikertelenség esetén**

Nincs elég evidencia egyértelmű ajánlások megfogalmazásához a katéterablációt követően rekurrens PF-ben szenvedő betegek ellátására vonatkozóan. Az ablációt követően (8 héten belül) fellépő korai PF-rekurrencia vagy pitvari tachycardia kezelésére kardioverzió alkalmazható. A PF miatt végzett ablációs kezelésen átesett betegekről szóló számos közleményben antiaritmiás kezelésre refrakter betegek is szerepelnek. Ezért indokolt lehet ablációs kezelést is végezni a gyógyszeres antiaritmiás terápia mellett szimptomás rekurrens epizódoktól szenvedő betegeknél. Másik lehetőségként újabb antiaritmiás szer kipróbálása jöhet szóba. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban az egyik vagy másik terápia önmagában nem volt elegendő, megfontolandó egy antiaritmiás gyógyszer és az abláció kombinált alkalmazása („hibrid terápia”, ld. 12. fejezet), mivel ezeknek a szereknek a hatása különböző és esetlegesen szinergisztikus lehet az ablációéval. Szóba jöhet frekvenciakontroll-terápia ritmuskontroll nélkül, sebészeti abláció vagy ismételt katéterabláció (20. ábra). A kezdeti terápiai sikertelenséget követően további ritmuskontroll-terápiára szoruló betegeknél a további terápiai lehetőségek ismertetése szempontjából meghatározó a beteg preferenciája és az egyes eljárások lokális hozzáférhetősége.

**11.6 A pitvarfibrillációs Szív Munkacsoport**

Tekintettel az egyes terápiai lehetőségek összetett voltára, azoknál a betegeknél, akik a korábbi ritmuskontroll-terápiára nem reagáltak, de esetükben kívánatos vagy elengedhetetlen a további terápia, – a Munkacsoport álláspontja szerint – javasolt kikérni egy pitvarfibrillációval foglalkozó Szív Munkacsoport véleményét a PF sebészeti megoldásáról, illetve a PF miatt végzett ki-





Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Tünetekkel járó paroxizmális PF-ben a tünetek mérséklése céljából javasolt katéterablációt végezni azoknál a betegeknél, akiknél az antiaritmiás gyógyszeres terápia (amiodaron, dronedaron, flecainid, propafenon, sotalol) mellett szimptomatikus rekurrens PF-epizódok jelentkeznek és preferálják az újabb ritmuskontroll-terápiát, amennyiben megfelelő gyakorlattal rendelkező elektrofiziológus végzi a beavatkozást egy nagy tapasztalattal rendelkező centrumban.	I	A	585–587, 713, 727
Elvégezhető a közönséges pitvari flutter ablációja a rekurrencia megelőzése céljából a PF-ablációval egy ülésben, amennyiben dokumentált flutterról van szó vagy a PF ablációja során jelentkezik a flutter.	Ila	B	827
Első vonalban is elvégezhető a PF katéterablációja a rekurrencia megelőzése céljából, valamint a tünetek mérséklése végett egyes szimptomás paroxizmális PF-ben szenvedő betegeknél az antiaritmiás gyógyszeres terápia alternatívájaként, figyelembe véve a beteg preferenciáját, valamint a beavatkozás várható hasznát és kockázatát.	Ila	B	585
Minden beteget orális antikoagulálásban kell részesíteni a katéteres (Ila B) vagy a sebészi (Ila C) ablációt követően legalább 8 héten keresztül.	Ila	B C	727
A magas stroke-kockázattal rendelkező betegeknél stroke-megelőzés céljából korlátlan ideig kell folytatni az antikoaguláns terápiát a PF egyértelműen sikeres katéteres vagy a sebészi ablációját követően.	Ila	C	
Amennyiben a PF katéterablációja van tervbe véve, indokolt az orális antikoagulálás folytatása K-vitamin-antagonistákkal (Ila B) vagy NOAC-okkal (Ila C) a beavatkozás ideje alatt a hatékony alvadásgátlás fenntartása végett.	Ila	B C	760, 768
A katéterabláció célja a pulmonalis vénák izolálása radiofrekvenciás vagy cryoballoonos abláció segítségével.	Ila	B	585, 715, 716, 734, 735
A PF ablációja indokolt lehet a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben és szimptomás PF-ben szenvedő betegeknél tachycardiomyopathia gyanúja esetén a tünetek mérséklése és a szív pumpafunkciójának javítása céljából.	Ila	C	185, 226–228, 720, 777–779, 828
A PF ablációjával elkerülhető lehet a pacemaker-implantáció PF-hez társuló bradycardia fennállása esetén.	Ila	C	829, 830
Az antiaritmiás gyógyszeres kezelésre rezisztens, tünetekkel járó perzisztens vagy tartósan perzisztens PF esetén tüneti kezelés céljából indokolt lehet katéteres vagy sebészi abláció elvégzése, amennyiben a Szív Munkacsoport támogatja a beavatkozás elvégzését, figyelembe véve a beteg preferenciáját, valamint a beavatkozás haszon-kockázat arányát.	Ila	C	468, 735, 777, 831, 832, 1040
Szimptomás PF-betegeknél sikertelen katéterablációt követően elvégezhető az epicardialis pulmonalis vénák izolálása minimálisan invazív sebészeti eljárással. Az ilyen betegekkel kapcsolatban meghozott döntéseket a Szív Munkacsoportnak is támogatnia kell.	Ila	B	468 812, 819, 823
Tüneteket okozó, refrakter perzisztens PF vagy postablációs PF fennállása esetén a Szív Munkacsoportnak fontolóra kell vennie a terápiás lehetőségek közül a Maze-műtét elvégzését lehetőség szerint minimálisan invazív formában, megfelelő tapasztalattal rendelkező operatőr irányításával egy nagy tapasztalattal rendelkező centrumban.	Ila	C	808, 832
Fontolóra kell venni a lehetőség szerint biatriális Maze-műtét elvégzését azoknál a betegeknél, akik a PF tüneteinek javítása céljából szívűtéten fognak átesni, mérlegelve a beavatkozással járó kockázat és a ritmuskontroll terápiából származó előny arányát.	Ila	A	461, 466, 790, 791, 796, 797
Aszimptomás PF-ben szenvedő, szívűtetre váró betegeknél egy ülésben biatriális Maze-műtét vagy pulmonalis véna izolálás is szóba jöhet.	Ilb	C	796, 797, 833

PF: pitvarfibrilláció; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoagulánsok. <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

terjesztett ablációról szóló döntések meghozatalához. Ugyanez vonatkozik a frekvenciakontroll startégia vizs-  
szaállítására is a súlyos PF-tünetektől (EHRA III vagy IV) szenvedő betegek esetében. A pitvarfibrillációval foglalkozó Szív Munkacsoportnak egy antiaritmiás ke-  
zelésben jártas kardiológus szakemberből, egy inter-  
venciós elektrofiziológusból és egy olyan szívsebész-  
ből kell állnia, akinek gyakorlata van a PF intervenciós  
vagy katéterablációs megoldására alkalmas betegek,  
technikák és technológiák kiválasztásában (20. ábra).  
Ilyen teamek létrehozására – valamint a folyamatos el-  
látást biztosító orvosok, a pitvarfibrilláció ellátásában

jártas kardiológusok, intervenciós elektrofiziológusok  
és szívsebészek állandó együttműködését lehetővé  
tevé kollaboratív infrastruktúrára – van szükség, ame-  
lyek optimális tanácsokkal képesek javítani a ritmus-ki-  
menetelt a fejlettebb és összetettebb ritmuskontrollt  
célzó intervencióra szoruló betegeknél.

## 12. Ritmuskontrollt célzó hibrid terápia

A PF-nek számos kiváltó tényezője létezik, amelyeket  
az antiaritmiás szerek és a katéterabláció csak részben

**20. TÁBLÁZAT.** Örökletes cardiomyopathiákban, ioncsatorna-rendellenességekben és járulékos köteg mellett fellépő PF

Szindróma	Gén	Funkcionális eltérések	PF prevalenciája	Hivatkozások
Hosszú QT-szindróma	KCNQ1 KCNH2 SCN5A ANK2 egyebek	$I_{Ks}$ ↓ $I_{Kr}$ ↓ $I_{Na}$ ↑ $I_{Na,K}$ ↓ változatos eltérések	5-10%	846–850
Brugada-szindróma	SCN5A GPDIL SCN1B CACNA1C CACNB2b egyebek	$I_{Na}$ ↓ $I_{Na}$ ↓ $I_{Na}$ ↓ $I_{Ca}$ ↓ $I_{Ca}$ ↓ egyebek	10-20%	851–855
Rövid QT-szindróma	KCNQ1 KCNH2 KCNJ2 CACNA1C CACNB2b	$I_{Ks}$ ↑ $I_{Kr}$ ↑ $I_{K1}$ ↓ $I_{Ca}$ ↓ $I_{Ca}$ ↓	akár 70%	853, 856–858
Katekolaminerg VT	RYR2 CASQ2	Abnormális $Ca^{2+}$ -kiáramlás a sarcoplazmatikus retikulumból	Változó, de gyakori	859–861
Hypertrophiás cardiomyopathia	Szarkomer gének		5-15%	862–864
Wolff–Parkinson–White-szindróma	PRKAG		Változó	865
Holt-Oram-szindróma	TBX5		Változó	866
Aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia	Számos dezmoszómális gén, ismeretlen génlókuszok	Csökken a sejtek közötti mechanikus kapcsolatok száma	>40% kamrai tachycardiás betegeknél	867, 868

AF: pitvarfibrilláció; VT: kamrai tachycardia.

képesek megszüntetni (96). Éppen ezért lehet létjogosultsága a hibrid típusú ritmuskontroll-terápiának, noha mindössze néhány kontrollált vizsgálatból származó evidencia támasztja alá a hasznát.

### 12.1 Antiaritmiás szerek és katéterabláció kombinált alkalmazása

Az antiaritmiás terápia hossza általában 8-12 hét az ablációt követően, hogy csökkentse a PF korai rekurrenciáját a katéterabláció után. Ezt támasztja alá egy friss kontrollált vizsgálat eredménye is, amelyben az amiodaron a placebohoz képest a felére csökkentette a PF korai rekurrenciáját (650). Prospektív vizsgálatok ugyan nem készültek, de a rendelkezésre álló (gyenge) evidenciákat felölelő metaanalízis szerint a katéterabláció után antiaritmiás terápiában részesülő betegeknél hatékonyabb a rekurrens PF megelőzése (713). A katéterabláció után sok beteg részesül antiaritmiás terápiában (legtöbbször amiodaronnal vagy flecainid-

del) (587), ami kézenfekvő választás az abláció után rekurrens PF-ben szenvedő betegeknél. Észszerű javaslat, hogy a katéterablációt követően további ritmuskontroll-terápiára szoruló betegeknél mérlegeljük az gyógyszeres antiaritmiás kezelést, ennek megerősítésére azonban további kontrollált vizsgálatokra lenne szükség. A cavotricuspidalis isthmus ablációja gyógyszeres antiaritmiás terápiával kombinálva a bal pitvar ablációja nélkül is javíthatja a ritmuskontrollt azoknál a betegeknél, akiknél a flekainid, a propafenon vagy az amiodaron mellett „gyógyszer indukálta pitvari flutter” lépett fel (834–836), hosszú távon viszont a PF rekurrenciáját kell mérlegelni (837, 838).

### 12.2 Antiaritmiás szerek és pacemaker-kezelés kombinált alkalmazása

Egyes sick sinus szindrómás betegeknél, akiknél a gyors kamrai vezetéssel járó paroxizmális PF-epizódok miatt szükség van frekvenciakontroll-terápiára, a pacemaker-beültetés nem csupán optimalizálja a frekvenciakontrollt, de a ritmuskontrollt is segítheti (711, 712). Sőt, ha az gyógyszeres antiaritmiás kezelés sinuscsomó-diszfunkciót és bradycardiát okoz, a pacemaker mellett lehetővé válik az antiaritmiás gyógyszer dózisének a felitrálása. Ezeket a kezelési stratégiákat még sosem elemezték prospektív vizsgálatok, a vizsgált betegpopuláció pedig több szempontból is válogatott volt (839, 840). PF-indukálta bradycardiában szenvedő betegeknél a katéterablációval elkerülhető az antiaritmiás kezelés vagy a pacemaker-beültetés (829, 830).

## 13. Speciális esetek

### 13.1 Elesett és idős betegek

Sok betegnél időskorban jelentkezik a pitvarfibrilláció (pl. 75 vagy 80 év fölött). Nincsen olyan tanulmány, amely arról számolna be, hogy a kardiovaszkuláris kockázatcsökkentés kevésbé hatékony az időskorú pitvarfibrilláló betegeknél, mint a fiatalabbaknál. Sőt, az életkor az egyik legerősebb prognosztikai tényező az iszkémiás stroke szempontjából PF-ben (382). A BAF-TA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) vizsgálatból (362), a NOAC-kokkal végzett vizsgálatokból (39), és az időskorú amerikaiak adataival végzett elemzésekből (Medicare) (396) származó megbízható adatok az antikoagulánsok használata mellett szólnak idős betegeknél. Az idős pitvarfibrilláló betegeknél magasabb a stroke kockázata, ezért ők nagyobb eséllyel profitálnak az OAC-kezelésből, mint a fiatalabb életkorú betegek (841). Ennek ellenére az OAC-terápia még mindig kihasználatlan az időseknél (220, 842). Habár a PF többi kezelési módjának kisebb a tudományos megalapozottsága, a rendelkezésre álló adatok támogatják az alkalmazható ritmuskontroll és a frekvenciakontroll eljárások elvégzését, a pacemaker-beültetést és a katéterablációt az életkorra tekintet nélkül. Idősebb korban egy adott betegnél számos társbetegség

Ajánlások az öröklött cardiomyopathiák ellátásához			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
<b>WPW-szindróma</b>			
Azoknál a WPW-betegeknél, akiknél PF vagy a járulékos kötegen keresztüli gyors kamrai aktiváció áll fenn, a hirtelen szívhalál megelőzése céljából javasolt elvégezni a járulékos köteg katéterablációját.	I	B	892–894
Haladéktalanul el kell végezni a járulékos köteg katéterablációját azoknál a WPW-betegeknél, akik túléltek egy hirtelen szívhalált.	I	C	869
A preexcitációval és PF-fel észlelt aszimptómás betegeknél mérlegelni kell a járulékos köteg ablációját a beteg alapos felvilágosítását követően.	IIa	B	872, 892
<b>Hypertrophiás cardiomyopathia</b>			
Stroke-megelőzés céljából élet-hosszig tartó orális antikoagulálást javasolt végezni azoknál a hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél, akiknél PF lép fel.	I	B	878
Hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél szimptómás, újonnan felismert PF jelentkezésekor a tünetek mérséklése céljából javasolt a sinusritmus helyreállítását elektromos vagy gyógyszeres kardioverzió segítségével.	I	B	845
A hemodinamikailag stabil pitvarfibrilláló hypertrophiás cardiomyopathiás betegeknél a kamrai frekvenciakontroll céljából béta-blokkolók és diltiazem/verapamil adása javasolt.	I	C	845
A rekurrens, szimptómás PF-ben szenvedő hipertrófiás cardiomyopathiás betegeknél indokolt lehet amiodaron adása ritmuskontroll, valamint a sinusritmus fenntartása céljából.	IIa	B	896
Pitvarfibrilláló hipertrófiás cardiomyopathiás betegeknél megfontolandó a bal kamrai kiáramlási pálya szűkületének megoldása a tünetek javítása céljából.	IIa	C	845, 897
<b>Öröklött cardiomyopathiák és ioncsatorna-rendellenességek</b>			
Célzott genetikai vizsgálat elvégzése javasolt azoknál a PF-betegeknél, akiknél a kórtörténet, a családi anamnézis vagy az EKG-fenotípus alapján öröklött cardiomyopathia vagy ioncsatorna-rendellenesség gyanúja merül fel.	IIa	A	852

PF: pitvarfibrilláció; WPW: Wolff–Parkinson–White-szindróma.

<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

is fennállhat, mint a demencia, a fokozott elesési hajlam, a CKD, az anémia, a hipertenzió, a diabétesz és a kognitív funkció-romlás. Ezek az állapotok nagyobb mértékben ronthatják az életminőséget, mint a PF-fel járó tünetek. Az időseknél gyakrabban észlelhető a vesefunkció és a májfunkció romlása, illetve a polipragmázia miatt a

gyógyszerinterakciók és a mellékhatások jelentkezése. Az integrált PF-ellátással, valamint a gyógyszerdózisok óvatos korrekciójával csökkenthetőek a PF-terápia szövődésményei ezeknél a betegeknél (843).

### 13.2 Örökletes cardiomyopathiák, ioncsatorna-rendellenességek és járulékos kötegek

Számos örökletes szívbetegséghez társul korai kezdetű PF (20. táblázat). A fennálló állapot kezelése szerves része a PF-ellátásnak ezeknél a fiatal betegeknél (ld. ESC Útmutató a hirtelen szívhalál (844) és a hypertrophiás cardiomyopathia (845) ellátásához).

#### 13.2.1 Wolff–Parkinson–White-szindróma

A preexcitációval együtt járó PF esetén fennáll a gyors kamrai aktiváció kockázata a járulékos kötegen keresztül, amely gyors kamrafrekvenciát eredményez, kamrafibrillációhoz és hirtelen szívhalálhoz vezethet. Az anterográd vezetékű járulékos köteggel rendelkező pitvarfibrilláló betegeknél javasolt elvégezni a járulékos köteg katéterablációját (869, 870). Ez egy biztonságos és hatékony eljárás, amely profilaktikus beavatkozásnak is tekinthető (871, 872). Amennyiben egy ilyen anterográd vezetékű járulékos köteggel rendelkező pitvarfibrilláló beteg túlél egy hirtelen szívhalált, sürgősséggel javasolt elvégezni nála a járulékos köteg katéterablációját (869). *Wolff–Parkinson–White (WPW)-szindrómában* a hirtelen szívhalál kockázatát jelzi spontán vagy indukált PF alatt a preexcitáció miatt az RR-távolságok rövidege (<250 ms), a kórtörténetben szereplő szimptómás tachycardia, több járulékos köteg és Ebstein-anomália megléte. Az intravénás procainamiddal, propafenonnal vagy ajmalinnal akután lassítható a kamrafrekvencia (873, 874), a digoxin, a verapamil és a diltiazem adása viszont kontraindikált (875). Az intravénás amiodaron csak fokozott óvatossággal alkalmazható, mivel egyes esetbemutatók tanúsága szerint az infúzióban adott amiodaron akcelerált kamrai ritmust és kamrafibrillációt okozhat preexcitációval járó pitvarfibrillációban (876).

#### 13.2.2 Hypertrophiás cardiomyopathia

A hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél a PF a leggyakoribb aritmia típus, a betegek közel egynegyedét érinti (877). Megfigyelésekből származó adatok azt mutatják, hogy ezeknél a betegeknél magas a stroke-kockázat, ezért szükség van OAC-terápiára (878). Habár a K-vitamin-antagonistákkal több a tapasztalat, nincsenek arra vonatkozó adatok, hogy a NOAC-okat ne lehetne használni ezeknél a betegeknél (845). Kevés tanulmányban vizsgálták a frekvenciakontroll és a ritmuskontroll gyógyszerek alkalmazását hipertrófiás cardiomyopathiában. A béta-blokkolók és a diltiazem vagy a verapamil használata indokolt lehet frekvenciakontroll céljából ezeknél a betegeknél. Amennyiben nem áll fenn a bal kamrai kiáramlási pálya szűkülete, digoxin adható a betegnek önmagában vagy béta-blokkolóval kombinálva (845). Az amiodaron

biztonságos antiaritmias szernek tűnik hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő PF-betegeknél (879), a szakemberek véleménye szerint a disopiramid pedig azoknál lehet hasznos, akiknél fennáll a kiáramlási pálya szűkülete. A PF ablációjával hatékonyan megakadályozható a szimptomás PF rekurrenciája (880–884). A PF sebészi kezelése is szóba jöhet azoknál a hypertrophiás cardiomyopathiás betegeknél, akiknél valamilyen szívűtétet terveznek (pl. bal kamra kiáramlási pálya szűkülete miatt, vagy mitralis billentyűplasztika céljából), ám ezzel kapcsolatban kevés a tapasztalat.

### 13.2.3 Ioncsatorna-rendellenességek és aritmogen jobb kamrai cardiomyopathia

Számos ioncsatorna-rendellenességben és öröklött cardiomyopathia formában jelentkezik PF. A PF prevalenciája 5-20% közötti a hosszú QT-szindrómában vagy Brugada-szindrómában szenvedő betegeknél, a rövid QT-szindrómás betegeknél (20. táblázat) ez az arány akár 70% is lehet (853, 856–858). A betegség fenotípusának – és a PF-nek is – a penetranciája változó lehet (61, 852, 885, 886). Ezekben a betegségekben a PF háttérben egyaránt állhat a pitvari akciós potenciál idejének megrövidülése és megnyúlása is. A pitvarfibrilláló öröklött cardiomyopathiás betegeknél indokolt lehet olyan antiaritmias szerekek az alkalmazása (pl. nátriumcsatorna-gátlók LQT3-ban (852) vagy a kinidin Brugada-szindrómában) (887), amelyek helyreállítják a feltételezett ioncsatornadefektust. Sokkal fontosabb, hogy egyébként egészséges fiataloknál az újonnan felismert PF-ben alapos kivizsgálást (körtörténet, családi anamnézis, EKG-fenotípus, echokardiográfia és/vagy valamilyen kardiális képalkotó vizsgálatot) kell indítani az örökletes állapotok felderítése céljából.

A PF-betegek fizikai aktivitására vonatkozó ajánlások			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
PF megelőzése céljából javasolt a mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás, az atlétákat azonban tájékoztatni kell arról, hogy az ennél intenzívebb sporttevékenység hosszú távon elősegítheti a PF kialakulását.	I	A	214, 898, 900–902, 905, 906
Atlétáknál indokolt lehet a PF ablációja a rekurrens PF megelőzése céljából.	Ila	B	908, 909
PF-betegeknél az edzés alatt követni kell a kamrafrekvencia alakulását (a tünetek alapján és/vagy monitorozással) és a frekvencia-konrollt fokozatosan kell bevezetni.	Ila	C	
A „pill in the pocket” flecainid vagy propafenon tablettát lenyelését követően tartózkodni kell a sportolástól amíg fennáll a PF, illetve amíg az antiaritmias gyógyszer kétszeres féleletidejének megfelelő idő el nem telik.	Ila	C	620

PF: pitvarfibrilláció. <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

Ajánlások terhesek ellátásához			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
A terhesség bármelyik trimeszterében biztonsággal végezhető elektromos kardioverzió a PF miatt hemodinamikailag instabil várandósoknál, amennyiben a PF mind az anya, mint a magzat számára magas kockázattal jár.	I	C	
A stroke-kockázattal rendelkező pitvarfibrilláló terhes nőket antikoagulálni kell. A teratogén kockázat és a méhen belüli vérzés kockázatának lehető legkisebbre csökkentése a cél, ezért a terhesség első trimeszterében és a fogamzást megelőző 2-4 hétben heparin adása javasolt dóziskorrekció mellett. A terhesség többi időszakában K-vitamin-antagonisták vagy heparin adható.	I	B	923
A NOAC-ok adása kerülendő terheseknél vagy terhességet tervező nőknél.	III (káros)	C	

NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

A monogénesen öröklődő génhibák a PF-betegek mindössze 3-5%-ánál vannak jelen, még a fiatalabb populációban is (846, 848, 888–890). Azonkívül, nincs egyértelmű összefüggés az azonosított mutációk és a specifikus kimenetek vagy a szükséges terápiás teendők között. Éppen ezért a pitvarfibrilláló betegeknek általában nem javasolt genetikai vizsgálatot végezni (77). A genetikai vizsgálat elvégzésének indikációi öröklött aritmogen betegségekben egy másik Útmutatóban olvashatók (844, 891).

### 13.3 A sportolás és a pitvarfibrilláció

A fizikai aktivitás javítja az egyén kardiovaszkuláris egészségi állapotát, amely alacsonyabb PF-kockázatban nyilvánul meg (898). Ebből következik, hogy a fizikai aktivitás lényeges eleme a PF-prevenciónak. Az intenzív sportolás, különösen az állóképességet növelő sportok (>1500 óra állóképességi sportolás) (899) a későbbi életszakaszban növelik a PF kialakulásának a kockázatát (900–902). Ebben valószínűleg közrejátszik az autonóm idegrendszer megváltozott működése, az edzés alatti volumenterhelés, a pitvari hipertrófia és dilatáció is (903, 904). A fizikai aktivitás és az incidentális PF között egy U-alakú összefüggés figyelhető meg (214, 898, 902, 905, 906). Az edzéshagyás („detraining”) csökkentheti a PF előfordulását modellekben (904), valamint csökkenti a ventricularis aritmia kialakulását atlétáknál (907). Atlétáknál nem ismert, hogy az edzéshagyás mennyire befolyásolja a PF kialakulását. Az atlétáknál fellépő PF kezelésénél az általános ellátás szempontjai követendők, azonban van néhány sajátosság, amelyeket figyelembe kell venni. Az antikoagulálás szükségességét a beteg klinikai kockázati tényezői határozzák meg. Az OAC-kal kezelt

betegeknek kerülniük kell a közvetlen fizikai kontaktussal, illetve a fokozott sérülésveszéllyel járó sportokat. A béta-blokkolókat gyakran nem tolerálják, bizonyos esetekben tilos is az adásuk, a digoxin, a verapamil és a diltiazem pedig gyakran nem csökkenti elég hatékonyan a szívfrekvenciát terhelésre kialakul PF-ben. A PF miatt végzett katéterablációknak valószínűleg hasonlóak a kimenetelei atlétáknál, mint nem sportolóknál (908, 909), ezt azonban még további vizsgálatoknak kell megerősíteniük. A „pill in the pocket” terápiát is alkalmazták náluk (620). A flecainid vagy a propafenon tablettáknak a lenyelését követően tartózkodni kell a sportolástól, amíg fennáll a PF, és az antiaritmias gyógyszer kétszeres féleletidejének megfelelő idő el nem telik. A nátriumcsatorna-blokkolóval kezelt atlétáknál megfontolandó a flutter áramkörének profilaktikus ablációja (910).

### 13.4 Terhesség

Terhes nőknél ritkán, általában valamilyen korábban már fennálló szívbetegség talaján alakul ki pitvarfibrilláció. PF-ben gyakrabban fordulnak elő mind az anyát, mind a magzatot veszélyeztető komplikációk (911, 912). A kongenitális szívbetegség hatékonyabb kezelése mellett várhatóan nagyobb lesz a PF terhesség alatti incidenciája (913). A pitvarfibrilláló nők terhessége magas kockázatúnak számít, ezért az ő gondozásukban szükség van a kardiológus, a szülész-nőgyógyász és a neonatológus szakemberek együttműködésére.

#### 13.4.1 Frekvenciakontroll

Mivel pontos adatok nem érhetőek el, az Amerikai Gyógyszerügynökség a béta-blokkolókat, a verapamilt, a diltiazemet és a digoxint terhesség szempontjából „C” biztonsági kategóriába sorolta (a várható haszon felülmúlja a gyógyszeresedés kockázatát), az atenolol viszont „D” biztonsági kategóriába került besorolásra (evidenciák támasztják alá, hogy kockázatos az alkalmazása). Ezeket a gyógyszereket a lehető legkisebb dózisban és a szükséges legrövidebb ideig kell alkalmazni. Egyik szernek sem ismert teratogén hatása, azonban könnyen átjutnak a placentán (914). A béta-blokkolókat gyakran alkalmazzák kardiovaszkuláris betegségben szenvedő terhes nőknél (pl. a gesztációs hipertónia és a preeclampsia kezelésére), azonban intrauterin növekedési retardációt okozhatnak (915), ezért a 20. gesztációs hét után javasolt a magzat növekedésének a vizsgálata. A digoxint biztonságosnak tartják az anyai és a magzati aritmia kezelésére (916). A verapamilről és a diltiazemről nincs elég adat, hogy ezt meglehessen ítélni, így frekvenciakontroll céljából a béta-blokkolókat és/vagy a digoxin alkalmazása javasolt (917). Az összes frekvenciakontroll céljából használható szer kiválasztódik az anyatejbe, jóllehet a béta-blokkolókat, a digoxin és a verapamil szintje anyira alacsony, hogy nem tekintjük ártalmasnak. Mivel a diltiazem nagy mennyiségben jelenik meg az anyatejben, csak másodvonalbeli szerként választandó (918).

#### 13.4.2 Ritmuskontroll

Ritmuskontroll-terápiával kapcsolatban várandós pitvarfibrilláló betegeknek csak esettanulmányok készültek. Az amiodaron súlyos magzati károsodást okozhat, ezért csak életmentő szituációban alkalmazható (919). A flecainid és a sotalol jelentősebb mellékhatások nélkül alkalmazhatók a magzati aritmia konverziójára (920), így valószínűleg biztonságosan kezelhető velük az anya tünetekkel járó PF-je is. Az elektromos kardioverzióval hatékonyan helyreállítható a sinusritmus, abban az esetben, amikor a tachyaritmia hemodinamikai instabilitást okoz. Az elektromos kardioverzió mellett ritkák az anyát és a magzatot érintő kedvezőtlen kimenetelek (921), azonban a magzati distresszt okozó hatása miatt csak abban az esetben végezhető, ha lehetőség van a magzat monitorozására és szükség esetén sürgősségi császármetszés elvégzésére. Mint a terhesség folyamán fellépő minden sürgősségi ellátást igénylő esetben, a terhes nőnek 100%-os oxigént kell adni, vénát kell biztosítani már az ellátás korai szaká-

Ajánlások a posztoperatív PF megelőzéséhez			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Szívűtét utáni posztoperatív PF megelőzése céljából a perioperatív időszakban béta-blokkolókat adása javasolt szájon át.	I	B	925, 928
Hemodinamikai instabilitással járó posztoperatív PF-ben javasolt a sinusritmus helyreállítása elektromos kardioverzió vagy antiaritmias gyógyszerek segítségével.	I	C	
Azoknál a stroke-kockázattal rendelkező betegeknek, akiknél egy szívűtétet követően PF alakul ki, indokolt lehet a hosszú távú antikoagulálás bevezetése az egyéni stroke- és vérzéskockázat mérlegelése alapján.	IIa	B	368, 386
Szívűtétet követően fellépő, tünetekkel járó posztoperatív PF-ben indokolt lehet antiaritmias szerek adása a sinusritmus helyreállítása céljából.	IIa	C	
A szívűtétet követően fellépő PF megelőzése céljából indokolt lehet a perioperatív időszakban amiodaron-profilaxis folytatása.	IIa	A	905
Az aszimptomás posztoperatív PF kezelésére kezdetben frekvenciakontroll-terápia és antikoagulálás javasolt.	IIa	B	962
Vernakalant adható intravénásan a posztoperatív PF kardioverziója céljából azoknak a betegeknek, akiknél nem áll fenn súlyos szívelégtelenség, hipotónia vagy strukturális szívbetegség (elsősorban aorta-stenosis).	IIb	B	603

PF: pitvarfibrilláció.  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

ban, és a bal oldalára kell fektetni az anyát, hogy megfelelő legyen a vénás visszaáramlás (922).

### 13.4.3 Antikoagulálás

A K-vitamin-antagonisták alkalmazását kerülni kell az első trimeszterben a teratogén hatásuk miatt, a szülést megelőző 2-4 hétben pedig a magzati vérzéses szövődmények elkerülése végett. Helyette biztonsággal alkalmazhatók az alacsony molekulású heparin készítmények, mivel azok nem jutnak át a placentán (923). A harmadik trimeszterben javasolt rendszeresen laboratóriumban ellenőrizni a véralvadást (pl. 10-14 naponta). Szükség esetén korrigálni kell a dózist, mivel bizonyos nőknél nagy dózisban lehet szükség K-vitamin-antagonista vagy heparin adásra a megfelelő hemosztázis fenntartásához. Azokat a mechanikai műbillentyűvel élő pitvarfibrilláló terhes nőket, akik a szakorvosi teammel történő konzultációt követően a K-vitamin-antagonisták szedésének felfüggesztése mellett döntenek a fogamzást megelőző 6-12 hétben, folyamatos, dóziskorrekcióval végzett frakcionált heparin vagy dóziskorrekcióval végzett szubkután alacsony molekulású heparin kezelésben kell részesíteni. Mivel csak kevés adat van a NOAC-ok teratogenitásáról, ezért ezeknek az alkalmazása a terhesség ideje alatt kerülendő.

### 13.5 Posztoperatív pitvarfibrilláció

Szívűtét után gyakran lép fel PF (a betegek 15-45%-ánál) (924–926) és gyakran társul mellé huzamosabb kórházi tartózkodás, illetve magasabb szövődmény- és mortalitási ráta (927). Más nagyobb műtét után sem ritka, hogy PF lép fel, főként az idősebb betegeknél. A posztoperatív PF kezelésének szempontjai főként a szívűtéten átesett betegekkal végzett tanulmányok

eredményein alapulnak, a más típusú műtéten átesett betegek kezelésével kapcsolatosan jóval kevesebb evidencia áll rendelkezésre.

#### 13.5.1 A posztoperatív pitvarfibrilláció megelőzése

Egy publikált tanulmányokat felölelő szisztémás irodalmi áttekintésből az derült ki, hogy a béta-blokkolók – jóllehet nagyfokú heterogenitás és mérsékelt torzulási kockázat mellett –, csökkentik a posztoperatív PF és a supraventricularis tachycardiák előfordulását. A leggyakrabban vizsgált szer a propranolol volt: a propranolollal kezelt betegcsoportban 16,3%, míg a kontrollcsoportban 31,7% volt a PF előfordulása (925). Ezen vizsgálatok többségében a béta-blokkolókat posztoperatíván alkalmazták egy friss metaanalízis által ismertett módon (928). Számos metaanalízisből az derült ki, hogy az amiodaron a béta-blokkolókhöz képest csökkenti a posztoperatív fellépő PF incidenciáját, valamint a kórházi tartózkodás idejét (925, 929–931).

Az első metaanalízisek eredményeinek ellentmond (689, 932, 933) egy prospektív kontrollált vizsgálat eredménye, amely szerint a műtét előtt alkalmazott statinkezelés nem előzi meg a posztoperatív jelentkező PF-et (934). Kisméretű hipotézist generáló vizsgálatokban más terápiás lehetőségeket is kipróbáltak, azonban egyértelműen pozitív hatásról egyik esetben sem számoltak be. Végeztek kezeléseket magéziummal (925, 935, 936), n<sup>3</sup> többszörösen telítetlen zsírsavakkal (937–945), colchicinnel (946), kortikoszteroidokkal (947, 948), valamint megvizsgálták a posterior pericardectomy hatását is (949). A posztoperatív biatrialis overdrive pacing nem terjedt el széles körben annak ellenére, hogy feltehetően profilaktikus hatású (925, 950).

Ajánlások a veleszületett szívbetegséggel élő felnőttek ellátásához

Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
A pitvari szeptumdefektus zárását a beteg 40. életévének betöltése előtt el kell végezni, hogy csökkentsük a pitvari flutter és a PF kialakulásának az esélyét.	IIa	C	971, 972, 974
Azoknál a betegeknél, akiknél sebészileg kell zárni egy pitvari szeptumdefektust és az anamnézisben korábban már előfordult tünetekkel járó pitvari aritmia, az ablációt a sebészi zárással egy ülésben kell elvégezni.	IIa	C	204, 988, 989
Cox-maze-műtétet azoknál a szimptomás PF-betegeknél indokolt végezni, akiknél a kongenitális szívbetegség miatt fennáll a korrekciós műtét indikációja. Minden ilyen beavatkozás csak nagy tapasztalattal rendelkező centrumban végezhető.	IIa	C	988, 990
Minden felnőttél mérlegelni kell az antikoagulálás bevezetését, aki korábban intrakardiális korrekciós műtéten esett át, cianotikus, Fontan-műtéten esett át, szisztémás jobb kamrával rendelkezik, vagy az anamnézisben előfordult PF, pitvari flutter vagy pitvari reentry tachycardia. Az összes többi PF-ben szenvedő veleszületett szívbetegséggel élő felnőttél csak akkor indokolt az antikoagulálás bevezetése, ha a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASC score $\geq 1$ .	IIa	C	968
A veleszületett szívbetegség mellett kialakuló pitvari aritmiák katéterablációja csak nagy tapasztalattal rendelkező centrumban végezhető.	IIIb	C	991
A veleszületett szívbetegséggel élők esetében a kardioverziót megelőzően transoesophagealis echokardiográfia elvégzése és 3 hét időtartamban antikoagulálás szükséges.	IIIb	C	964, 970, 988, 990

PF: pitvarfibrilláció. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor  $\geq 75$  (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem); GUCH: veleszületett szívbetegséggel élő felnőttek; OAC: orális antikoagulálás; TOE: transoesophagealis echokardiográfia. <sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

### 13.5.2 Antikoagulálás

A posztoperatív PF mellett magasabb a stroke korai előfordulásának a kockázata, a morbiditás és a 30 napos mortalitás (927, 951, 952). A posztoperatív PF-epizódoktól szenvedő betegeknél hosszú távon kétszerezére nő a kardiovaszkuláris mortalitás és jelentősen nő a későbbi PF, valamint az iszkémiás stroke kialakulásának a kockázata azokhoz a betegekhez képest, akik sinusritmusban maradnak a műtét után (952–958). A hazabocsátás idején orális antikoagulálásban részesült betegeknél alacsonyabb volt a posztoperatív PF hosszú távú mortalitása (959), kontrollált vizsgálatokat azonban nem végeztek ezzel kapcsolatban. Jó minőségű adatokból meg lehetne állapítani, hogy a hosszú távú antikoagulálással megelőzhető-e a stroke kialakulása a magas stroke-kockázattal rendelkező, posztoperatív PF-ben szenvedő betegeknél (368, 386), illetve hogy a rövid (pl. <48 óra) posztoperatív PF-epizódok ugyanolyan mértékű kockázatot hordoznak-e, mint a tartósak (960). Posztoperatív PF esetén az orális antikoagulálás indikálásánál és indításánál figyelembe kell venni a posztoperatív vérzési kockázatot.

### 13.5.3 Ritmuskontroll-terápia posztoperatív pitvarfibrillációban

A hemodinamikailag instabil állapotú betegeknél kardioverzió és antiaritmias gyógyszerek alkalmazása jöhet szóba. Az amiodaron és a vernakalant hatékonyan váltották át a posztoperatív PF-t sinusritmusba (603, 950, 961). Egy nemrégiben közzétett, közepes méretű, randomizált vizsgálatban posztoperatív PF-ben szenvedő betegeknél adtak amiodaront (ritmuskontroll-terápiaként) vagy frekvenciakontroll-terápiát. A kórházi felvételek számát tekintve a 60 napos utánkövetési idő alatt nem volt különbség a két csoport között (962). Ez megfelel annak az elvárásnak, miszerint a ritmuskontroll-terápia célja a PF-okozta tünetek enyhítése posztoperatív PF-ben. Az aszimptomás betegeknél, illetve azoknál, akik együtt tudnak élni a tünetekkel, indokolt lehet a frekvenciakontroll vagy az antikoaguláns védelemben végzett halasztott kardioverzió.

## 13.6 Pitvari aritmiák kongenitális szívbetegségben szenvedő felnőtteknél

A kongenitális szívhibák miatt végzett korrekciós műtétek után jóval később gyakran – a kongenitális szívhibával élő felnőttek (GUCH-betegek) 15-40%-ánál – fordulnak elő pitvari aritmiák (PF, pitvari flutter, pitvari tachycardiák). Gyakran szívelégtelenség, syncope, tromboembóliás események és hirtelen szívhalál is társul mellé (963–967). A tünetek hátterében összetett patofiziológiai folyamatok állnak: hipertrófia, fibrosis, hypoxia, krónikus hemodinamikai túlterhelés, műtéti hegek és varratok megléte. Mindemellett, a kongenitális szívbetegséghez társulva az ingerületvezetési rendszer primer anomáliái pitvari és kamrai reentry tachycardiát, ingerületvezetési blokkot, vagy sinuscsomó-diszfunkciót okozhatnak

(963). Macro-reentry pitvari tachycardia vagy atípusos pitvari flutter jelentkezhet szinte bármelyik olyan szív-műtét után, amelyek során atriótomiát végeznek vagy varratokat helyeznek be a pitvar falába.

### 13.6.1 A pitvari aritmiák ellátásának általános szempontjai kongenitális szívbetegségben szenvedő felnőtteknél

Kongenitális szívhibával élő pitvarfibrilláló felnőtteknél a hosszú távú antikoagulálás mérlegelésénél figyelembe kell venni az ismert stroke-kockázati tényezőket. Azoknál a pitvari aritmiában szenvedő GUCH-betegeknél is indokolt antikoagulálás bevezetése, akiknél intrakardiális korrekciós műtét történt, cianózis áll fenn, Fontan-műtéten estek át vagy szisztémás jobb kamrával rendelkeznek (968). Ezeknél a betegeknél béta-blokkolót, verapamilt, diltiazemet és digitáliszt lehet alkalmazni. Ügyelni kell rá, hogy ne okozzunk bradycardiát és hipotenziót. A Fontan-műtéten átesett betegeknél jelentkező aritmiák közel fele kivédhető nátriumcsatorna-gátló szerek adásával (969). Az amiodaron még hatékonyabb, azonban hosszú távú alkalmazása mellett gyakoriak az extrakardiális mellékhatások ennél a relatíve fiatal betegpopulációnál. A PF miatt kardiovertált GUCH-betegeknél gyakori az intrakardiális thrombusképződés, de nemcsak náluk, hanem a pitvari tachycardiában vagy pitvari flutterben szenvedő betegeknél is (970). Éppen ezért a tervezett kardioverziót megelőzően mind a TOE, mind pedig a több hétig tartó antikoagulálás mérlegelendő (964). A pitvari aritmiákban szenvedő szimptomás GUCH-betegeknél jó választási lehetőség lehet a radiofrekvenciás abláció, kiváltképp pitvari flutter és más macro-reentry tachycardiák esetén. A beavatkozásokat megfelelő tapasztalattal rendelkező centrumokban kell elvégezni PF-ellátásában jártas szakemberekből álló csapatoknak.

### 13.6.2 Pitvari tachyaritmiák és pitvari szeptumdefektusok

A nem operált pitvari szeptumdefektusok 14-22%-ában – főként az idősebb betegeknél (971) – fordul elő pitvari flutter vagy PF, amely szívelégtelenség kialakulásához vezethet (972). A korai korrekciós műtét csökkentheti, de meg nem szünteti a PF kialakulásának kockázatát (973). A biatrialis volumentúlterhelés (974), a pulmonális hipertenzió és valószínűleg a pitvari varratok aritmogén hatása mind hozzájárulhat ezeknek az aritmiáknak a kialakulásához (976). Az antikoagulálás szükségességéről a meglévő stroke-kockázati tényezők figyelembevételével kell dönteni. Azoknál a PF-betegeknél, akiknek az anamnézisében szerepel korábbi paroxizmális vagy perzisztens PF, megfontolandó a PF sebészi megoldása a defektus műtéti zárásával egy ülésben, vagy a katéterabláció a pitvari szeptumdefektus intervenciós zárásával egyidőben. A késői keletű aritmiák katéterablációja hatékony megoldásnak bizonyult egy kisebb méretű betegcsoportnál a pitvari szeptumdefektus műtéti zárása után (977).

Ajánlások a pitvari flutter ellátásához			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
Pitvari flutterben az antitrombotikus terápia bevezetését ugyanazon kockázati profil alapján kell mérlegelni, mint PF-ben.	I	B	827
Pitvari flutterben az elektromos kardioverzió alternatívjaként végezhető a pitvarok overdrive ingerlése, a hozzáférhetőség és a helyi tapasztalat függvényében.	Ila	B	1000, 1001
Típusos pitvari flutterben cavotricuspidalis isthmus ablációt javasolt végezni, amennyiben a gyógyszeres terápia sikertelen, vagy a beteg kérésére akár első vonalbeli kezelésként.	I	B	158
Amennyiben a PF ablációját megelőzően dokumentálták a pitvari flutter fennállását, a cavotricuspidalis isthmus ablációját is indokolt elvégezni.	Ila	C	

PF: pitvarfibrilláció  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

### 13.6.3 Pitvari aritmiák Fontan-műtét után

A Fontan-keringéssel élő betegek akár 40%-ánál is jelentkezhetnek pitvari aritmiák pitvari flutter, primer pitvari tachycardia, PF, akcelerált junkcionális ritmus vagy junkcionális tachycardia (978) sinuscsomó-diszfunkcióval társulva vagy önállóan (979). Hosszú távon nagyobb az esélye a pitvari aritmiák kialakulásának azoknál a betegeknél, akiknél atriopulmonalis anastomosis áll fenn (valószínűleg a nagyobb pitvari volumen- és nyomásterhelés miatt), illetve azoknál, akiknél korai posztoperatív pitvari aritmiák jelentkeznek (980). A pitvari aritmia első jele lehet az atriopulmonalis anastomosis elzáródásának, egy olyan szövödménynek,

Ajánlások a betegek bevonásával, a betegedukációval és az önellátással kapcsolatban			
Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>	Hiv <sup>c</sup>
A PF ellátásának minden fázisában fontos a személyre szabott betegedukáció, mivel az elősegíti, hogy a beteg hatékonyabban észlelje a ritmuszavar jelentkezését, ezen felül javítja az ellátás színvonalát.	I	C	1014, 1017
Fontos a beteg bevonása a gondozás folyamatába, mivel önmenedzselésre ösztönzi a beteget és hangsúlyozza a saját felelősségét az életmódváltás terén.	Ila	C	328, 1010
A terápiás döntéseket a beteggel közösen kell meghozni, hogy érezze, a gondozása a rendelkezésre álló legjobb evidenciák alapján történik az ő szükségleteinek, értékeinek és kívánságainak figyelembe vételével.	Ila	C	747

PF: pitvarfibrilláció  
<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje; <sup>c</sup>Hivatkozások.

amelyet fel kell ismerni. A pitvari aritmiában szenvedő Fontan-betegeknél gyakori a jobb pitvari thrombusképződés, amely orális antikoagulálás bevezetését teszi szükségessé (981). A vena cava inferior és a pulmonalis rendszer anastomosisának (teljes cavopulmonalis anastomosisnak) műtéti kialakításával egy ülésben végzett aritmiaműtét egyes betegeknél javíthatja a szívelégtelenség tüneteit és csökkentheti az aritmiák rekurrenciáját (969, 982), ismételt műtétet követően az első pár éven belül csökken a klinikai tünetekkel járó pitvari aritmiák rekurrenciája (983–985). Egyes Fontan-betegeknél sikeresen végeztek katéterablációt a pitvari aritmia miatt (986).

### 13.6.4 Pitvari aritmiák a Fallot-tetralógia korrekciós műtéte után

A Fallot-tetralógia korrekciós műtéte után a betegek közel egyharmadánál jelentkeznek pitvari aritmiák, mint az intraatrialis reentry tachycardia, a fokális pitvari tachycardia vagy a PF (987). A cavotricuspidalis isthmus területét és a jobb pitvari műtéti hegek területét involváló áramkörök felelősek lehetnek a pitvari aritmiák kialakulásáért.

### 13.7 A pitvari flutter ellátása

Pitvari flutter esetén a kezelési célok hasonlóak a PF-ben megjelöltekhez (922). A rendelkezésre álló evidenciák alapján a pitvari flutterben szenvedő betegek stroke-kockázata nem tér el jelentősen a PF-ben szenvedőktől (827). Továbbá sok betegnél a pitvari flutter PF-be vált át (993–995). Éppen ezért a pitvari flutterben szenvedő betegeket ugyanúgy antikoagulálni kell, mint a PF-betegeket. Frekvenciakontroll céljára ugyanazokat a szereket lehet alkalmazni flutterben, mint PF-ben, a kivitelezése azonban gyakran nehezebb. A flecainid, a propafenon, a dofetilid és az intravénás ibutilid hasznos szerek a pitvari flutter kardioverziójára. Egy frekvenciakontrollra alkalmas szerrel kombinálva kell őket adni, hogy elkerüljük a lassú flutter hullámok 1:1 arányú átvezetődését a kamrákra. Az ibutilid hatékonyabb a pitvari flutter konverziójára, mint a PF-ére, míg a vernakalant kevésbé hatékony a típusos flutter konverziójára (996, 997). A pitvari flutter elektromos kardioverziója kisebb energiával (50–100 J) végezhető, mint a PF-é (998, 999). A pitvari overdrive pacing pacemaker elektródán, valamint endokardiális vagy transoesophagealis katéteren keresztül sinusritmusba válthatja át a pitvari fluttert (1000, 1001). Az antikoagulálást és a TOE-t a kardioverzió vagy az overdrive pacing előtti és utáni időszakban a PF-nél leírtakhoz hasonlóan ajánlott végezni. Az isthmus-dependens jobb pitvari flutter (akár a gyakori antihorális, akár a kevésbé gyakori horális) miatt végzett cavotricuspidalis isthmus abláció 90-95%-os sikerarányal képes helyreállítani és fenntartani a sinusritmust (1002). Egyes betegeknél csökkentheti a PF rekurrenciáját is (1003, 1004) és segíthet megelőzni a hospitalizációt (1004, 1005). Az isthmus-abláció ugyanolyan biztonságos, viszont haté-



konyabb, mint a gyógyszeres antiaritmiás terápia, ezért rekurrens pitvari flutter esetén ez az ajánlott eljárás (585–587, 713). A bal pitvari macro-reentry tachycardia katéterablációja sokkal összetettebb, alacsonyabb a siker aránya és magasabb a rekurrenciája (1006, 1007).

## 14. A betegek bevonása a terápiába, a betegedukáció és az önellátás

### 14.1 Betegközpontú ellátás

Az önrendelkezési jogát gyakorló, tájékozott beteg alkalmasabb a hosszú távú terápiára. A krónikus betegségek – mint a PF – hosszú távú kezelése szempontjából sokkal szerencsésebb, ha a beteg tájékozott és tisztában van a saját felelősségével az ellátás sikerét illetően (328). A közös döntéshozatallal (747) és a betegközpontú ellátásszervezéssel biztosítható a betegek terápiahűsége, felelősségvállalása, respektálhatóak az egyéni igények, szükségletek és értékek (ld. 7.2 fejezet) (326, 1008, 1009). Az aktív szereppel felruházott betegeknek jobb az egészségi mutatóik és az ellátással kapcsolatos tapasztalataik, ezen felül az elköteleződés önmagában egy intermedier kimenetelnek számít (1010).

### 14.2 Integrált betegedukáció

A betegedukáció nélkülözhetetlen a tájékozott és motivált beteg, valamint a betegközpontú gondozás kialakításához. A betegek azonban gyakran alulinformáltak a PF-fel kapcsolatban, még azok is, akik szóbeli és írásbeli tájékoztatást is kaptak a betegségükről (32, 1011, 1012). Ez is azt jelzi, hogy szükség van a szervezett betegedukáció fejlesztésére. Számos betegtájékoztató eszköz létezik, amelyek kiemelten foglalkoznak az orális antikoagulálással (1013–1016). Ez a munkacsoport kifejlesztett a PF-betegek számára egy mobiltelefonos applikációt, amely a betegek tájékoztatását és a betegedukációt szolgálja. A betegek PF-fel kapcsolatos észleléseinek és magatartásának a megértése javíthatja a PF-ellátás színvonalát és az ahhoz kapcsolódó mutatókat (1017). Ennek része a személyreszabott betegedukáció, amely nagy figyelmet szentel a betegségnek, a tünetek felismerésének, a terápiának, a PF befolyásolható kockázati tényezőinek és az önellátás körébe tartozó tevékenységeknek (1018, 1019).

### 14.3 Az önellátás és a közös döntéshozatal

Az önellátás körébe elsődlegesen az állapot kezeléséhez szükséges teendők tartoznak, mint a terápiahűség egy terápiás rezsimhez, vagy a változásra képes hozzáállás (pl. a dohányzás abbahagyása vagy a fogyás) (1020). Ehhez a betegnek meg kell értenie az egyes terápiás lehetőségeket és célokat (350). Egy multidiszciplináris teamen belül az egészségügyi szakemberek tudják irányítani ezt az interaktív folyamatot, amelyben a kommunikációnak, a bizalomnak és a kölcsönös tiszteletnek nagy szerepe van a beteg elköteleződésében (1021). A közös döntéshozatal rutin része kell legyen

a döntéshozatali folyamatnak (747), amelyet – ahol ez lehetséges –, a döntéstámogató eszközök segítenek (1022). Ma már olyan gondozási modellek állnak rendelkezésre, amelyeknek szerves részét képezi a betegedukáció, a beteg elköteleződése, valamint a közös döntéshozatal (1023), és amelyek különösen nagy jelentőséggel bírnak a PF ellátásának folyamatában.

## 15. Hiányzó evidenciák

A PF-ellátás bizonyos aspektusainak helyességét számos, megfelelő statisztikai erővel rendelkező randomizált kontrollált vizsgálatból származó, kiváló evidencia támasztja alá (pl. orális antikoagulálás). A PF-ellátásának vannak olyan területei, mint a ritmuskontroll-terápia, az integrált PF-ellátás és az életmódváltás, amelyekkel kapcsolatban jelenleg is folyamatosan születnek a szükséges új evidenciák, míg más területeken, mint például a frekvenciakontroll, hiányoznak a későbbiek során megfogalmazandó ajánlásokhoz szükséges evidenciák. Az alábbiakban összegyűjtöttük azokat a területeket, amelyek még további kutatásra várnak.

### 15.1 Az egészségi állapotot befolyásoló legfontosabb tényezők, amelyek pitvarfibrillációhoz vezethetnek

Különböző embereknél különböző okok miatt alakul ki PF. A PF főbb kiváltó okainak (pl. elektrofiziológiai mechanizmusok) azonosításához további vizsgálatokra van szükség (176, 1024), amelyek során figyelembe kell venni a jelentősebb társbetegségeket is, és jellemezni a különböző, patofiziológiai szempontból eltérő PF típusokban a terápiára adott választ.

### 15.2 Minden pitvarfibrillációt kezelni kell?

A technológiai fejlődés lehetővé tette, hogy egy beteg által aktivált EKG-rögzítő eszköz segítségével, okostelefonok, vagy más technológiai fejlesztések segítségével ki tudjuk szűrni a szabálytalan pulzushullámokat. Ezek az eszközön nagyon hasznosak lehetnek a néma PF felfedezésében (157). Megfelelő statisztikai erejű vizsgálatokra van szükség az előbb említett technológiák diagnosztikai pontosságának felmérésére és diagnosztikai hasznának megítélésére a különböző betegpopulációkban, a pitvari aritmiák stroke-kockázattal járó legrövidebb időtartamának és mintázatának felmérésére, valamint az EKG segítségével történő szűrés kimenetelekre gyakorolt hatékonyságának a megítéléséhez.

### 15.3 Az antikoagulálás szükségessége pitvari magasfrekvenciájú epizódok (AHRE) mellett

Az orális antikoagulálás eredményességével kapcsolatos összes adat EKG segítségével diagnosztizált PF-betegtől származik. A technológiai fejlődés lehetővé tette az AHRE-k azonnali detektálását az implantálható eszközzel és pitvari elvezetéssel rendelkező betegek-

nél. Ezeknél a betegeknél fokozott a stroke-kockázat, nem ismert azonban, hogy az orális antikoagulálásból származik-e előnyük. Folyamatban vannak olyan kontrollált vizsgálatok, amelyek az AHRE-val diagnosztizált betegek orális antikoagulálását értékelik és evidenciákkal fognak szolgálni az alvadásgátló terápia ezen betegek számára legelőnyösebb módjáról.

#### 15.4 A stroke-kockázat alakulása egyes betegcsoportoknál

Többféle PF-betegcsoportot (pl. az egy stroke-kockázati tényezővel rendelkező betegek, nem kaukázusi rasszhoz tartozó betegek stb.) kellene megvizsgálni ahhoz, hogy alaposabban meg lehessen ismerni az egyes csoportok PF-kockázatát, stroke-kockázatát és más PF-szövődményre vonatkozó kockázatát. A zavaró tényezők (pl. a kardiovaszkuláris társbetegségek eltérő kezelése) magyarázhatják a PF incidenciájával, prevalenciájával és szövődményeivel kapcsolatban közölt adatok variabilitását. Ugyanez igaz PF-ben a nemek hatására (47).

#### 15.5 Antikoagulálás súlyos fokú krónikus veseelégtelenségben

Eddig még nem vizsgálták a NOAC-ok alkalmazását 30 ml/perc alatti kreatinin-clearance értékek mellett, illetve nagyon kevés evidencia igazolja az orális antikoagulánsok eredményességét hemodializált vagy más vesepótló kezelésben részesülő betegeknél. Az optimális terápia kialakításához szükség lenne olyan vizsgálatokra, amelyek súlyos fokú CKD-ban szenvedő betegeknél tanulmányozzák az orális antikoagulálás hatását, ahol magas stroke- és vérzéskockázattal kell számolni.

#### 15.6 Bal pitvari fülcsezárás stroke-prevencióként

A bal pitvari fülcsezárásra használható intervenciós záróeszközök alkalmazásának leggyakoribb indikációja a gyakorlatban a magas vérzéskockázat, vagy ritkábban az orális antikoagulálás kontraindikációjának fennállása (459). Sajnos ezekben a betegpopulációkban eddig még nem végeztek vizsgálatokat intervenciós záróeszközökkel. Sőt, eddig még nem végeztek összehasonlítást a fülcsezáró eszközök használata és a vérzéskockázatnak kitett betegek NOAC-kal történő antikoagulálása, vagy a torakoszkópiás fülcseklippelés között sem. Egyértelműen szükség lenne olyan jól megtervezett és megfelelő statisztikai erővel bíró vizsgálatokra, amelyek meghatároznák a fülcsezáró eszközök és a NOAC-ok klinikai szerepét az antikoagulálás tekintetében relatív vagy abszolút kontraindikációval rendelkező betegeknél és/vagy azoknál a betegeknél, akik az antikoaguláns terápia mellett szenvednek el iszkémiás stroke-ot.

#### 15.7 Antikoagulálás pitvarfibrilláló betegeknél vérzéseményt vagy stroke-ot követően

A PF miatt antikoagulált betegek legalább 2%-ánál fordul elő évente egy súlyos vérzésemény. A

megfigyeléses vizsgálatokból az derült ki, hogy még egy intracerebrális vérzésemény epizód után is újra lehet indítani az OAC-terápiát (460, 484). Sürgősen szükség lenne olyan kontrollált vizsgálatokra, amelyek a különféle alvadásgátló és stroke-prevenációs módszereket értékelnék és evidenciákkal szolgálnának azoknak a vérzéseményt elszenvedett betegeknél a legoptimálisabb kezelési módjáról, akiknél általában felfüggesztésre kerülne az OAC-ok adása. Néhány vizsgálat (pl. APACHE-AF [Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation]) (1025) már folyamatban van, de még további, megfelelő statisztikai erejű vizsgálatokra lenne szükség. Ehhez hasonlóan, a stroke vagy az intracranialis vérzés után (újra)indított OAC-terápia stroke-prevenációs hatásának és a vele járó vérzéskockázatnak a megítéléséhez prospektív adatokra lenne szükség.

#### 15.8 Antikoagulálás és a halasztott kardioverzió optimális időpontjának meghatározása

A retrospektív adatok alapján összeállított korábbi irányelvek „gold standardként” a 48 órás biztonságos időablakot jelölték meg, amelyen belül még védelem nélkül biztonsággal elvégezhető a kardioverzió az újonnan felismert PF-ben. Az újabb evidenciák azonban már azt mutatják, hogy a 24 órán belül, vagy még a 12 órán belül kialakult újonnan felismert PF esetén is biztonságosabb alvadásgátlást alkalmazni a kardioverzió előtt (642, 647, 1026–1028). További kutatások szükségesek a biztonságos időablak pontosabb meghatározásához ilyen esetben.

#### 15.9 A stroke és a tranzien iszkémiás attack közös oka pitvarfibrilláló betegeknél

Prospektív randomizált, kontrollált vizsgálatok szerint a tüneteket okozó, szignifikáns mértékű carotis interna szűkülettel élő betegeknél a carotis endarterectomia jobbnak bizonyult a stentbeültetésnél (1029). Az endarterectomia minimálisra csökkenti az orális antikoagulánsból és trombotocitaaggregáció-gátlóból álló kombinált terápia szükségességét (1030), ezáltal csökkenthető a PF-betegek vérzési kockázata. Csak kevés ilyen vizsgálatban vettek részt PF-betegek. Egy nagy megfigyeléses vizsgálatban a kórházi halálozásból, a beavatkozás utáni stroke-ból és a kardiális szövődményekből összetevődő arányszám magasabb volt a carotis stentbeültetésén átesett PF-betegeknél (457/7668 beteg; 6,0%), mint az endarterectomián átesetteknél (4438/51320 beteg; 8,6%;  $p < 0,0001$ ) (1031). Annak ellenére, hogy korrigáltak a kiindulási kockázattal, ezekből az adatokból megmondható, hogy melyik vizsgálatot, melyik betegtípusnál végzik. A carotis-betegségben szenvedő PF-betegek optimális kezelési stratégiájának meghatározásához további randomizált megerősítő vizsgálatokra van szükség.

### **15.10 Antikoagulálás biológiai műbillentyű mellett (valamint transzkatóéteres aorta-műbillentyű-implantációt követően) és valvuláris szívbetegség speciális formáiban**

A biológiai műbillentyű-beültetés után – beleértve a katóéteres beavatkozást is –, az első pár hónapban nem ismert az optimális antitrombotikus terápia. A kezelés alapját a K-vitamin-antagonisták jelentik a korai posztoperatív időszakban, de valószínűleg a NOAC-ok is hasonló védelmet nyújtanak. Sok centrumban a nem pitvarfibrilláló betegeknél csak trombocitaaggregáció-gátlókat alkalmaznak. A ROCKET-AF-vizsgálat alcsoportelemzése (1032) és a Loire Valley AF project (1033) eredményei alapján mérsékelt fokú aorta-stenosisban a NOAC-ok ugyanolyan hatékonyak, mint a K-vitamin-antagonisták. További vizsgálatok eredményei segíthetnének megerősíteni ezeket a megfigyeléseket (1034). Eddig még nem vizsgálták, bár szükséges lenne a NOAC-ok biztonságosságának és hatékonyságának a megítélése reumás eredetű mitralis billentyűbetegségben.

### **15.11 Antikoagulálás „sikeres” katóéterabláció után**

A PF hosszú távú rekurrencia-arányára tekintettel ez a Munkacsoport azt javasolja, hogy PF-betegeknél a „sikeres” katóéterablációt követően is folytassuk az orális antikoagulálást. Mindazonáltal, megfigyeléses adatokból az derül ki, hogy a PF katóéterablációján átesett betegeknél kisebb a stroke-kockázat, mint a többi PF-betegnél. Általánosabban a folyamatban lévő EAST – AFNET 4-vizsgálatból fog kiderülni, hogy a ritmuskontroll-terápia képes-e csökkenteni a stroke-kockázatot az antikoagulálásban részesülő PF-betegeknél. Emellett meg lenne a helye egy olyan kontrollált vizsgálatnak, amely időközönként mérlegeli az orális antikoagulálás befejezését a „sikeres” katóéterablációt követően.

### **15.12 A frekvenciakontrollt célzó gyógyszerek összehasonlítása**

Habár a PF-betegek gyakran részesülnek frekvenciakontroll-terápiában, hiányoznak az egyes frekvenciakontroll-terápiákat egymással összehasonlító megbízható adatok. Az ilyen vizsgálatok többsége kisméretű, nem kontrollált és rövid utánkövetési időszakot ölel fel. Már folyamatban van néhány vizsgálat (pl. RATE-AF [Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation]) (559), amely az egyes frekvenciakontroll szerek lehetséges előnyeit kutatja. Olyan jellegzetességeket vagy biomarkereket keresnek, amelyek segíthetnek személyre szabni a frekvenciakontroll alkalmazását, és betegcsoportokra vonatkozóan meghatározni a specifikus szerek mellékhatásprofilját.

### **15.13 Katóéterabláció perzisztens és tartósan perzisztens pitvarfibrillációban**

Számos új keletű randomizált vizsgálat támogatja a katóéteres vagy a sebészi abláció elvégzését perzisztens vagy tartósan perzisztens PF-betegeknél (1042), mégis

szükség lenne további, megfelelő elemszámú randomizált vizsgálatokból származó evidenciákra.

### **15.14 Az ismételt katóéterabláció optimális technikája**

A PF miatt végzett katóéterabláció legfontosabb célpontjának a PVI tűnik. Habár a kiegészítő ablációs technikáknak már egész tárházát ismertették, kérdéses, hogy van-e többelhasznuk az első alkalommal végzett katóéterablációnál, illetve perzisztens PF-ben (735, 1042). Sok betegnél több katóéterabláció elvégzésére is szükség van, amelyek gyakran a helyileg megjelölt, vagy az operátor által meghatározott protokollok szerint zajlanak, egyértelmű evidenciák nem támasztják alá az ablációs célpont vagy az intervenció típusának megválasztását. Egyértelműen szükség van olyan vizsgálatokra, amelyek segítenek kiválasztani az intervenció legoptimálisabb módját azoknál a betegeknél, akiknél szükség van egy második ablációs beavatkozásra is.

### **15.15 A sinusritmus fenntartására irányuló kombinált terápia**

A kezdetben sikeres katóéterabláció utánkövetési időszaka alatt – még a nagy tapasztalattal rendelkező centrumokban végzett ablációk után is –, sok beteg észleli szimptomás PF-epizódok visszatérését. Ezeket a betegeket gyakran antiaritmiás terápiában részesítik. Meglepően kevés adat áll rendelkezésre a katóéterablációt követően alkalmazható különböző ritmuskontrollt célzó beavatkozásokról rekurrens PF-ben szenvedő betegeknél. Észszerű és kivitelezhető is lenne az ilyen vizsgálatok elvégzése.

### **15.16 Lehet prognosztikai szempontból előnye a ritmuskontroll-terápiának pitvarfibrilláló betegeknél?**

A ritmuskontroll-terápia fejlődése (katóéterabláció, új antiaritmiás szerek), valamint a hosszú távú megfigyeléses elemzések arra utalnak, hogy a ritmuskontroll-terápia prognosztikai szempontból előnyös lehet az antikoagulált PF-betegnél. Folyamatban lévő vizsgálatok, mint a CABANA és az EAST – AFNET 4 elsőként fognak választ adni erre a fontos kérdésre, de a sebészi ablációs technikákkal kapcsolatosan is szükség lenne további adatokra.

### **15.17 Torakoszkópiás beavatkozás „stand-alone” pitvarfibrillációban**

A minimálisan invazív technikával végzett epikardiális ablációt már egy évtizeddel ezelőtt is alkalmazták a „stand-alone” PF kezelésére (1035). A beavatkozást azóta kizárólag torakoszkópiás technikával végzik (1036), a maze-bemetszéseket pedig a teljes bal pitvarra kiterjesztették (822). Sürgető szükség lenne a standardizált eljárást vizsgáló randomizált tanulmányokra, amelyek egyértelműen meghatároznák a torakoszkópiás módszerrel végzett PF-abláció előnyeit és kockázatait, valamint segítenék a Szív Munkacsoport döntéseit.

### 15.18 A bal pitvari fülcse sebészi eltávolítása

A bal pitvari fülcse eltávolítását évtizedek óta végzik a szívsebészek, azonban jelenleg nincsen olyan prospektív, randomizált vizsgálat, amelyek az iszkémiás stroke gyakoriságát értékelnék a bal pitvari fülcse eltávolítása mellett vagy annak hiányában. A LAAOS (Left Atrial Appendage Occlusion Study) III randomizált vizsgálatba jelenleg is folyik a szívműtetre váró PF-betegek toborzása, hogy egy részüknél együlésben elvégezzék fülcsezárást is (467). A korai pozitív megfigyelés adatok után további adatok szükségesek a torakoszkópiás fülcseeltávolítás biztonságosságának és hatékonyságának az igazolásához (1037).

### 15.19 A pitvarfibrilláció kiegészítő sebészeti megoldása

Szükség van olyan megfelelő elemszámmal rendelkező vizsgálatokra, amelyekben szisztematikus utánkövetést, egységes metszésvonalakat és enegiaforrásokat alkalmazva értékeli a párhuzamosan végzett PF miatti műtét előnyeit és kockázatait szimptomás PF-betegeknél. Hamarosan közlésre kerül egy hosszú távú utánkövetéses RCT a nem egységes metszésvonalakról (1038). Az ilyen vizsgálati eredmények segíteni fognak a Szív Munkacsoportnak a gyógyszeres beavatkozásoktól a sebészi intervenciókig terjedő teljes repertoárból kiválasztani az egyénileg legoptimálisabb PF-terápiát.

## 16. Az Útmutató szerint követendő és kerülendő eljárások

Ajánlások	Osztály <sup>a</sup>	Szint <sup>b</sup>
<b>A PF diagnosztizálására és szűrésére vonatkozó ajánlások</b>		
A diagnózis felállításához EKG-regisztrátum készítése szükséges.	I	B
65 év fölött javasolt a PF opportunista szűrése a pulzus vizsgálata vagy EKG-ritmuscsík alapján.	I	B
TIA-n vagy iszkémiás stroke-on átesett betegeknek javasolt a PF szűrése egy rövid EKG-felvétel, majd 72 órán keresztül folyamatos EKG-monitorozás segítségével.	I	B
Javasolt rendszeresen ellenőrizni a pitvari magas frekvenciájú epizódok (AHRE) előfordulását a pacemaker vagy ICD-k memóriájából. Az AHRE-kkal észlelt betegeknek további EKG-monitorozás szükséges a PF dokumentálására a PF-terápia megkezdése előtt.	I	B
<b>A PF általános ellátására vonatkozó ajánlások</b>		
A PF ellátásának minden fázisában javasolt személyre szabott betegdukációt végezni, amelynek segítségével a beteg képes lesz hatékonyabban észlelni a PF-epizódok jelentkezését, emellett növeljük vele az ellátás sikerességét.	I	C
Minden PF-betegnél javasolt teljes kardiovaszkuláris kivizsgálást végezni (részletes anamnézis, alapos klinikai vizsgálat, a társult kórállapotok felmérése).	I	C
A PF-hez társuló tünetek kvantifikálására a klinikai gyakorlatban, illetve kutatási célból egyaránt a módosított EHRA tüneti skála alkalmazása javasolt.	I	C
Minden PF-betegnél javasolt transthoracalis echokardiográfiát végezni, amely segíti a kezeléssel kapcsolatos döntések meghozatalát.	I	C
Minden PF-betegnél javasolt meghatározni a vesefunkciót a szérumban kreatinin vagy a kreatinin-clearance alapján, amely alapján kiszűrhető a veseelégtelenség, továbbá segíti a PF kezelésére alkalmazott gyógyszerek helyes dózisének a kiválasztását.	I	A
<b>Stroke-prevencióra vonatkozó ajánlások PF-ben</b>		
A stroke-kockázat felmérésére a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontrendszer alkalmazása javasolt PF-betegeknél.	I	A
Minden 2 vagy annál magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő férfi betegnél orális antikoagulálás bevezetése javasolt a thromboembóliák megelőzése céljából.	I	A
Minden 3 vagy annál magasabb CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc pontszámot elérő nőbetegnél orális antikoagulálás bevezetése javasolt a thromboembóliák megelőzése céljából.	I	A
Amikor egy PF-betegnél orális antikoagulálás kerül bevezetésre és adhatóak a K-vitamin-antagonistáktól eltérő egyéb szerek (apixaban, dabigatran, edoxaban vagy rivaroxaban), akkor a NOAC-okat javasolt előnyben részesíteni a K-vitamin-antagonistákkal szemben.	I	A
K-vitamin-antagonista kezelést (INR 2,0-3,0 vagy magasabb) javasolt bevezetni stroke-prevenció céljából a mérsékelt-súlyos fokú mitralis stenosis vagy mechanikai műbillentyűvel rendelkező PF-betegeknél.	I	B
Nem javasolt a NOAC-ok adása (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) mechanikai műbillentyűvel („B” szintű evidencia) vagy mérsékelt-súlyos fokú mitralis stenosis („C” szintű evidencia) élő betegeknek.	III (káros)	B C
K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknek törekedni kell a minnél magasabb terápiás tartományban töltött idő (TTR) elérésére, ezért szorosan követni kell a beteget.	I	A
Az orális antikoagulánsok és a vérlemezke-gátlók együttes alkalmazása növeli a vérzés-kockázatot, ezért – hacsak nem áll fenn egyéb indikációja a tromboticitaaggregáció-gátlásnak –, PF-betegeknek kerülendő.	III (káros)	B
A PF mellett egyéb stroke-kockázati tényezők hiányában sem nőknél, sem férfiaknál nem javasolt az antikoaguláns vagy a tromboticitaaggregáció-gátló terápia bevezetése stroke-prevenció céljából.	III (káros)	B
PF-betegeknek – a stroke-kockázat mértékétől függetlenül – nem javasolt tromboticitaaggregáció-gátlót adni önmagában stroke-prevenció céljából.	III (káros)	A

folytatása a következő oldalon

Bal pitvari fülcseszárast vagy fülcszeltávolítást követően javasolt folytatni az antikoagulálást a kockázattal rendelkező PF-betegeknél stroke-prevenció céljából.	I	B
Nem javasolt genetikai vizsgálatot végezni a K-vitamin-antagonista terápia bevezetése előtt.	III (káros)	B
PF-betegeknél súlyos akut vérzéses esemény kialakulásakor meg kell szakítani az orális antikoagulálást addig, amíg a kiváltó okot meg nem szüntetjük.	I	C
Terhességben, illetve terhesség tervezése idején javasolt kerülni a NOAC-ok alkalmazását.	III (káros)	C
Pitvari flutterben ugyanazon kockázati profil alapján javasolt bevezetni az antithrombotikus terápiát, mint a PF-ben.	I	B
Típusos pitvari flutterben cavotricuspidalis isthmus ablációt javasolt végezni, amennyiben a gyógyszeres terápia sikertelen, vagy a beteg kérése alapján akár első vonalbeli kezelésként.	I	B
Azoknál a hypertrophiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél, akiknél PF alakul ki, élethosszig tartó orális antikoagulálás javasolt stroke-prevenció céljából.	I	B
PF-betegeknél nem javasolt az iszkémiás stroke után azonnal antikoagulálást indítani heparinnal vagy alacsony molekulatömegű heparinnal.	III (káros)	A
1,7-es vagy afölötti INR-érték esetén (vagy dabigatrannal kezelt betegeknél, ha a parciális trombolasztin idő a normáltartományon kívül esik) nem javasolt a rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral szisztémás trombolízist végezni.	III (káros)	C
TIA vagy stroke után nem javasolt együtt adni az orális antikoagulánsokat és a trombocitaaggregáció-gátlókat.	III (káros)	B
<b>A frekvenciakontrollra vonatkozó ajánlások PF-ben</b>		
Azoknál a PF-betegeknél, akiknél a bal kamrai EF $\geq 40\%$ , frekvenciakontroll céljából béta-blokkolók, digoxin, diltiazem vagy verapamil alkalmazása javasolt.	I	B
Azoknál a PF-betegeknél, akiknél a bal kamrai EF $< 40\%$ , frekvenciakontroll céljából béta-blokkolók és/ vagy digoxin adása javasolt.	I	B
Permanens PF-ben (vagyis amikor nincs tervbevéve a sinusritmus helyreállítása) nem szabad rutinszerűen antiaritmiás szereket adni a betegnek frekvenciakontroll céljából.	III (káros)	A
<b>A ritmuskontrollra vonatkozó ajánlások PF-ben</b>		
A ritmuskontroll-terápia a panaszok enyhítését szolgálja a PF-betegeknél.	I	B
Perzisztens vagy tartósan perzisztens PF-ben szenvedő szimptomás betegeknél a ritmuskontroll-terápia részeként (elektromos vagy farmakológiai) kardioverziót javasolt végezni.	I	B
Azoknál a betegeknél, akiknél nem szerepel iszkémiás vagy strukturális szívbetegség az anamnézisben, az újonnan felismert PF farmakológiai kardioverziója céljából flecainid, propafenon vagy vernakalant alkalmazható.	I	A
Az iszkémiás és/vagy strukturális szívbetegségeknél amiodaron adása javasolt a PF kardioverziója céljából.	I	A
A PF/pitvari flutter kardioverzióját megelőzően legalább 3 hétig javasolt effektív antikoagulálást végezni.	I	B
Korai kardioverzió előtt az antikoagulálás alternatívájaként transoesophagealis echokardiográfia (TOE) végezhető intrakardiális thrombus jelenlétének kizárása céljából.	I	B
Antiaritmiás szert körültekintően kell választani, figyelembe véve a fennálló társbetegségeket, a kardiovaszkuláris kockázatot és a súlyos proaritmiák kockázatát, az extrakardiális toxikus mellékhatásokat, a beteg preferenciáját és a ritmuszavar okozta tüneti terhet.	I	A
A rekurrens szimptomás PF megelőzésére dronedaron, flecainid, propafenon vagy sotalol adása javasolt a normál balkamra-funkcióval rendelkező, patológiás balkamra-hipertrofiában nem szenvedő betegeknél.	I	A
Dronedaron adása javasolt a rekurrens szimptomás PF megelőzésére a szívelégtelenségben nem szenvedő stabil koszorúérbetegeknél.	I	A
Amiodaron adása javasolt a rekurrens szimptomás PF megelőzésére szívelégtelenségben.	I	B
Nem javasolt az antiaritmiás gyógyszerek adása megnyúlt QR-intervallum ( $> 0,5$ sec), szignifikáns sinus-csomó-betegség vagy AV-csomó-diszfunkció esetén olyan betegeknek, akiknek nincsen működő állandó pacemakerük.	III (káros)	C
A tünetekkel járó paroxizmális PF-ben katéterablációt javasolt végezni a tünetek javítása céljából azoknál a betegeknél, akiknél a gyógyszeres antiaritmiás terápia (amiodaron, dronedaron, flecainid, propafenon, sotalol) mellett szimptomás PF-rekurrencia jelentkezik de további ritmuskontroll terápiát szeretnének, illetve megoldható, hogy a beavatkozást egy nagy tapasztalattal rendelkező elektrofiziológus végezze egy kiemelt centrumban.	I	A
Nem javasolt ACE-gátlók vagy ARB-k adása a paroxizmális PF szekunder prevenciója céljából azoknál a betegeknél, akiknél csak enyhe, vagy semmilyen szívbetegség nem áll fenn.	III (káros)	B
PF megelőzése céljából javasolt a rendszeres, mérsékelt intenzitású fizikai aktivitás, az atlétákat azonban tájékoztatni kell arról, hogy az ennél intenzívebb sporttevékenység hosszú távon elősegítheti a PF kialakulását.	I	A

ACE: angiotenzin konvertáló enzim; PF: pitvarfibrilláció; AHRE: magas frekvenciájú pitvari epizódok; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, életkor  $\geq 75$  (kétszeres szorzóval), diabétesz, stroke (kétszeres szorzóval), érbetegség, 65–74 év közötti életkor, nem (női nem); EKG: elektrokardiogram; EHRA: Európai Szívritmus Társaság; ICD: implantálható kardioverter-defibrillátor; INR: nemzetközi normalizált ráta; LV: bal kamrai; LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; LVH: balkamra-hipertrofia; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; OAC: orális antikoagulálás; TIA: transziens iszkémiás attack; TOE: transoesophagealis echokardiográfia; TTR: terápiás tartományban töltött idő; VKA: K-vitamin-antagonista.

<sup>a</sup>Ajánlás osztálya; <sup>b</sup>Az eredmények bizonyító ereje.

## 17. Rövid összefoglaló javaslatok a pitvarfibrilláló betegek ellátásához

Az alábbiakban összegyűjtöttünk 17 egyszerű szabályt, amelyek segítik a PF-betegek diagnosztizálását és ellátását a pitvarfibrilláció ellátásáról szóló 2016. évi ESC/EACTS irányelvek alapján.

1. Végezzünk EKG-alapú szűrést a PF-kockázattal rendelkező betegeknél, főként a stroke-túlélőknél és az időseknel.
2. Dokumentáljuk a PF-t EKG segítségével, mielőtt elkezdjük a kezelést.
3. Minden PF-betegnél végezzünk fizikális vizsgálatot, EKG-t és echokardiográfiás vizsgálatot a háttérben álló kardiovaszkuláris állapotok, mint a magas vérnyomás, a szívelégtelenség, a billentyűbetegség és az egyéb okok felderítése céljából.
4. Részesítsük a beteget személyre szabott tájékoztatásban és oktatásban a pitvarfibrillációval kapcsolatban, hogy aktív részesei lehessenek az ellátásnak.
5. Forszírozzuk az életmódváltást minden arra alkalmas betegnél, és ezzel is növeljük az ellátás sikerét.
6. A PF mellett fennálló kardiovaszkuláris alapbetegségeket kezeljük megfelelően, pl. szignifikáns billentyű-betegségben végezzünk billentyűplasztikát vagy billentyű-cserét, kezeljük a szívelégtelenséget, a magas vérnyomást és az egyéb betegségeket.
7. Minden PF-beteget antikoaguláljunk, kivéve a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score alapján alacsony stroke-kockázattal rendelkező betegeket és azokat, akiknél valóban kontraindikált az antikoaguláns terápia indítása.
8. A pitvari flutterben szenvedő betegeket részesítsük hasonló antikoaguláns kezelésben, mint a PF-betegeket.
9. Minden orális antikoagulálásban részesülő PF-betegnél csökkenteni kell a vérzéskockázatot jelentő tényezőket, pl. kezelni kell a magas vérnyomást, a lehető legrövidebb ideig és a legalacsonyabb dózisban kell adni párhuzamosan a vérlemezkegátló- vagy NSAID-kezelést, kezelni kell az anémiát, megszüntetni a vérvesztéséget okozó tényezőket, stabilan tartani az INR-értéket a K-vitamin-antagonistával kezelt betegeknél, és mérsékelni kell az alkoholfogyasztást.
10. Ellenőrizzük a kamrafrekvenciát, a kamrai frekvencia mérséklésére alkalmazzunk frekvenciacsökkentő szereket.
11. Minden betegnél értékeljük a PF-fel járó tüneteket a módosított EHRA-skála alapján. Ha a PF panaszt okoz a betegnek, a cél a panaszok mérséklése frekvenciakontroll terápiával, antiaritmiás szerek adásával, kardioverzióval, katéteres- vagy sebészi ablációval.
12. Antiaritmiás szert biztonságossági szempontok alapján válasszunk, sikertelenség esetén pedig fontoljuk meg a katéteres vagy a sebészi abláció lehetőségét.
13. Ne végezzünk rutin genetikai vizsgálatot PF-betegeknél, hacsak nem áll fenn valamely öröklött kardiológiai betegségnek a gyanúja.
14. Ne alkalmazzunk vérlemezkegátló-terápiát stroke-prevenció céljából PF-betegeknél.
15. Ne függesszük fel tartósan az orális antikoagulálást a magas stroke-kockázattal rendelkező PF-betegeknél, hacsak nem egy multidiszciplináris team hozza meg ezt a döntést.
16. Ne részesítsük ritmuskontroll-terápiában sem az aszimptomás, sem pedig a tartósan pitvarfibrilláló betegeket.
17. Ne végezzünk kardioverziót vagy katéteres ablációt antikoagulálás nélkül, kivéve, ha azt megelőzően transoesophagealis echokardiográfiával kizártuk a pitvari thrombus jelenlétét.

## 18. Interneten elérhető kiegészítés

Három kiegészítő ábra és két kiegészítő táblázat érhető el a 2016-os ESC PF Útmutatóhoz készült webes felületen keresztül, amely hozzáférhető a European Heart Journal honlapján online formában, valamint az ESC honlapján ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

## 19. Függelék

A gyakorlatra vonatkozó irányelvekért felelős ESC Bizottság (CPG) tagjai: *Jose Luis Zamorano* (elnök) (Spanyolország), *Victor Aboyans* (Franciaország), *Stephan Achenbach* (Németország), *Stefan Agewall* (Norvégia), *Lina Badimon* (Spanyolország), *Gonzalo Barón-Esquivias* (Spanyolország), *Helmut Baumgartner* (Németország), *Jeroen J. Bax* (Hollandia), *Héctor Bueno* (Spanyolország), *Scipione Carerj* (Olaszország), *Veronica Dean* (Franciaország), *Çetin Erol* (Törökország), *Donna Fitzsimons* (Egyesült Királyság), *Oliver Gaemperli* (Svájc), *Paulus Kirchhof* (Egyesült Királyság/Németország), *Philippe Kolh* (Belgium), *Patrizio Lancellotti* (Belgium), *Gregory Y. H. Lip* (Egyesült Királyság), *Petros Nihoyannopoulos* (Egyesült Királyság), *Massimo F. Piepoli* (Olaszország), *Piotr Ponikowski* (Lengyelország), *Marco Roffi* (Svájc), *Adam Torbicki* (Lengyelország), *António Vaz Carneiro* (Portugália), *Stephan Windecker* (Svájc).

Az ESC Nemzeti Kardiológiai Társaságai aktívan résztvettek az ESC és az EACTS együttműködésében elkészült 2016. évi Útmutató a pitvarfibrilláció ellátásához címmel összeállított irányelvek szakmai felülvizsgálatában:

Örményország: Örmény Kardiológusok Társasága, *Hamlet G. Hayrapetyan*; Ausztria: Osztrák Kardiológusok Társasága, *Franz Xaver Roithinger*; Azerbajdzsán: Azerbajdzsáni Kardiológusok Társasága, *Farid Aliyev*; Fehéroroszország: Fehéroroszországi Kardiológusok Tudományos Társasága, *Alexandr Chasnoits*; Belgium: Belga Kardiológusok Társasága, *Georges H. Mairese*; Bosznia-Hercegovina: Bosznia-Hercegovinai Kardiológusok Társasága, *Daniela Loncar Matičević*; Bulgária: Bolgár Kardiológusok Társasága, *Tchavdar Shalghanov*; Horvátország: Horvát Kardiológusok Társasága, *Boško Skorić*; Ciprus: Ciprusi Kardiológusok Társasága, *Loizos Antonides*; Csehország: Cseh Kardiológusok Társasága, *Milos Taborsky*; Dánia: Dán Kardiológusok Társasága, *Steen Pehrson*; Egyiptom: Egyiptomi Kardiológusok Társasága, *Said Khaled*; Észtország: Észt Kardiológusok Társasága, *Priit Kampus*; Finnország: Finn Kardiológusok Társasága, *Antti Hedman*; Macedónia Volt Jugoszláv Köztársaság: Macedón Kardiológusok Társasága, *Lidija Poposka*; Franciaország: Francia Kardiológusok Társasága, *Jean-Yves Le Heuzey*; Grúzia: Grúz Kardiológusok Társasága, *Kakhaber Estadashvili*; Németország: Német

Kardiológusok Társasága, *Dietmar Bänsch*; Magyarország: Magyar Kardiológusok Társasága, *Csanádi Zoltán*; Írország: Ír Kardiológusok Társasága, *David Keane*; Izrael: Izraeli Kardiológusok Társaság, *Roy Beinart*; Olaszország: Olasz Kardiológusok Szövetsége, *Francesco Romeo*; Kazahsztán: Kazahsztáni Kardiológusok Társasága, *Kulzida Koshumbayeva*; Koszovó: Koszovói Kardiológusok Társasága, *Gani Bajraktari*; Kirgizisztán: Kirgíz Kardiológusok Társasága, *Aibek Mirrakhimov*; Lettország: Lett Kardiológusok Társasága, *Oskars Kalejs*; Libanon: Libanoni Kardiológusok Társasága, *Samer Nasr*; Litvánia: Litván Kardiológusok Társasága, *Germanas Marinskis*; Luxemburg: Luxemburgi Kardiológusok Társasága, *Carlo Dimmer*; Málta: Máltai Kardiológusok Társaság, *Mark Sammut*; Moldova: Moldovai Kardiológusok Társasága, *Aurel Grosu*; Marokkó: Marokkói Kardiológusok Társasága, *Salima Abdelali*; Hollandia: *E. W. Hemels*; Norvégia: Norvég Kardiológusok Társasága, *Ole-Gunnar Anfinson*; Lengyelország: Lengyel Kardiológusok Társaság, *Beata Średniawa*; Portugália: Portugál Kardiológusok Társasága, *Pedro Adragao*; Románia: Román Kardiológusok Társasága, *Gheorghe-Andrei Dan*; Oroszországi Föderáció: Orosz Kardiológusok Társasága, *Evgeny N. Mikhaylov*; San Marino: San Marinói Kardiológusok Társasága, *Marco Zavatta*; Szerbia: Szerb Kardiológiai Társaság, *Tatjana Potpara*; Szlovákia: Szlovák Kardiológusok Társasága, *Peter Hlivak*; Szlovénia: Szlovén Kardiológusok Társasága, *Igor Zupan*; Spanyolország: Spanyol Kardiológusok Társasága, *Angel Arenal*; Svédország: Svéd Kardiológusok Társasága, *Frieder Braunschweig*; Svájc: Svájci Kardiológusok Társasága, *Dipen Shah*; Tunézia: Tunéziai Kardiológusok és Kardiovaszkuláris Sebészek Társasága, *Ag Sana Ouali*; Törökország: Török Kardiológusok Társasága, *Mesut Demir*; Ukrajna: Ukrán Kardiológusok Társaság, *Oleg Sychov*; Egyesült Királyság: Britt Kardiovaszkuláris Társaság, *Ed Duncan*.

#### IRODALOM

1. Chugh SS, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–847.
2. Colilla S, et al. 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, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–953.
4. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–1046.
5. Go AS, et al. 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, et al. 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, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213–220.
8. Björck S, et al. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013; 44: 3103–3108.
9. Haim M, et al. 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, et al. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: e143–146.
11. Ball J, et al. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1807–1824.
12. Kannel WB, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N–9N.
13. Nguyen TN, et al. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2412–2420.
14. Oldgren J, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–2486.
19. Schnabel RB, et al. 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, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
21. Stewart S, et al. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364.
22. Andersson T, et al. 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, et al. 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, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
25. Krahn AD, et al. 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, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012; 7: 276–281.
27. Grond M, et al. 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, et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316–321.
29. Knecht S, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125–2132.
30. Ball J, et al. 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, et al. 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, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448.e1–9.
33. von Eisenhart Rothe A, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286–292.
37. Kim MH, et al. 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, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
39. Ruff CT, et al. 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, et al. 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, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160: 760–773.
42. Lip GY, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by

- European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014; 35: 3365–3376.
43. Marijon E, et al. 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, et al. 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, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 107–114.
46. Emdin CA, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016; 532: h7013.
47. Ko D, et al. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 321–332.
48. Andersson T, et al. 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, et al. 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. Panchoy SB, et al. 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, et al. 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, et al. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation specific management study (SA-FETY). *PLoS One* 2013; 8: e65795.
53. Hughes M, et al. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007; 100: 599–607.
54. Roten L, et al. Gender differences in patients referred for atrial fibrillation management to a tertiary center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 622–626.
55. Forleo GB, et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2007; 9: 613–620.
56. Henry L, et al. Are there gender differences in outcomes after the Cox-Maze procedure for atrial fibrillation? *Innovations (Phila)* 2013; 8: 190–198.
57. Michelena HI, et al. Gender in atrial fibrillation: Ten years later. *Gend Med* 2010; 7: 206–217.
58. Fox CS, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–2855.
59. Oyen N, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 917–921.
60. Ellinor PT, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2012; 44: 670–675.
61. Olesen MS, et al. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 297–306.
62. Sinner MF, et al. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 130: 1225–1235.
63. Gudbjartsson DF, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007; 448: 353–357.
64. Lubitz SA, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1200–1210.
65. Lemmens R, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Modulation of conductive elements by Pitx2 and their impact on atrial arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res* 2011; 91: 223–231.
69. Kirchhof P, et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 123–133.
70. Wang J, et al. 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, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 747–753.
72. Parvez B, et al. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm* 2013; 10: 849–855.
73. Benjamin Shoemaker M, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 394–400.
74. Parvez B, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Matrix metallo proteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 655–666.
79. Chimenti C, et al. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 177–183.
80. Nguyen BL, et al. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm* 2009; 6: 454–460.
81. Frustaci A, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180–1184.
82. Venticlef N, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2013; 36: 795–805a.
83. Rocken C, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2091–2097.
84. Schotten U, et al. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 691–698.
85. Allesie MA, et al. 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, et al. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 182–209.
87. Shinagawa K, et al. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* 2002; 105: 2672–2678.
88. Lim HS, et al. 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, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013; 34: 1475–1480.
90. Xu J, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 363–368.
91. Gramley F, et al. 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, et al. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 205–213.
93. Leone O, et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodeling in persistent valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1237–1241.
94. Dobrev D, et al. 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, et al. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999; 85: 428–436.
96. Schotten U, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325.
97. Voigt N, et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 129: 145–156.
98. Voigt N, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 125: 2059–2070.
99. Polontchouk L, et al. 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, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1577–1586.
101. Spach MS, et al. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm* 2004; 1: 500–515.
102. Skaliadis EI, et al. Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2053–2057.
103. Barretto AC, et al. 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, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014; 114: 1500–1515.
106. Christ T, et al. Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:



- 11193–11198.
107. Greiser M, et al. Tachycardia-induced silencing of subcellular Ca<sup>2+</sup> signaling in atrial myocytes. *J Clin Invest* 2014; 124: 4759–4772.
108. Haissaguerre M, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666.
109. Patterson E, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1067–1075.
110. Atienza F, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* 2006; 114: 2434–2442.
111. Mandapati R, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101: 194–199.
112. Sahadevan J, et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004; 110: 3293–3299.
113. Sanders P, et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 965–972.
114. Moe GK, et al. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59–70.
115. Cox JL, et al. 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, et al. 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, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 130: 530–538.
118. Fetsch T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385–1394.
119. Hindricks G, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112: 307–313.
120. Kirchhof P, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2<sup>nd</sup> AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: 2969–2977c.
121. Xiong Q, et al. 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, et al. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 369–382.
123. Friberg L, et al. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–975.
124. Vanassche T, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467–2477.
129. Friberg L, et al. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). *Europace* 2013; 15: 135–140.
130. Davis RC, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012; 14: 1553–1559.
131. Hobbs FD, et al. 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, et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace* 2015; 17: 1023–1029.
133. Levin LA, et al. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2015; 17: 207–214.
134. Lowres N, et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013; 110: 213–222.
135. Engdahl J, et al. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013; 127: 930–937.
136. Kaleschke G, et al. 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, et al. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 1291–1295.
138. Barrett PM, et al. 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, et al. 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, et al. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 28–35.
141. Healey JS, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120–129.
142. Hindricks G, et al. 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, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014; 129: 2094–2099.
144. Boriani G, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/ European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012; 14: 8–27.
150. Kirchhof P, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1012–1019.
151. Sposato LA, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 377–387.
152. Thijs VN, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016; 86: 261–269.
153. Adams HP Jr, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131: 2176–2184.
158. Bun SS, et al. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J* 2015; 36: 2356–2363.
159. Granada J, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2242–2246.
160. Halligan SC, et al. The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med* 2004; 140: 265–268.
161. Jahangir A, et al. 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, et al. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1445–1450.
163. Charitos EI, et al. 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, et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2682–2687.
165. Lee G, et al. Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. *Lancet* 2012; 380: 1509–1519.
166. Wyse DG, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1715–1723.
167. Andrade J, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014; 114: 1453–1468.
168. Chao TF, et al. 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, et al. 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, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart*

- 2013; 99: 1093–1099.
171. Daccarett M, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 801–807.
  179. Peinado R, et al. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 1402–1409.
  180. Steg PG, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012; 98: 195–201.
  181. Gronefeld GC, et al. 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, et al. 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, et al. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1697–1702.
  185. Jones DG, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–2817.
  193. Dorian P, et al. 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, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16: 6–14.
  195. Lip GY, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Occurrence of poor sleep quality in atrial fibrillation patients according to the EHRA score. *Acta Cardiol* 2014; 69: 291–296.
  199. Wynn GJ, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–2461.
  206. Selmer C, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.
  207. Kim EJ, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study). *Am Heart J* 2014; 167: 123–126.
  208. Vermond RA, et al. 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, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21: 1012–1016.
  210. Gami AS, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565–571.
  211. Baber U, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 26–32.
  212. Chamberlain AM, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1160–1166.
  213. Larsson SC, et al. 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, et al. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1572–1577.
  215. Guha K, et al. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9: 123–127.
  216. Braunschweig F, et al. What are the costs of heart failure? *Europace* 2011; 13: ii13–17.
  217. Wodchis WP, et al. A review of the cost of atrial fibrillation. *Value Health* 2012; 15: 240–248.
  218. Kotecha D, et al. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015; 36: 3250–3257.
  219. Olsson LG, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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*; doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Published online ahead of print 20 May 2016.
  223. Lip GY, et al. 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, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
  225. Ziff OJ, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451.
  226. Anselmino M, et al. 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, et al. 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, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1778–1785.
  229. Gupta S, et al. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol* 2014; 172: 40–46.
  230. Kusunose K, et al. 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, et al. Will simultaneous measurement of E/e' index facilitate

- tate 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, et al. A simple Doppler echocardiography method to evaluate pulmonary capillary wedge pressure in patients with atrial fibrillation. *Echocardiography* 2008; 25: 57–63.
- 233.** Sohn DW, et al. 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, et al. 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, et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1668–1682.
- 236.** Schneider MP, et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2299–2307.
- 237.** Healey JS, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–1617.
- 241.** Goette A, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 43–51.
- 242.** Active I Investigators, Yusuf S, et al. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 928–938.
- 243.** Swedberg K, et al. 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, et al. 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, et al. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014; 35: 1205–1214.
- 246.** Wachtell K, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217–222.
- 251.** Tveit A, et al. 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, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236–241.
- 253.** Vahanian A, et al. 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, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438–2488.
- 255.** Nieuwlaet R, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005; 26: 1866–1872.
- 260.** Lim E, et al. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001; 104: 159–63.
- 261.** Maan A, et al. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015; 115: 220–226.
- 262.** Barbash IM, et al. 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, et al. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988; 19: 937–941.
- 264.** Messika-Zeitoun D, et al. 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, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4093–4097.
- 266.** Edner M, et al. 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, et al. 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, et al. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Echocardiography* 2009; 26: 885–889.
- 269.** Zhou X, et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. *Circ J* 2002; 66: 913–916.
- 270.** Ring L, et al. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 500–508.
- 271.** Vahanian A, et al. 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, et al. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace* 2014; 16: 1720–1725.
- 273.** Blackshear JL, et al. 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, et al. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014; 35: 3328–3335.
- 276.** Goldstone AB, et al. 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, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1421–1428.
- 278.** Du X, et al. 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, et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 88–92.
- 280.** Olson TM, et al. Human K(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch* 2010; 460: 295–306.
- 281.** Chung MK, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2886–2891.
- 282.** Donath MY, et al. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98–107.
- 283.** Ziolo MT, et al. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 223–225.
- 284.** Fatemi O, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006; 27: 96–106.
- 290.** Wanahita N, et al. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis.

- sis. *Am Heart J* 2008; 155: 310–315.
291. Wang TJ, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471–2477.
292. Overvad TF, et al. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013; 126: 640.e649–617.
293. Karason K, et al. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1242–1247.
294. Russo C, et al. 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, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131–2135.
296. Pathak RK, et al. 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, et al. 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, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation* 2008; 117: 2583–2590.
299. Jongnarangsin K, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 668–672.
300. Guijian L, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014, doi 10.2459/JCM.0000000000000043.
305. Digby GC, et al. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8: 265–272.
306. Lin YK, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095–1105.
314. Bitter T, et al. 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, et al. 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, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013; 29: S71–78.
317. Roldan V, et al. Renal impairment in a „real-life“ cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol* 2013; 111: 1159–1164.
318. Connolly SJ, et al. 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, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
320. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
321. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104.
322. Page K, et al. A systematic approach to chronic heart failure care: a consensus statement. *Med J Aust* 2014; 201: 146–150.
323. Stock S, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Organizing care for patients with chronic illness. *Millbank Q* 1996; 74: 511–544.
327. Nieuwlaat R, et al. 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, et al. Integrated care for chronic conditions: the contribution of the ICC Framework. *Health Policy* 2012; 105: 55–64.
329. Kirchhof P, et al. 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, et al. 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, et al. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 1128–1135.
332. Stewart S, et al. 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, et al. A multidisciplinary atrial fibrillation clinic. *Curr Cardiol Rev* 2013; 9: 55–62.
334. Conti A, et al. 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, et al. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002950.
336. Peterson ED, et al. 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, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2015; 17: 1747–1769.
338. Hendriks JM, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006–3010.
343. Patton KK, et al. 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, et al. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 2041–2044.
345. Mahnkopf C, et al. [Relevance of magnetic resonance imaging for catheter ablation of atrial fibrillation]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2014; 25: 252–257.
346. Haemers P, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 495–504.
- 353.** Hart RG, et al. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 147: 590–592.
- 354.** Connolly SJ, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
- 355.** Frankel DS, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 624–631.
- 359.** Zalesak M, et al. 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, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012; 125: 773–778.
- 361.** Man-Son-Hing M, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 635–642.
- 373.** Lip GY, et al. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1385–1394.
- 374.** Fauchier L, et al. 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, et al. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2016; 47: 1364–1367.
- 376.** Friberg L, et al. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 225–232.
- 377.** Lip GY, et al. Non-valvular atrial fibrillation patients with none or one additional risk factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. A comprehensive net clinical benefit analysis for warfarin, aspirin, or no therapy. *Thromb Haemost* 2015; 114: 826–834.
- 378.** Mikkelsen AP, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
- 385.** Fang MC, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460–1467.
- 391.** Van Staa TP, et al. 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, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS<sub>2</sub> or CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2199–2204.
- 393.** Wallentin L, et al. 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, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 1886–1892.
- 395.** Sjogren V, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost* 2015; 113: 1370–1377.
- 396.** Graham DJ, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–1214.
- 401.** Olesen JB, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–962.
407. Camm AJ, et al. 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, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–983.
409. Piccini JP, et al. 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, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 625–635.
411. Albertsen IE, et al. 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, et al. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2599–2604.
413. Friberg L, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thrombo-prophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1339–1348.
419. Wizemann V, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77: 1098–1106.
420. Chan KE, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2223–2233.
421. Winkelmayr WC, et al. 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, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129: 1196–1203.
423. Bonde AN, et al. 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, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972–979.
425. Hijazi Z, et al. 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, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–2394.
427. Hohnloser SH, et al. 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, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemostasis* 2011; 106: 739–749.
430. Sjalander S, et al. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014; 16: 631–638.
431. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–1912.
432. Connolly SJ, et al. 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, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–2078.
434. vanWalraven C, et al. 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, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1557–1566.
437. Rowe JC, et al. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; 52: 741–749.
438. Wilson JK, et al. The natural history of mitral stenosis. *Can Med Assoc J* 1954; 71: 323–331.
439. Cannegieter SC, et al. Warfarin and aspirin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1994; 330: 507–508; author reply 508–509.
440. Chiang CW, et al. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 885–889.
441. Wan Y, et al. 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, et al. 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, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemostasis* 2011; 106: 968–977.
444. De Caterina R, et al. 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 Haemostasis* 2013; 110: 1087–1107.
445. Dans AL, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014; 16: 1397–1416.
449. Holmes DR Jr, et al. 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, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534–542.
451. Reddy VY, et al. 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, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1988–1998.
453. Holmes DR Jr, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015; 17: 642–646.
458. Price MJ, et al. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 565–572.
459. Boersma LV, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J*; doi: 10.1093/eurheartj/ehv730. Published online ahead of print 27 January 2016.
460. Kuramatsu JB, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–836.
461. Budera P, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013; 29: 1443–1447.
465. Aryana A, et al. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1431–1437.
466. Gillinov AM, et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015; 372: 1399–1409.
467. Whitlock R, et al. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 45–54.
468. Boersma LV, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation* 2012; 125: 23–30.
469. Grau AJ, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–2566.
470. Giles MF, et al. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1063–1072.
471. Emberson J, et al. 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, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 1019–1028.
473. Hankey GJ, et al. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9: 627–632.
474. Xian Y, et al. 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, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520.
476. Badhiwala JH, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA* 2015; 314: 1832–1843.
477. Paciaroni M, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423–430.
478. Heidbuchel H, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 3298–3304.
483. Paciaroni M, et al. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2014; 111: 14–18.
484. Nielsen PB, et al. 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, et al. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2012: 519–546.
486. Flaker GC, et al. 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, et al. 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, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013; 15: 787–797.
489. Mancia G, et al. 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, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
491. Goodman SG, et al. 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, et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1585.
493. Abraham NS, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
494. Björck F, et al. Outcomes in a arfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiology* 2016; 1: 172–180.
495. Jacobs LG, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753–764.
500. Schwarz UI, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999–1008.
501. Tang T, et al. Genotype-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20: 387–394.
502. Douketis JD, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833.
503. Cuker A, et al. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1128–1139.
504. Niessner A, et al. Reversal strategies for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management—a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*; doi: 10.1093/eurheartj/ehv676. Published online ahead of print 24 December 2015.
505. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1132–1139.
506. Parry-Jones AR, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015; 78: 54–62.
507. Goldstein JN, et al. 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, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–2424.
509. Crowther M, et al. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1736–1745.
510. Staerk L, et al. 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, et al. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 185–196.
512. Sharma M, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10<sup>th</sup> Anniversary Overview.

- Thromb Haemost 2014; 112: 1080–1087.
519. Oldgren J, et al. 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, et al. 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, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.
522. Saraffo N, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *In: J Fam Practice* 2000; 49: 47–59.
529. Schreck DM, et al. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 135–140.
530. Siu CW, et al. 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, et al. 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, et al. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus betablockers 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, et al. 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. Clemon HF, et al. 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, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001; 29: 1149–1153.
538. Hou ZY, et al. 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, et al. 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. Ullmoen SR, et al. 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. Ullmoen SR, et al. 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, et al. 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, et al. Gheorghiadu M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114: 397–403.
546. Ziff OJ, et al. Digoxin: The good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine*; doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011. Published online ahead of print 30 March 2016.
547. Turakhia MP, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 660–668.
548. Hallberg P, et al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 959–971.
549. Whitbeck MG, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1481–1488.
550. Gheorghiadu M, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 1489–1497.
551. Flory JH, et al. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012; 2: e000888.
552. Andrey JL, et al. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 1250–1258.
553. Allen LA, et al. Digoxin Use and Subsequent Outcomes Among Patients in a Contemporary Atrial Fibrillation Cohort. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2691–2698.
554. Khand AU, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 1–6.
558. Tsuneda T, et al. 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, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363–1373.
561. Groenveld HF, et al. 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, et al. 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, et al. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89: 1035–1038.
564. Lim KT, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007; 9: 498–505.
565. Geelen P, et al. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 343–348.
566. Wang RX, et al. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 696–701.
567. Chatterjee NA, et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 68–76.
568. Bradley DJ, et al. 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, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138–1144.
570. Ozcan C, et al. 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, et al. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15: 330.
572. Hoppe U, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006; 114: 18–25.
573. Brignole M, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1543–1550.
- 577.** Koh KK, et al. 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, et al. 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, et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 258–262.
- 580.** Lafuente-Lafuente C, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD005049.
- 581.** Roy D, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–920.
- 582.** Roy D, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–2677.
- 583.** Singh BN, et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–999.
- 584.** Kirchhof P, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment for cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012; 380: 238–246.
- 585.** Cosedis Nielsen J, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587–1595.
- 586.** Wilber DJ, et al. 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, et al. 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, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–678.
- 589.** Wyse DG, et al. 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, et al. 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, et al. Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126: 476–486.
- 592.** Kong MH, et al. 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, et al. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med* 2014; 19: 222–223.
- 594.** ClinicalTrials.gov. Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508> (5 May 2016).
- 595.** Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 87: 121–128.
- 596.** Chevalier P, et al. 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, et al. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 777–785.
- 598.** Khan IA, et al. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 89: 239–248.
- 599.** Thomas SP, et al. 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, et al. 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, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
- 602.** Roy D, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518–1525.
- 603.** Kowey PR, et al. 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, et al. 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, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 167–179.
- 606.** Falk RH, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. *Emerg Med J* 2011; 28: 932–937.
- 611.** Bellone A, et al. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. *Emerg Med J* 2012; 29: 188–191.
- 612.** Crijns HJ, et al. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014; 172: 588–594.
- 613.** Lip GY, et al. 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, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004; 25: 1318–1324.
- 615.** Stambler BS, et al. 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, et al. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2013; 166: 147–151.
- 617.** Savelieva I, et al. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace* 2014; 16: 162–173.
- 618.** Simon A, et al. 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, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1450–1454.
- 620.** Alboni P, et al. 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, et al. 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, et al. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. *Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. Am J Cardiol* 1997; 79: 418–423.
- 624.** Hughes C, et al. Oral propafenone for rapid conversion of recent onset atrial fibrillation – A review. *Can J Cardiol* 1997; 13: 839–842.
- 625.** Zhang N, et al. 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, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282–1287.
- 627.** Kirchhof P, et al. Anterior-posterior versus anteriorlateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1275–1279.
- 628.** Kirchhof P, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005; 26: 1292–1297.
- 629.** Furniss SS, et al. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015; 101: 1526–1530.
- 630.** Alp N, et al. Randomised comparison of antero-lateral versus antero-posterior paddle positions for DC cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000; 75: 211–216.
- 631.** Singh SN, et al. 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, et al. 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, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849–1854.
- 634.** Mussigbrodt A, et al. Vernakalant facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace* 2016; 18: 51–56.
- 635.** Bianconi L, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled stu-

- dy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 700–706.
636. Nergårdh AK, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 810–814.
640. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997; 18: 649–654.
641. Atarashi H, et al. 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, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1187–1192.
643. Hansen ML, et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015; 17: 18–23.
644. Schadlich PK, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014; 312: 647–649.
648. Klein AL, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411–1420.
649. Cappato R, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–3355.
650. Darkner S, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral Amiodarone after Catheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014; 35: 3356–3364.
651. Singh SN, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77–82.
652. Kirchhof P, et al. 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, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. 2007. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1250–1259.
654. Wolkove N, et al. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2009; 16: 43–48.
655. Ahmed S, et al. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1784–1792.
656. Davy JM, et al. Dronedronarone 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, et al. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–2687.
658. Connolly SJ, et al. Dronedronarone in high risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268–2276.
659. Tschuppert Y, et al. Effect of dronedronarone 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, et al. Mixed treatment comparison of dronedronarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 329–345.
662. Sherrid MV, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1251–1258.
663. Sirak TE, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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. Shmiss Y, et al. Dofetilide is safe and effective in preventing atrial fibrillation recurrences in patients accepted for catheter ablation. *Europace* 2009; 11: 1448–1455.
668. Haverkamp W, et al. 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. Käab S, et al. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a casecontrol pilot study using iv. sotalol. *Eur Heart J* 2003; 24: 649–657.
670. Fabritz L, et al. 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, et al. Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 396–401.
672. Patten M, et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias – results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1395–1404.
673. Burashnikov A, et al. Atrialselective 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, et al. Human electrophysiological and pharmacological properties of XEN-D0101: a novel atrial-selective Kv1.5/IKur inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61: 408–415.
675. Loose S, et al. 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, et al. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1300–1308.
677. McCormack JG, et al. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996; 93: 135–142.
678. Scirica BM, et al. 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, et al. The HARMONY Trial: Combined Ranolazine and Dronedronarone 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, Pagourelas ED, Zografos T, Gelleris 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, et al. 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, et al. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 973–979.
684. De Ferrari GM, et al. 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, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100: 1506–1510.
686. Okin PM, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: Cd008493.
690. Kuhn EW, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011; 13: 174–181.
695. Kowey PR, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Sedation for cardioversion in the emergency department: analysis of effectiveness in four protocols. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 767–772.
703. del Arco C, et al. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 424–430.
704. Scheuermeyer FX, et al. Emergency department management and 1-year outcomes of patients with atrial flutter. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 564–571.e2.
705. Goldner BG, et al. 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, et al. 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, et al. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European medicines agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1872–1878.
708. Cappato R, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–3355.
709. Nagarakanti R, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
710. Steinberg JS, et al. Analysis of causespecific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1973–1980.
711. Andersen HR, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210–1216.
712. Connolly SJ, et al. 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, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349–361.
714. Schmieder RE, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403–411.
715. Calkins H, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528–606.
716. Kuck KH, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003337.
717. Mont L, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640.
724. Oral H, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934–941.
725. Stabile G, et al. 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, et al. 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, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32–38.
728. Ganesan AN, et al. 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, et al. 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, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J* 2012; 164: 1–6.e6.
731. Nery PB, et al. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence. *JACC Clin Electrophysiol*; doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.003. Published online ahead of print April 2016.
732. Luik A, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation* 2015; 132: 1311–1319.
733. Schmidt M, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1–7.
734. Kuck KH, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235–2245.
735. Verma A, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372: 1812–1822.
736. Dong JZ, et al. 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, et al. 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, et al. Is There Still a Role for Complex Fractionated Atrial Electrogram Ablation in Addition to Pulmonary Vein Isolation in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation? Meta-Analysis of 1415 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1017–1029.
739. Mohanty S, et al. Impact of Rotor Ablation in Non-Paroxysmal AF Patients: Results from a Randomized Trial (OASIS). *J Am Coll Cardiol*; doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.015. Published online ahead of print 6 May 2016.
740. Rolf S, et al. 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, et al. Prevalence and types of pitfall in the assessment of mitral isthmus linear conduction block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 957–967.
742. Macle L, et al. Adenosine-guided pulmonary vein isolation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: an international, multicentre, randomized superiority trial. *Lancet* 2015; 386: 672–679.
743. Kobori A, et al. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconnection by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 3276–3287.
744. Berntsen RF, et al. Focal impulse and rotor modulation as a stand-alone procedure for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. A within patient controlled study with implanted cardiac monitoring. *Heart Rhythm* 2016; doi:

10.1016/j.hrthm.2016.04.016.

- 745.** Lee G, et al. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 163–168.
- 746.** Wynn GJ, et al. 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, et al. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation* 2014; 129: 704–710.
- 748.** Dagres N, et al. 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, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 455–463.
- 750.** Gupta A, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 1082–1088.
- 751.** Cappato R, et al. Delayed cardiac tamponade after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a worldwide report. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2696–2697.
- 752.** Haeusler KG, et al. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 265–270.
- 753.** Kosiuk J, et al. 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, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 961–968.
- 755.** Hsu LF, et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: S106–109.
- 756.** Michowitz Y, et al. 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, et al. 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, et al. Procedural complications, rehospitalizations and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 143–149.
- 759.** Straube F, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16: 1137–1144.
- 765.** Stepanyan G, et al. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 40: 33–38.
- 766.** Aryal MR, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J* 2015; 36: 307–314a.
- 772.** Themistoclakis S, et al. 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, et al. 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, et al. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11: 2239–2246.
- 775.** Reynolds MR, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011; 97: 740–747.
- 780.** Dagres N, et al. 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.** Piorowski C, et al. 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, et al. 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, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991; 266: 1976–1980.
- 784.** Cox JL, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569–583.
- 785.** Stulak JM, et al. 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, et al. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 741–748.
- 787.** Lin Z, et al. 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, et al. Where does atrial fibrillation surgery fail? Implications for increasing effectiveness of ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 860–867.
- 789.** Abreu Filho CA, et al. 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, et al. 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, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 769–775.
- 792.** Deneke T, et al. 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, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery for continuous atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2323–2329.
- 794.** Schuetz A, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 170–180.
- 799.** Gammie JS, et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg*

- 2008; 85: 909–914.
- 800.** Chen MC, et al. 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, et al. 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, et al. Predictors of sinus rhythm after radiofrequency maze and mitral valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; 16: 292–297.
- 803.** Gillinov AM, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Preliminary results of a limited thoracotomy: new approach to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1289–1295.
- 811.** Castella M, et al. Thoracoscopic pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation and failed percutaneous ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 633–638.
- 812.** Krul SP, et al. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and perioperative 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, et al. 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, et al. 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, et al. Thoracoscopic surgical ablation versus catheter ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 1044–1051.
- 816.** Hu QM, et al. 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, et al. 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, et al. Minimally invasive surgical versus catheter ablation for the long-lasting persistent atrial fibrillation. *PLoS One* 2011; 6: e22122.
- 819.** Wang JG, et al. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 213–220.
- 820.** Sirak JH, et al. Interim results of the 5-box thoracoscopic maze procedure. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1880–1884.
- 821.** Kasirajan V, et al. Minimally invasive surgery using bipolar radiofrequency energy is effective treatment for refractory atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1456–1461.
- 822.** Weimar T, et al. 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, et al. 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, et al. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 401–407.
- 825.** Pison L, et al. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 54–61.
- 826.** De Maat GE, et al. 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, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015; 101: 1446–1455.
- 828.** Stulak JM, et al. 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, et al. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 403–411.
- 830.** Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia or pauses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 784–789.
- 831.** Ad N, et al. Current role for surgery in treatment of lone atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24: 42–50.
- 832.** Weimar T, et al. 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, et al. 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, et al. Catheter ablation of inducible atrial flutter, in combination with atrial pacing and antiarrhythmic drugs („hybrid therapy”) improves rhythm control in patients with refractory atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6: 165–172.
- 835.** Tai CT, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Failure of hybrid therapy for the prevention of long-term recurrence of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2014; 176: 74–79.
- 839.** Saksena S, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5: 704–709.
- 847.** Kirchhof P, et al. 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, et al. 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, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929–2934.
- 850.** Schwartz PJ, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
- 851.** Eckardt L, et al. Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 680–685.
- 852.** Kaufman ES. Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2009; 6: S51–55.
- 853.** Antzelevitch C, et al. 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, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007; 116: 2260–2268.
- 855.** Watanabe H, et al. 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, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30–35.
- 857.** Gaita F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965–970.
- 858.** Giustetto C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2440–2447.

859. Bhuiyan ZA, et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation* 2007; 116: 1569–1576.
860. Napolitano C, et al. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 4: 675–678.
861. Mohamed U, et al. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 791–797.
862. Lee CH, et al. Clinical characteristics and outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan—a tertiary center experience. *Clin Cardiol* 2007; 30: 177–182.
863. Losi MA, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 895–900.
864. Maron BJ, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301–307.
865. Gollob MH, et al. 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, et al. 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, et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1945–1948.
868. Chu AF, et al. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010; 106: 720–722.
869. Blomstrom-Lundqvist C, et al. 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, et al. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 32–37.
871. Kibos A, et al. Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2007; 56: 237–240.
872. Pappone C, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1706–1716.
876. Simonian SM, et al. 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, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100: 465–472.
878. Olivetto I, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517–2524.
879. Cecchi F, et al. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected nonreferral based patient population. *Heart* 1998; 79: 331–336.
880. Bunch TJ, et al. 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, et al. 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, et al. Usefulness and safety of transcatheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1575–1581.
883. Kilicaslan F, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006; 3: 275–280.
884. McCready JW, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 355–361.
885. Ritchie MD, et al. 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, et al. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1017–1025.
887. Giustetto C, et al. 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, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008; 117: 1927–1935.
889. Olson TM, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 447–454.
890. Ellinor PT, et al. Mutations in the long QT gene, KCNQ1, are an uncommon cause of atrial fibrillation. *Heart* 2004; 90: 1487–1488.
891. Priori SG, et al. 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, et al. 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, et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76: 492–494.
894. Bromberg BI, et al. 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, et al. 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, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 83–99.
897. Robinson K, et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1279–1285.
898. Mozaffarian D, et al. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008; 118: 800–807.
899. Elosua R, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol* 2006; 108: 332–337.
900. Mont L, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 477–482.
901. Abdulla J, et al. 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, et al. 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, et al. Atrial remodeling, autonomic tone, and lifetime training hours in nonelite athletes. *Am J Cardiol* 2011; 108: 580–585.
904. Guasch E, et al. 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, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013; 34: 3624–3631.
906. Karjalainen J, et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998; 316: 1784–1785.
907. Biffi A, et al. 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, et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010; 12: 30–36.
909. Koopman P, et al. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 1386–1393.
910. Heidebuchel H, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002863.
916. Mitani GM, et al. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 253–291.
917. Gowda RM, et al. 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, et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–130.
920. Jaeggi ET, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supra-

- ventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011; 124: 1747–1754.
- 921.** Tromp CHN, et al. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J* 2011; 19: 134–136.
- 922.** Ghosh N, et al. 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, et al. American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S–736S.
- 924.** Ahlsson AJ, et al. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1332–1337.
- 925.** Arsenault KA, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: Cd003611.
- 926.** Mathew JP, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 1720–1729.
- 927.** Steinberg BA, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1744–1753.
- 935.** Cook RC, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Effect of dietary fish oil on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2011; 108: 851–856.
- 939.** Heidarsdottir R, et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010; 12: 356–363.
- 940.** Mariani J, et al. 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, et al. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1457–1465.
- 942.** Saravanan P, et al. 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, et al. 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, et al. Fish oil and atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e72913.
- 945.** Zhang B, et al. 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, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1016–1023.
- 947.** Cappabianca G, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 527–533; discussion 533.
- 952.** Saxena A, et al. 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, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014; 312: 616–622.
- 954.** Ahlsson A, et al. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J* 2009; 43: 330–336.
- 955.** Ahlsson A, et al. 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, et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008; 118: 1612–1618.
- 957.** Villareal RP, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 742–748.
- 958.** Phan K, et al. 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, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1370–1376.
- 960.** Anderson E, et al. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med* 2014; 34: 537–561.
- 961.** Hoidal M, et al. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl* 2013; 47: 2–10.
- 962.** Gillinov AM, et al. 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, et al. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012; 154: 270–274.
- 965.** Greason KL, et al. 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, et al. 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, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012; 126: 1944–1954.
- 968.** Jensen AS, et al. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: The who, the when and the how? *Heart* 2014; 101: 424–429.
- 969.** Fujita S, et al. Management of late atrial tachyarrhythmia long after Fontan operation. *J Cardiol* 2009; 53: 410–416.
- 970.** Feltes TF, et al. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1365–1370.
- 971.** Nagao K, et al. [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, et al. Surgical treatment of arrhythmias in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2008; 129: 37–41.
- 973.** Roos-Hesselink JW, et al. 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, et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation after direct suture closure of congenital atrial septal defect. *Circ J* 2007; 71: 1989–1992.
- 975.** Van De Bruene A, et al. The importance of pulmonary artery pressures on late atrial arrhythmia in transcatheter and surgically closed ASD type secundum. *Int J Cardiol* 2011; 152: 192–195.
- 976.** de Salle P, et al. [Rhythm disorders occurring after surgical closure of the interatrial communication]. *Acta Cardiol* 1975; 30: 239–249.
- 977.** Scaglione M, et al. 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, et al. Atrial arrhythmias during chronic follow-up of surgery for complex congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 502–511.
- 979.** Porter CJ, et al. Incidence and management of dysrhythmias after Fontan procedure. *Herz* 1993; 18: 318–327.
- 980.** Gelatt M, et al. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1735–1741.
- 981.** Peters NS, et al. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992; 68: 199–204.
- 982.** Kwak JG, et al. Surgical therapy of arrhythmias in singleventricle patients undergoing Fontan or Fontan conversion. *J Card Surg* 2009; 24: 738–741.

- 983.** Backer CL, et al. Maze procedure in single ventricle patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2008; 11: 44–48.
- 984.** Deal BJ, et al. 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, et al. Mechanism and ablation of arrhythmia following total cavopulmonary connection. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 318–325.
- 987.** Khairy P, et al. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010; 122: 868–875.
- 988.** Kobayashi J, et al. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation* 1998; 98: II399–402.
- 989.** Shim H, et al. 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, et al. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 434–439.
- 991.** Sherwin ED, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Safety and efficacy of ibutilide in cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 86–92.
- 998.** Reisinger J, et al. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 159–165.
- 999.** Pinski SL, et al. 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, et al. Transesophageal overdrive pacing: A simple and versatile tool. *Hosp Chronicles* 2013; 8: 143–145.
- 1001.** Poulidakis E, et al. Transvenous temporary cardiac pacing. *Rhythmos* 2014; 9: 20–27.
- 1002.** Spector P, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009; 104: 671–677.
- 1003.** Schmieder S, et al. 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, et al. Atrial fibrillation after typical atrial flutter ablation: a long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011; 12: 110–115.
- 1005.** Dewland TA, et al. Healthcare utilization and clinical outcomes after catheter ablation of atrial flutter. *PLoS One* 2014; 9: e100509.
- 1006.** Esato M, et al. Color-coded three-dimensional entrainment mapping for analysis and treatment of atrial macroreentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2009; 6: 349–358.
- 1007.** Huo Y, et al. 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 21<sup>st</sup> Century*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
- 1009.** Bodenheimer T, et al. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002; 288: 1775–1779.
- 1010.** Hibbard JH, et al. 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, et al. 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, et al. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: Cd008600.
- 1014.** Clarkesmith DE, et al. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013; 8: e74037.
- 1015.** Smith DE, et al. 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, et al. Warfarin knowledge in patients with atrial fibrillation: implications for safety, efficacy, and education strategies. *Cardiology* 2010; 116: 61–69.
- 1017.** Aliot E, et al. 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, et al. 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, et al. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med* 2003; 26: 1–7.
- 1021.** Stigglebout AM, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. *BMJ* 2012; 344: e256.
- 1022.** Stacey D, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD001431.
- 1023.** Elwyn G, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med* 2012; 27: 1361–1367.
- 1024.** VanWagoner DR, et al. 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, et al. 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, et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace* 2013; 15: 1432–1435.
- 1027.** Tse HF, et al. 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, et al. The progressive nature of atrial fibrillation: a rationale for early restoration and maintenance of sinus rhythm. *Europace* 2006; 8: 943–949.
- 1029.** Liu ZJ, et al. 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, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2179–2184.
- 1031.** Watanabe M, et al. 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, et al. ROCHET 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, et al. Prognostic value of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 10.1093/eurheartj/ehw260.