

Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z migotaniem przedsionków

Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania u chorych z migotaniem przedsionków

Opracowane przy szczególnym udziale EHRA (*European Heart Rhythm Association*)⁺
Zaakceptowane przez EACTS (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*)

Autorzy/członkowie Grupy Roboczej: A. John Camm, przewodniczący (Wielka Brytania)*, Paulus Kirchhof (Niemcy), Gregory Y.H. Lip (Wielka Brytania), Ulrich Schotten (Holandia), Irene Savaliev (Wielka Brytania), Sabine Ernst (Wielka Brytania), Isabelle C. Van Gelder (Holandia), Nawwar Al-Attar (Francja), Gerhard Hindricks (Niemcy), Bernard Prendergast (Wielka Brytania), Hein Heidbuchel (Belgia), Ottavio Alfieri (Włochy), Annalisa Angelini (Włochy), Dan Atar (Norwegia), Paolo Colonna (Włochy), Raffaele De Caterina (Włochy), Johan De Sutter (Belgia), Andreas Goette (Niemcy), Bulent Gorenek (Turcja), Magnus Heldal (Norwegia), Stefan H. Hohnloser (Niemcy), Philippe Kohl (Belgia), Jean-Yves Le Heuzey (Francja), Piotr Ponikowski (Polska), Frans H. Rutten (Holandia)

Komisja ESC ds. Wytycznych Postępowania (CPG): Alec Vahanian, przewodniczący (Francja), Angelo Auricchio (Szwajcaria), Jeroen Bax (Holandia), Claudio Ceconi (Włochy), Veronica Dean (Francja), Gerasimos Filippatos (Grecja), Christian Funck-Brentano (Francja), Richard Hobbs (Wielka Brytania), Peter Kearney (Irlandia), Theresa Mc Donagh (Wielka Brytania), Bogdan A. Popescu (Rumunia), Zeljko Reiner (Chorwacja), Udo Sechtem (Niemcy), Per Anton Sirnes (Norwegia), Michał Tendera (Polska), Panos E. Vardas (Grecja), Petr Vidimsky (Czechy)

Recenzenci: Panos E. Vardas, koordynator recenzentów z ramienia CPG (Grecja), Vazha Agladze (Gruzja), Etienne Aliot (Francja), Tosho Balabansky (Bułgaria), Carina Blomstrom-Lundqvist (Szwecja), Alessandro Capucci (Włochy), Harry Crijns (Holandia), Björn Dahlöf (Szwecja), Thierry Folliguet (Francja), Michael Glikson (Izrael), Marnix Goethals (Belgia), Dietrich C. Gulba (Niemcy), Siew Yen Ho (Wielka Brytania), Robert J.M. Klautz (Holandia), Sedat Kose (Turcja), John McMurray (Wielka Brytania), Pasquale Perrone Filardi (Włochy), Pekka Raatikainen (Finlandia), Maria Jesus Salvador (Hiszpania), Martin J. Schalij (Holandia), Alexander Shpektor (Federacja Rosyjska), João Sousa (Portugalia), Janina Stępińska (Polska), Haso Uuetoa (Estonia), Jose Luis Zamorano (Hiszpania), Igor Zupan (Słowenia)

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

*Adres do korespondencji:

A. John Camm, St. George's University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, UK; tel: +44 20 8725 3414; faks: +44 20 8725 3416; e-mail: jcamm@sgul.ac.uk

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

⁺Inne organizacje członkowskie ESC uczestniczące w tworzeniu niniejszego dokumentu:

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

Grupy Robocze: *Cardiovascular Surgery, Developmental Anatomy and Pathology, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis, Acute Cardiac Care, Valvular Heart Disease*

Rady: *Cardiovascular Imaging, Cardiology Practice, Cardiovascular Primary Care*

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

© *The European Society of Cardiology* 2010. Wszelkie prawa zastrzeżone. Prośby o pozwolenia na publikację i rozpowszechnianie prosimy kierować na adres: journals.permissions@oxfordjournals.org

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Wysocka

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, wytyczne, leczenie przeciwzakrzepowe, utrzymywanie rytmu zatokowego, kontrola częstotliwości rytmu serca, leczenie uzupełniające, izolacja żył płucnych, abłacja lewego przedsionka

Spis treści

Skróty i akronimy	S 489
1. Przedmowa	S 490
2. Wprowadzenie	S 491
2.1. Epidemiologia	S 492
2.1.1. Incydenty sercowo-naczyniowe związane z migotaniem przedsionków (następstwa AF)	S 492
2.1.2. Schorzenia układu sercowo-naczyniowego i inne związane z migotaniem przedsionków	S 493
2.2. Mechanizmy powstawania migotania przedsionków	S 494
2.2.1. Czynniki przedsionkowe	S 494
2.2.2. Mechanizmy elektrofizjologiczne	S 495
2.2.3. Predyspozycje genetyczne	S 495
2.2.4. Powiązania kliniczne	S 495
3. Rozpoznawanie, historia „naturalna” i postępowanie doraźne	S 496
3.1. Definicja	S 496
3.2. Rozpoznawanie	S 496
3.3. Przebieg „naturalny”	S 497
3.4. Techniki elektrokardiograficzne służące do rozpoznawania i monitorowania migotania przedsionków	S 497
3.5. Klasyfikacja migotania przedsionków	S 498
3.6. Wstępne postępowanie	S 498
3.7. Obserwacja kliniczna	S 499
4. Postępowanie	S 500
4.1. Leczenie przeciwzakrzepowe	S 500
4.1.1. Stratyfikacja ryzyka udaru mózgu i ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego	S 502
4.1.2. Leczenie przeciwzakrzepowe	S 503
4.1.2.1. Leczenie przeciwzakrzepowe doustnymi antagonistami witaminy K w porównaniu z grupą kontrolną	S 503
4.1.2.2. Leczenie preparatami przeciwplatekowymi w porównaniu z grupą kontrolną	S 504
4.1.2.3. Leczenie przeciwzakrzepowe antagonistami witaminy K w porównaniu z lekami przeciwplatekowymi	S 505
4.1.2.4. Inne schematy leczenia przeciwzakrzepowego	S 505
4.1.2.5. Preparaty w trakcie badań klinicznych	S 506
4.1.3. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego	S 506
4.1.4. Ryzyko krwawienia	S 506
4.1.5. Optymalna wartość INR	S 508
4.1.6. Sytuacje szczególne	S 509
4.1.6.1. Napadowe migotanie przedsionków	S 509
4.1.6.2. Leczenie przeciwzakrzepowe w okresie okołoperacyjnym	S 509
4.1.6.3. Stabilna choroba wieńcowa ..	S 509
4.1.6.4. Ostre zespoły wieńcowe i/lub przeskórne interwencje wieńcowe	S 509
4.1.6.5. Planowe przeskórne interwencje wieńcowe	S 509
4.1.6.6. Zawał serca bez uniesienia odcinka ST	S 510
4.1.6.7. Ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST leczony pierwotną interwencją wieńcową	S 511
4.1.6.8. Ostry udar mózgu	S 511
4.1.6.9. Trzepotanie przedsionków ..	S 511
4.1.7. Kardiowersja	S 511
4.1.7.1. Kardiowersja na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego	S 516
4.1.8. Niefarmakologiczne metody zapobiegania udarom	S 516
4.2. Strategia utrzymywania rytmu zatokowego lub kontroli częstotliwości rytmu komór	S 516
4.2.1. Doraźne metody przywracania rytmu zatokowego i kontrola częstotliwości rytmu komór	S 516
4.2.1.1. Doraźna kontrola częstotliwości rytmu komór	S 516
4.2.1.2. Kardiowersja farmakologiczna	S 517
4.2.1.3. Umiarawianie AF za pomocą „tabletki w kieszeni”	S 520
4.2.1.4. Kardiowersja elektryczna	S 520
4.3. Postępowanie długoterwale	S 522
4.3.1. Utrzymywanie rytmu zatokowego i kontrola częstotliwości rytmu komór	S 522
4.3.2. Długoterwała kontrola częstotliwości rytmu komór	S 527

4.3.3. Farmakologiczna kontrola częstotliwości rytmu komór	S 528
4.3.4. Ablacja i modyfikacja węzła p-k	S 529
4.3.5. Długotrwałe utrzymywanie rytmu zatokowego	S 530
4.3.5.1. Leki antyarytmiczne utrzymujące rytm zatokowy	S 530
4.3.5.2. Przeszkórna ablacja lewego przedsionka	S 537
4.3.5.3. Ablacja chirurgiczna	S 543
4.4. Leczenie uzupełniające	S 545
4.4.1. Inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensyny	S 545
4.4.2. Antagoniści aldosteronu	S 547
4.4.3. Statyny	S 547
4.4.4. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe ..	S 548
5. Szczególne grupy pacjentów	S 549
5.1. Niewydolność serca	S 549
5.2. Sportowcy	S 550
5.3. Zastawkowe wady serca	S 551
5.4. Ostre zespoły wieńcowe	S 551
5.5. Cukrzyca	S 551
5.6. Osoby w starszym wieku	S 552
5.7. Cięża	S 553
5.8. Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym	S 555
5.9. Nadczynność tarczycy	S 556
5.10. Zespół Wolffa–Parkinsona–White’a	S 557
5.11. Kardiomiopatia przerostowa	S 558
5.12. Choroby płuc	S 559
Piśmiennictwo	S 561

Skróty i akronimy

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny
ACS	ostry zespół wieńcowy
ACTIVE	<i>Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events</i>
ADONIS	<i>American–Australian–African trial with DronedarONE In atrial fibrillation or flutter for the maintenance of Sinus rhythm</i>
AF	migotanie przedsionków
AF-CHF	<i>Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure</i>
AFFIRM	<i>Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management</i>
ANDROMEDA	<i>ANTIarrhythmic trial with DRONedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity DecreAse</i>
AP	droga dodatkowa
APAF	<i>Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation study</i>

ARB	antagoniści receptorów angiotensyny
ARMYDA	<i>Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery</i>
ATHENA	<i>A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalisation or death from any cause in patiENTS with Atrial fibrillation/atrial flutter</i>
ATRIA	<i>AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation</i>
AVERROES	<i>Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES</i>
AVRO	<i>A Phase III prospective, randomized, doubleblind, Active-controlled, multi-centre, superiority study of Vernakalant injection vs. amiodarone in subjects with Recent Onset atrial fibrillation</i>
b.i.d.	dwa razy dziennie
BAFTA	<i>Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged</i>
bpm	uderzenia na minutę
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe
CACAF	<i>Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study</i>
CFAE	złożony frakcjonowany elektrogram przedsionków
CHA ₂ DS ₂ VASc	skala CHA ₂ DS ₂ VASc [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt), choroba naczyń, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską)]
CHADS ₂	skala CHADS ₂ [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek, cukrzyca, udar mózgu (2 pkt)]
CHARISMA	<i>Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance</i>
CHARM	<i>Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity</i>
CI	przedział ufności
CPG	wytyczne praktyki klinicznej
CRT	terapia resynchronizująca
CT	tomografia komputerowa
DAFNE	<i>Dronedarone Atrial Fibrillation study after Electricalcardioversion</i>
DIONYSOS	<i>Randomized Double blind trial to evaluate efficacy and safety of drONedarone (400 mg b.i.d.) versus amiodarone (600 mg q.d. for 28 daYS, then 200 mg qd thereafter) for at least 6 mOnths for the maintenance of Sinus rhythm in patients with atrial fibrillation</i>

EAPCI	<i>European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions</i>	RAAFT	<i>Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial</i>
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>	RACE	<i>RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation</i>
EKG	elektrokardiogram	RACE II	<i>RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	RE-LY	<i>Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate</i>
EURIDIS	EUropean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedaronę for the maintenance of Sinus rhythm	RIKS-HIA	<i>Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions</i>
GISSI-AF	<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Atrial Fibrillation</i>	RR	ryzyko względne
GPI	inhibitor glikoproteiny	SAFE	<i>Screening for AF in the Elderly</i>
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>	SAFE-T	<i>Sotalol, Amiodarone, atrial Fibrillation Efficacy Trial</i>
HAS-BLED	skala HAS-BLED: nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek (1 pkt każda), udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub tendencja do krwawień, niestabilna wartość INR, podeszły wiek (> 54 lat), leki/alkohol (1 pkt każdy)	SCD	nagły zgon sercowy
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>	SPAF	<i>Stroke Prevention in Atrial Fibrillation</i>
HOT CAFE	<i>How to Treat Chronic Atrial Fibrillation</i>	STAD	<i>Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation</i>
HR	współczynnik ryzyka	STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
HT	nadciśnienie tętnicze	STOP-AF	<i>Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation</i>
i.v.	dożylnie	t.i.d. (ter in die)	trzy razy dziennie
INR	znormalizowany wskaźnik międzynarodowy	TEE	echokardiografia przezprzełykowa
IPP	inhibitor pompy protonowej	TIA	przemijający atak niedokrwienny
J-RHYTM	<i>Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation</i>	TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
KE	kardiowersja elektryczna	TRANSCEND	<i>Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease</i>
LA	lewy przedsionek	UFH	heparyna niefrakcjonowana
LAA	uszek lewego przedsionka	VALUE	<i>Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation</i>
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension</i>	VKA	antagonista witaminy K
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa	WASPO	<i>Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF</i>
LoE	poziom wiarygodności danych		
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory		
MRI	rezonans magnetyczny		
NYHA	<i>New York Heart Association</i>		
o.d. (omni day)	codziennie		
OAC	doustny antykoagulant		
OR	iloraz szans		
PAD	miażdżycę tętnic obwodowych		
PCI	interwencja przezskórna		
PIAF	<i>Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation</i>		
p-k	przedsionkowo-komorowy		
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc		
PROTECT-AF	<i>System for Embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation</i>		
PUFA	wielonienasycone kwasy tłuszczowe		
PV	żyła płucna		
PVI	izolacja żyły płucnej		

1. Przedmowa

W niniejszych wytycznych eksperci w danej dziedzinie podsumowują i oceniają aktualnie dostępne dane dotyczące określonego problemu, aby ułatwić lekarzom klinicyzom wybór najlepszej strategii postępowania u konkretnego pacjenta, obciążonego danym schorzeniem, uwzględniając wpływ na rokowanie, podobnie jak współczynnik korzyści i ryzyka związany z określonym sposobem diagnostyki i leczenia. Wytyczne nie zastępują podręczników. Prawne uwarunkowania wytycznych przedyskutowano uprzednio.

W ostatnich latach Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC), podobnie jak wiele innych towarzystw i organizacji, przedstawiło wiele wytycznych dotyczących różnych problemów. Ze względu na istotny wpływ na praktykę kliniczną ustalono kryteria jakości danych w celu ułatwienia ich oceny osobom korzystającym z wytycznych. Zalecenia doty-

częce tworzenia i formułowania wytycznych ESC znajdują się na stronie internetowej Towarzystwa (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Ujmując w skrócie, wybrani eksperci z danej dziedziny dokonują obszernego przeglądu opublikowanych danych dotyczących postępowania i/lub zapobiegania określonemu schorzeniu. Krytycznie ocenia się procedury diagnostyczne i terapeutyczne, w tym również współczynnik ryzyka i korzyści. Jeśli istnieją odpowiednie dane, ocenia się przewidywany wpływ danego sposobu postępowania na stan zdrowia większych populacji. Poziom jakości dowodów oraz siłę zaleceń dotyczących konkretnego sposobu postępowania stopniuje się według wcześniej opracowanych skali, tak jak przedstawiono to w tabelach 1 i 2.

Ekspertki uczestniczący w opracowywaniu wytycznych są zobowiązani do przedstawienia wszelkich związków, które mogą być odebrane jako rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów. Powyższe deklaracje konfliktu interesów są gromadzone w centralnym biurze ESC. Jakikolwiek konflikt interesów, który powstaje w określonym czasie, musi być odnotowany przez ESC. Grupa Robocza zajmująca się danym problemem otrzymuje wsparcie finansowe ze strony ESC i pracuje

bez jakiegokolwiek zaangażowania firm farmaceutycznych, dostarczających sprzęt medyczny czy narzędzia chirurgiczne.

Komitet ESC do spraw Praktycznych Zaleceń (CPG) nadzoruje i koordynuje przygotowanie nowych wytycznych przez Grupy Robocze, grupy ekspertów czy konsensusy panelowe. Ponadto Komitet odpowiada za procesy zaakceptowania wypracowanych wytycznych lub stanowisk. Gdy określony dokument zostanie przygotowany i zaakceptowany przez wszystkich ekspertów wchodzących w skład Grupy Roboczej, przedstawia się go do oceny zewnętrznym recenzentom. Dokument jest oceniany i ostatecznie zaakceptowany przez CPG, a następnie publikowany.

Po opublikowaniu zasadniczą kwestią pozostaje rozpowszechnienie wytycznych. W tym celu użyteczne są kieszonkowe oraz elektroniczne wersje rekomendacji. Jak wykazano, czasami osoby, do których skierowane są wytyczne, nie wiedzą o ich istnieniu lub po prostu nie stosują ich w swojej praktyce. Dlatego też wprowadzanie w życie nowych wytycznych stanowi ważną składową rozpowszechniana wiedzy. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne organizuje w Europie konferencje z udziałem członków towarzystw kardiologicznych z różnych krajów oraz autorytetów w danych dziedzinach. Spotkania, których celem jest wprowadzanie do praktyki klinicznej nowych zaleceń po ich zaakceptowaniu oraz przetłumaczeniu na języki narodowe, organizują towarzystwa kardiologiczne poszczególnych krajów będące członkami ESC. Należy podkreślić konieczność programowego wprowadzania do praktyki klinicznej nowych wytycznych, ponieważ wykazano, że może to korzystnie wpływać na rokowanie u pacjentów obciążonych danym schorzeniem.

Celem powstawania wytycznych jest nie tylko podsumowanie najnowszych wyników badań, ale również tworzenie narzędzi edukacji oraz programów wprowadzania zaleceń do praktyki klinicznej. Dlatego też pętla składająca się z wyników badań klinicznych, utworzonych na ich podstawie wytycznych oraz wykorzystania ich w praktyce klinicznej może się zamykać jedynie wówczas, gdy istnieją programy badawcze i rejestry weryfikujące przestrzeganie w codziennej praktyce postępowania zalecanego w rekomendacjach. Tego typu badania i rejestry umożliwiają również ocenę wpływu wprowadzenia do praktyki klinicznej określonych wytycznych na rokowanie u pacjentów. Celem wytycznych i zaleceń jest pomoc lekarzom klinicyzom w ich codziennej praktyce, jednak to lekarz prowadzący dokonuje ostatecznej oceny celowości danego sposobu postępowania w odniesieniu do konkretnego pacjenta.

Tabela 1. Klasyfikacja zaleceń

Klasa zalecenia	Definicja
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia
Klasa II	Dane naukowe i/lub opinie dotyczące przydatności/skuteczności określonego postępowania nie są zgodne
Klasa IIa	Większość danych naukowych/opinii potwierdza korzyści/skuteczność określonego postępowania
Klasa IIb	Użyteczność/skuteczność określonego postępowania jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe/opinie
Klasa III	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych

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

2. Wprowadzenie

Migotanie przedsionków (AF), występujące u 1–2% populacji ogólnej, stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca. Ponad 6 milionów Europejczyków cierpi z powodu AF, a częstość występowania tego typu zaburzeń rytmu w ciągu ostatnich 50 lat podwoiła się wskutek starzenia się populacji. Od ostatnio opublikowanych wytycznych do-

tyczących AF minęły 4 lata, stąd też potrzeba stworzenia uaktualnionej wersji zaleceń.

Migotanie przedsionków 5-krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu, a co 5. udar można przypisać tej arytmii. Urazy niedokrwienne związane z AF często kończą się zgonem, a pacjenci, którzy je przeżywają, doznają większego stopnia niepełnosprawności i są bardziej narażeni na powtórny udar mózgu niż chorzy po udarach z innej przyczyny. W wyniku tego ryzyko zgonu spowodowanego udarem mózgu związanym z AF jest 2-krotnie wyższe, a koszty opieki nad chorym — 1,5-krotnie większe. Na ostateczny kształt niniejszych wytycznych wpłynęło wiele badań dotyczących zapobiegania udarom mózgu.

U większości pacjentów można zauważyć nieuchronną progresję AF do postaci przetrwałej lub utrwalonej, co się wiąże z postępem choroby leżącej u podłoża arytmii. W ostatnich badaniach lepiej poznano dynamiczny rozwój AF — od stadium przedklinicznego w postaci „zagrożających zaburzeń rytmu serca” aż do stadium końcowego w postaci nieodwracalnej, schyłkowej arytmii związanej z poważnymi obciążającymi incydentami sercowo-naczyniowymi. W celu spowolnienia lub zatrzymania postępu samych zaburzeń rytmu serca, jak i leżącej u podłoża arytmii choroby sercowo-naczyniowej ostatnio stosuje się leczenie nazywane terapią uzupełniającą. Tego rodzaju postępowanie przynosi powodzenie w ograniczonym stopniu, co uwzględniono w niniejszych wytycznych.

Powodem frustracji klinicyści może być fakt, że w wielu badaniach klinicznych wykazano, iż utrzymywanie rytmu zatokowego jako cel strategii postępowania nie jest lepsze niż zachowawczy sposób postępowania z pozostawieniem AF z odpowiednią kontrolą częstotliwości rytmu komór. Nie wykazano też żadnych korzyści ze ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór. Powyższe dowody rzeczowe pozostają w jawnej sprzeczności z ryzykiem poważnych powikłań związanych z AF, udokumentowanych w badaniach klinicznych i epidemiologicznych. Jednak nowe sposoby leczenia arytmii serca mogą dostarczyć dodatkowych danych i były bodźcem do wprowadzenia kilku uzupełnień w niniejszych wytycznych.

Bezobjawowy przebieg AF w istotny sposób utrudnia wczesne rozpoznanie tych zaburzeń rytmu serca. Prawie 1/3 pacjentów z opisywaną arytmia nie odczuwa objawów AF. Wcześniejsze wykrywanie arytmii może pozwolić na szybkie wprowadzenie leczenia chroniącego pacjenta nie tylko przed następstwami arytmii, ale również przed postępem AF z łatwo wyleczalnego schorzenia do choroby zupełnie odpornej na leczenie. Jak podkreślono w niniejszych wytycznych, monitorowanie i badania przesiewowe mogą pomóc rozwiązać ten problem.

W ciągu ostatniej dekady nastąpił istotny, wręcz entuzjastyczny rozwój nefarmakologicznych metod kontroli występowania AF i objawów związanych z arytmia. Techniki ablacji,

zwykle wykonywanej przezskórnie za pomocą cewnika, cechują się dużą skutecznością w leczeniu AF, dzięki istotnemu ograniczeniu objawów związanych z arytmia, tak że u niektórych pacjentów można uzyskać wyleczenie. W nowych wytycznych uwzględniono postęp, jaki osiągnięto w tej dziedzinie. Rozwój inwazyjnych sposobów leczenia łącznie z pojawieniem się wielu nowych leków, takich jak nowe preparaty przeciwzakrzepowe czy znacznie bezpieczniejsze leki antyarytmiczne, mogą prowadzić do poprawy rokowania u pacjentów z AF.

Coraz większy zakres świadczeń medycznych i różnorodność możliwości oraz ograniczeń opieki medycznej w krajach europejskich utrudniają sformułowanie wytycznych obowiązujących w całej Europie. Istnieją różnice w dostępności do różnych sposobów leczenia, poziomie opieki medycznej oraz charakterystyce pacjentów w poszczególnych krajach europejskich oraz na całym świecie. Dlatego też europejskie wytyczne, choć oparte na wynikach badań prowadzonych na całym świecie, prawdopodobnie wymagają pewnych modyfikacji przed wprowadzeniem do różnych systemów opieki zdrowotnej.

2.1. EPIDEMIOLOGIA

Migotanie przedsionków dotyczy 1–2% populacji, a szacuje się, że liczba ta zwiększy się w ciągu następnych 50 lat [1, 2]. U pacjentów z ostrym udarem mózgu ciągle monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) pozwala stwierdzić AF u 1 na 20 pacjentów, co jest znacznie większą liczbą niż określana na podstawie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG. Migotanie przedsionków może pozostawać nierozpoznane (bezobjawowe, nieme AF) [3], a wielu pacjentów z tą arytmia nigdy nie pojawi się w szpitalu [4]. Dlatego też „rzeczywista” częstość występowania AF w populacji jest bliższa wartości 2% [3].

Częstość występowania AF wzrasta wraz z wiekiem — z < 0,5% osób w wieku 40–50 lat do 5–15% w wieku 80 lat [1, 2, 5–7]. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Ryzyko wystąpienia AF u osób po 40. roku życia wynosi około 25% [8]. Mniej dokładnie zbadano częstość występowania AF u chorych rasy innej niż kaukaska. Wydaje się, że częstość występowania AF wzrasta (o 13% w ciągu ostatnich 20 lat).

2.1.1. Incydenty sercowo-naczyniowe związane z migotaniem przedsionków (następstwa AF)

Migotanie przedsionków wiąże się ze zwiększonym odsetkiem zgonów, udarów mózgu oraz innych incydentów zakrzepowo-zatorowych, niewydolności serca i hospitalizacji, obniżeniem jakości życia, zmniejszeniem sprawności fizycznej oraz zaburzeniami funkcji lewej komory serca (LV) (tab. 3).

Zgony u pacjentów z AF występują 2-krotnie częściej, niezależnie od innych znanych czynników zwiększających śmiertelność [3, 9]. Jedynym czynnikiem obniżającym częstość zgonów związanych z AF jest leczenie przeciwzakrzepowe [10].

Tabela 3. Incydenty kliniczne (następstwa) związane z AF

Następstwa AF	Różnica względna spowodowana AF
1. Zgon	2-krotnie zwiększona śmiertelność
2. Udar mózgu (w tym udar krwotoczny oraz krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego)	Zwiększone ryzyko udaru mózgu; AF wiąże się z udarem mózgu o cięższym przebiegu
3. Hospitalizacje	U pacjentów z AF częściej zachodzi potrzeba hospitalizacji, co może się przyczyniać do obniżenia jakości życia
4. Jakość życia i wydolność wysiłkowa	Duża zmienność: od braku wpływu do istotnego obniżenia Migotanie przedsionków może powodować istotny dyskomfort wskutek kołatania serca i innych objawów klinicznych związanych z AF
5. Czynność lewej komory serca	Duża zmienność: od braku wpływu do tachykardiomiopatii i ostrej niewydolności serca

Następstwa AF uszeregowano według ciężkości, modyfikując tabelę zgodnie z ostatnimi sugestiami zawartymi w [3]. Zapobieganie powyższym incydentom stanowi główny cel terapeutyczny w leczeniu pacjentów z AF

Udar mózgu związany z AF zazwyczaj ma ciężki przebieg i powoduje długotrwałą niesprawność lub zgon. Prawie co drugi udar mózgu jest spowodowany AF; co więcej, bezobjawowe „nieme AF” prawdopodobnie powoduje niektóre udary mózgu o „nieznanej przyczynie” [3, 11]. Napadowe AF wiąże się z takim samym ryzykiem udaru mózgu co trwałe lub utrwalone AF [12].

Hospitalizacje związane z AF stanowią około 1/3 wszystkich przyjęć do szpitala spowodowanych zaburzeniami rytmu serca. Głównymi przyczynami hospitalizacji są ostre zespoły wieńcowe (ACS), zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe i doraźne leczenie arytmii.

Zaburzenia poznawcze, w tym otępienie typu naczyniowego, mogą się wiązać z AF. Na podstawie niewielkich badań obserwacyjnych sugeruje się, że do zaburzeń poznawczych u pacjentów z AF, u których nie występują jawne objawy udaru mózgu, mogą się przyczyniać bezobjawowe incydenty zatorowe [11].

Jakość życia oraz **wydolność wysiłkowa** u pacjentów z AF są pogorszone. Jakość życia chorych z AF jest obniżona w porównaniu z osobami zdrowymi, populacją ogólną oraz pacjentami z chorobą wieńcową i rytmem zatokowym [13].

Czynność LV często jest upośledzona wskutek niemiarowej, szybkiej częstotliwości rytmu komór oraz w wyniku utraty funkcji skurczowej przedsionków i zwiększonego ciśnienia końcoworozkurczowego LV. Zarówno kontrola częstotliwości rytmu komór, jak i utrzymanie rytmu zatokowego poprawiają funkcję LV u pacjentów z AF.

2.1.2. Schorzenia układu sercowo-naczyniowego i inne związane z migotaniem przedsionków

Migotanie przedsionków wiąże się z różnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego [14, 15]. Choroby współistniejące dodatkowo wpływają na występowanie AF poprzez dostarczanie substratu arytmii (patrz rozdział 2.2).

Schorzenia związane z AF stanowią bardziej wskaźniki całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub uszkodzenia serca niż po prostu przyczyny wystąpienia AF.

Wiek zwiększa ryzyko powstania AF, prawdopodobnie wskutek zależnej od wieku utraty włókien mięśniowych i izolacji miokardium w obrębie przedsionków oraz związanych z tym zaburzeń przewodzenia (patrz rozdział 2.2).

Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka AF (rozpoznany jako pierwszy) oraz powikłań związanych z tą arytmia, takich jak udar mózgu czy choroba zakrzepowo-zatorowa.

Objawowa niewydolność serca (klasa II–IV wg klasyfikacji NYHA) występuje u 30% pacjentów z AF [14, 15], a AF rozpoznaje się u 30–40% pacjentów z niewydolnością serca, w zależności od przyczyny leżącej u podłoża choroby i stopnia niewydolności. Niewydolność serca może być zarówno skutkiem AF (np. tachykardiomiopatia lub dekomensacja układu krążenia wskutek nagłego początku AF), jak i przyczyną arytmii w wyniku zwiększonego ciśnienia w przedsionkach oraz przeciążenia objętościowego, wtórnej niedomykalności zastawek i długotrwałej stymulacji neurohumoralnej.

Tachykardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów ze stwierdzoną dysfunkcją LV oraz szybką częstotliwością rytmu komór, bez cech strukturalnej choroby serca. Rozpoznanie można potwierdzić po wykazaniu normalizacji lub poprawy funkcji LV w wyniku właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór lub przywróceniu rytmu zatokowego.

Zastawkowe choroby serca występują u około 30% pacjentów z AF [14, 15]. Migotanie przedsionków spowodowane poszerzeniem lewego przedsionka (LA) stanowi wczesny objaw zwężenia lewego ujścia żylnego i/lub niedomykalności zastawki mitralnej. Migotanie przedsionków występuje w późnych stadiach wad zastawki aortalnej. W przeszłości często stwierdzano „AF o podłożu reumatycznym”; obecnie w Europie jest to stosunkowo rzadko ustalane rozpoznanie.

Kardiomiopatie, w tym pierwotne kanałopatie [16], wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AF, zwłaszcza u pacjentów w młodym wieku. U 10% pacjentów z AF stwierdza się stosunkowo rzadkie kardiomiopatie [14, 15]. Niewielki odsetek pacjentów z „izolowanym AF” jest nosicielami mutacji genów odpowiadających za kanałopatie.

Ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej, jak opisywano w starszych badaniach, wiąże się z AF u 10–15% pacjentów. Powoduje to istotne implikacje kliniczne dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) w wywiadzie oraz ubytkiem przegrodzie międzyprzedsionkowej.

Inne wrodzone wady serca wiążące się ze zwiększonym ryzykiem AF to pojedyncza komora serca, stan po operacyjnym leczeniu przełożenia wielkich pni tętniczych metodą Mustarda oraz stan po operacji metodą Fontany.

Choroba wieńcowa występuje u $\geq 20\%$ populacji chorych z AF [14, 15]. Nie wiadomo, czy niepowikłana choroba wieńcowa sama w sobie (wskutek niedokrwienia przedsionków) predysponuje do wystąpienia AF i w jaki sposób AF wpływa na perfuzję naczyń wieńcowych [17].

Objawowe **zaburzenia funkcji tarczycy** mogą być bezpośrednią przyczyną AF lub predysponować do wystąpienia powikłań związanych z tą arytmia. W ostatnich badaniach stwierdzono, że objawowa nadczynność lub niedoczynność tarczycy stosunkowo rzadko występują u chorych z AF [14, 15], ale subkliniczne zaburzenia funkcji tarczycy mogą predysponować do wystąpienia AF.

Otyłość występuje u 25% pacjentów z AF [15], a jak stwierdzono w dużym niemieckim rejestrze chorych z AF, średni wskaźnik masy ciała w tej grupie pacjentów wynosił 27,5 kg/m², co odpowiada otyłości umiarkowanego stopnia.

Cukrzyca wymagająca leczenia występuje u 20% pacjentów z AF i może się przyczyniać do uszkodzenia przedsionków.

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) stwierdza się u 10–15% pacjentów z AF; prawdopodobnie choroba stanowi raczej wskaźnik zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego w ogóle, niż jest specyficznym czynnikiem predysponującym do wystąpienia AF.

Bezdech senny, zwłaszcza w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz strukturalną chorobą serca, może stanowić czynnik patofizjologiczny wystąpienia AF, ze względu na wywołane bezdechem podwyższenie ciśnienia w przedsionkach i ich powiększenie lub zaburzenia funkcji układu autonomicznego.

Przewlekła choroba nerek występuje u 10–15% pacjentów z AF. Niewydolność nerek może zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych związanych z AF, jednak liczba kontrolowanych badań potwierdzających ten fakt nie jest duża.

2.2. MECHANIZMY POWSTAWANIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

2.2.1. Czynniki przedsionkowe

Zmiany patofizjologiczne poprzedzające wystąpienie AF

Praktycznie wszystkie organiczne choroby serca mogą wyzwoić proces powolnych, ale postępujących zmian strukturalnych w obu komorach i przedsionkach serca. W obrębie przedsionków markerami tego procesu są proliferacja i różnicowanie się fibroblastów do miofibroblastów oraz nasilone odkładanie się złogów tkanki łącznej i włóknienie. Przebudowa strukturalna powoduje rozprężenie elektryczne między poszczególnymi wiązkami mięśniowymi oraz lokalne zaburzenia przewodzenia ułatwiające zapoczątkowanie i utrwalające AF. Istnienie elektroanatomicznego substratu arytmii umożliwia powstawanie wielu małych pętli reentry, które utrwalają zaburzenia rytmu serca. W tabeli 4 podsumowano nieprawidłowości anatomiczne opisywane u pacjentów z AF.

Zmiany patofizjologiczne będące skutkiem AF

Po wystąpieniu AF w różnym czasie dochodzi do zmian właściwości elektrofizjologicznych, funkcji mechanicznej oraz mikroskopowej struktury przedsionków, co wywołuje istotne skutki patofizjologiczne [18]. W badaniach prowadzonych u ludzi opisywano skrócenie efektywnego okresu refrakcji przedsionków w pierwszych dniach po wystąpieniu AF [19]. Proces elektrycznej przebudowy przedsionków przyczynia się do zwiększonej tendencji do utrwalenia się arytmii w pierwszych dniach od wystąpienia AF. Wśród głównych komórkowych mechanizmów leżących u podłoża skrócenia okresu refrakcji należy wymienić zmniejszenie ekspresji dośrodko-

Tabela 4. Nieprawidłowości strukturalne związane z AF

Nieprawidłowości w przestrzeni pozakomórkowej
Włóknienie tkanki śródmiąższowej
Zmiany zapalne
Złogi amyloidu
Nieprawidłowości miocytów
Apoptoza
Martwica
Przerost
Odróżnicowanie
Przemieszczenie połączeń międzykomórkowych
Gromadzenie wewnątrzkomórkowe złogów (hemochromatoza, glikogen)
Nieprawidłowości mikrokrążenia
Przebudowa struktury (włóknienie endomiokardium)

wych kanałów Ca^{2+} typu L oraz zwiększenie ekspresji dośrodkowych kanałów czysto potasowych. Po przywróceniu rytmu zatokowego w ciągu kilku dni dochodzi do powrotu prawidłowego stanu refrakcji włókien przedsionkowych.

W ciągu kilku dni od wystąpienia AF pojawiają się również zaburzenia funkcji skurczowej włókien przedsionków. Głównymi mechanizmami komórkowymi powodującymi zaburzenia funkcji skurczowej przedsionków są zmniejszenie się ekspresji dośrodkowych kanałów Ca^{2+} , upośledzone uwalnianie jonów Ca^{2+} z wewnątrzkomórkowych magazynów wapniowych oraz zaburzenia równowagi energetycznej miofibrilli.

U pacjentów z „izolowanym” AF opisywano zmiany o charakterze zapalnym oraz włóknienie [20].

2.2.2. Mechanizmy elektrofizjologiczne

Zapoczątkowanie oraz utrwalenie tachyarytmii wymaga zarówno czynników wyzwalających jej początek, jak również substratu zapewniającego utrzymywanie się zaburzeń rytmu serca. Powyższe mechanizmy się nie wykluczają i zwykle współistnieją w różnym czasie trwania arytmii.

Mechanizmy ogniskowe

Mechanizmy ogniskowe przyczyniające się do wystąpienia i utrwalenia AF wzbudzają duże zainteresowanie [21]. Komórkowe mechanizmy ogniskowej aktywności mogą obejmować zarówno aktywność wyzwalaną, jak i mechanizm reentry. Ze względu na krótszy okres refrakcji, jak również dużą zmienność przestrzenną ustawienia włókien mięśniowych, największym potencjałem zapoczątkowania i utrwalenia arytmii przedsionkowych cechują się żyły płucne (PV).

U pacjentów z napadowym AF ablacja miejsc o wysokiej częstotliwości pobudzeń zlokalizowanych głównie w pobliżu ujścia żył płucnych do lewego przedsionka powoduje postępujące wydłużenie cyklu AF i przywrócenie rytmu zatokowego, natomiast u pacjentów z przetrwałym AF włókna charakteryzujące się wysoką częstością pobudzeń są rozmieszczone w obrębie całego przedsionka, co sprawia, że zarówno ablacja, jak i przywrócenie rytmu zatokowego są znacznie trudniejsze.

Hipoteza licznych fal

Według hipotezy licznych fal do utrwalenia AF dochodzi wskutek ciągłego krążenia kilku niezależnych od siebie fal rozprzestrzeniających się chaotycznie w obrębie mięśniówki przedsionków. Na czole fali w sposób ciągły dochodzi do interakcji, co powoduje przerwanie drgań falowych i powstanie nowego czoła fali, podczas gdy zablokowanie, zderzenie czy zlanie się fal zmniejsza ich liczbę. Tak długo, jak liczba frontów fal nie zmniejsza się poniżej wartości krytycznej, liczne fale utrwalają arytmie. Podczas gdy u wielu pacjentów z napadowym AF można zidentyfikować źródło arytmii, takie próby u chorych z przetrwałym lub przewlekłym AF często zawodzą.

2.2.3. Predyspozycje genetyczne

Migotanie przedsionków, zwłaszcza o wczesnym początku, często występuje rodzinnie [22]. W ciągu kilku ostatnich lat zidentyfikowano wiele wrodzonych chorób serca związanych z występowaniem AF. Zarówno zespół długiego, jak i krótkiego QT, jak również zespół Brugadów, wiążą się z występowaniem arytmii nadkomorowych, często w postaci AF [23]. Migotanie przedsionków często występuje również w wielu innych schorzeniach o podłożu genetycznym, w tym kardiomiopatii przerostowej, rodzinnej postaci zespołu pre-ekscytacji komór oraz nietypowym przerostcie LV związanym z mutacją genu PRKAG. Inne rodzinne postaci AF wiążą się z mutacjami genu kodującego przedsionkowy peptyd natriuretyczny [24], z utratą funkcji genu sercowego kanału sodowego SCN5A [25] lub z nasileniem funkcji sercowego kanału potasowego [26]. Co więcej, w badaniach populacyjnych wykazano związek kilku loci genów PITX2 oraz ZFHX z występowaniem AF oraz udaru mózgu wywołanego zatorem pochodzącym z serca [27]. Obecnie rola patofizjologiczna innych defektów genetycznych w zapoczątkowaniu i utrwaleniu AF pozostaje nieznana [23].

2.2.4. Powiązania kliniczne

Przewodzenie przedsionkowo-komorowe

U pacjentów z AF i prawidłowym układem przewodzącym [bez obecności drogi dodatkowej (AP) lub zaburzeń funkcji układu Hisa-Purkiniego] funkcję filtra zapobiegającego zbyt szybkiej częstotliwości rytmu komór stanowi węzeł p-k. Głównymi mechanizmami ograniczającymi szybkość przewodzenia p-k są wewnętrzna refrakcja węzła p-k oraz utajone przewodzenie. Impulsy elektryczne docierające do węzła p-k mogą w ogóle nie być przewodzone do komór, ale mogą zmienić refrakcję węzła p-k, co prowadzi do zwolnienia przewodzenia lub zablokowania kolejnego pobudzenia w obrębie węzła.

Wahania napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego powodują zmienność częstotliwości rytmu komór w czasie doby lub w trakcie wysiłku fizycznego. Celem terapeutycznym jest często osiągnięcie dużej zmienności częstotliwości rytmu serca. Pochodne naparstnicy, które w spoczynku skutecznie zwalniają częstotliwość rytmu komór poprzez wzrost napięcia układu przywspółczulnego, często zawodzą w trakcie wysiłku. Leki beta-adrenolityczne oraz niedihydropirydynowi antagoniści wapnia obniżają częstość rytmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku.

U pacjentów z zespołem preekscytacji mogą wystąpić szybkie rytmy komór, potencjalnie zagrażające życiu. U chorych z AF i zespołem preekscytacji podanie leków zwalniających przewodzenie w obrębie węzła p-k, bez wydłużenia okresu refrakcji przedsionków/drogi dodatkowej (np. werapamilu, diltiazemu czy naparstnicy), może przyspieszać przewodzenie drogą dodatkową.

Zaburzenia hemodynamiczne

Wśród czynników wpływających na funkcję hemodynamiczną u pacjentów z AF można wymienić utratę skoordynowanej czynności przedsionków, wysoką częstotliwość rytmu komór, niemierną czynność komór oraz obniżony przepływ krwi przez serce, podobnie jak odległe zmiany w postaci kardiomiopatii przedsionków i komór.

Nagła utrata skoordynowanej mechanicznej funkcji przedsionków po wystąpieniu AF zmniejsza objętość wyrzutową serca o 5–15%. Niekorzystny efekt jest bardziej nasilony u chorych z obniżoną podatnością komór, u których skurcz przedsionków w istotny sposób przyczynia się do napełniania komór. Szybka czynność komór ogranicza ich napełnianie poprzez skrócenie okresu rozkurczu. Zależne od częstotliwości rytmu opóźnienie przewodzenia wewnątrzkomorowego lub międzykomorowego może prowadzić do zaburzeń synchronii lewej komory, czego następstwem jest obniżenie rzutu serca.

Niemierny rytm komór może dodatkowo powodować obniżenie rzutu serca. Ze względu na związek siły skurczu z okresem pojedynczej ewolucji serca, zmienność odstępu RR powoduje dużą zmienność siły kolejnych skurczów serca, co często skutkuje deficytem tętna.

Trwałe przyspieszenie częstotliwości rytmu komór powyżej 120–130/min prowadzi do tachykardiomiopatii [28]. Obniżenie częstotliwości rytmu serca może przywrócić prawidłową funkcję komór i zapobiec następczemu poszerzeniu i uszkodzeniu przedsionków.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów z AF ryzyko udaru mózgu lub uogólnionej zatorowości wiąże się z wieloma mechanizmami patofizjologicznymi leżącymi u podłoża tego zjawiska [29]. Przezprzełykowe badanie echokardiograficzne (TEE) u pacjentów z AF może wykazać obecność zaburzeń przepływu w formie zastojów w lewym przedsionku lub obniżenia prędkości przepływu w uszku lewego przedsionka (LAA) zobrazowanych w postaci widocznej krwi echogennej. Zaburzenia „wewnątrzsercowe” obejmują postępujące poszerzenie jam przedsionków, obrzęk/nacieczenia przestrzeni zewnątrzkomórkowej o typie fibroelastozy. W przypadku AF niezwiązanego z wadą serca głównym źródłem zatorów pozostaje LAA (> 90%) [29]. Dobrze udokumentowano „nieprawidłowości składników krwi” w AF obejmujące aktywację układu krzepnięcia i płytek krwi, jak również procesy zapalne i odchylenia dotyczące czynników wzrostu [29].

3. Rozpoznawanie, historia „naturalna” i postępowanie doraźne

3.1. DEFINICJA

Migotanie przedsionków jest to arytmia charakteryzująca się następującymi cechami:

1. powierzchniowe EKG ukazuje „zupełnie” nieregularne odstępy RR (wówczas AF czasami jest określane jako „*arrythmia absoluta*”), tzn. odstępy RR nie układają się w żaden powtarzalny rytm;
2. w powierzchniowym EKG nie są widoczne załamki P. W niektórych EKG może być widoczna wyraźnie regularna elektryczna czynność przedsionków, najczęściej w odprowadzeniu V1;
3. długość cyklu (jeśli widoczna), tzn. odstęp między kolejnymi dwiema falami aktywacji przedsionków, zazwyczaj jest zmienna i wynosi < 200 ms (> 300/min).

Rozpoznanie różnicowe

Niektóre arytmie nadkomorowe, najczęściej częstoskurcze przedsionkowe i trzepotanie przedsionków, ale również rzadziej występujące formy ektopii przedsionkowej, a nawet wstecznego przewodzenia do przedsionków przez węzeł p-k, mogą się objawiać w postaci krótkich, nieregularnych odstępow RR i przypominać AF. W większości częstoskurczów przedsionkowych oraz trzepotaniu przedsionków długość cyklu wynosi ≥ 200 ms. U pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne może dochodzić do zwolnienia częstości pobudzenia przedsionków w trakcie AF.

W celu odróżnienia AF, stanowiącego powszechne rozpoznanie, od innych rzadziej występującymi nadkomorowymi zaburzeniami rytmu, z nieregularnymi odstępami RR czy częstą ekstrasystolią komorową, zazwyczaj jest konieczne wykonanie EKG w trakcie arytmii. W przypadku podejrzenia AF każdorazowo należy wykonać 12-odprowadzeniowe EKG, o odpowiedniej długości i jakości zapisu, pozwalające ocenić aktywność przedsionków. Czasami, w przypadku szybkiego rytmu komór, w rozszyfrowaniu aktywności przedsionków może pomóc zahamowanie węzła p-k przez wykonanie próby Valsalvy, masaż zatoki szyjnej czy dożylnie (*i.v.*) podanie adenozyyny [30].

3.2. ROZPOZNAWANIE

W celu rozpoznania AF jest konieczne wykonanie EKG, chociaż nieregularne tętno powinno zawsze nasunąć podejrzenie tej arytmii. Należy rozważać AF w każdym przypadku arytmii, która charakteryzuje się cechami AF w EKG i trwa wystarczająco długo, aby wykonać 12-odprowadzeniowe EKG lub przynajmniej 30 s w zapisie EKG [3, 31]. Częstotliwość rytmu serca w przypadku AF należy wyliczać na podstawie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG poprzez pomnożenie liczby odstępow RR w ciągu 10 s zapisu (przy prędkości 25 mm/s) przez 6. Ryzyko powikłań związanych z AF nie różni się w przypadku krótkich epizodów arytmii, w porównaniu z utrwalonymi postaciami AF [12]. Dlatego też w celu zapobiegania powikłaniom związanym z AF (np. udarom mózgu) tak ważne jest wykrywanie napadowego AF. Jednak krótkie epizody „szybkich rytmów przedsionkowych”, na przykład wykrywane przez stymulator serca, defibrylator czy

inne wszczepialne urządzenia, może nie wiązać się z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, jeśli czas trwania arytmii nie przekracza kilku godzin (patrz rozdział 3.4).

Migotanie przedsionków od razu może się objawiać w postaci udaru niedokrwiennego lub TIA, dlatego też należy zdawać sobie sprawę, że u większości pacjentów przed rozpoznaniem po raz pierwszy AF występują często bezobjawowe, krótkie i często samoograniczające się epizody arytmii. Częstość nawrotów AF w ciągu pierwszego roku od rozpoznania choroby wynosi 10%, a w kolejnych latach — około 5% rocznie. Choroby współistniejące oraz wiek pacjenta w znaczący sposób przyspieszają zarówno postęp AF, jak i ryzyko powikłań [3, 23].

3.3. PRZEBIEG „NATURALNY”

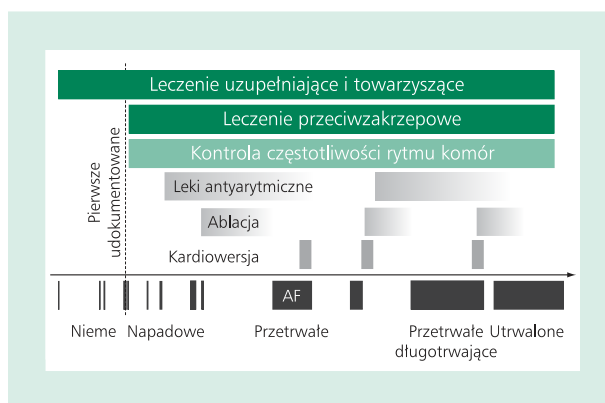
Migotanie przedsionków postępuje od krótkich, rzadko pojawiających się epizodów arytmii do dłuższych, częściej występujących napadów. W miarę upływu czasu (lata) u wielu pacjentów rozwija się utrwalona postać AF (ryc. 1). Po kilku dekadach tylko u niewielkiego odsetka pacjentów bez schorzeń predysponujących do występowania AF (patrz rozdział 2.1.2) utrzymuje się napadowe AF (2–3% pacjentów z AF) [32]. Rozkład nawrotów AF nie jest przypadkowy, ale ma charakter gromadny [3]. Bezobjawowe AF często występuje nawet u chorych bez objawów, niezależnie od tego, czy wstępnie rozpoznawano napadowe AF, czy też przetrwała formę tej arytmii. Znacząco wpływa to na decyzję o kontynuacji/zaprzestaniu leczenia mającego na celu zapobieganie powikłaniom związanym z AF.

3.4. TECHNIKI ELEKTROKARDIOGRAFICZNE SŁUŻĄCE DO ROZPOZNAWANIA I MONITOROWANIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Kliniczna potrzeba ustalenia rozpoznania powinna określać intensywność oraz czas trwania monitorowania; głównie należy kierować się znaczeniem klinicznym wykrywania AF. Skomplikowane metody monitorowania AF służą bardziej badaniom naukowym niż praktyce klinicznej [3, 33].

Pacjenci z podejrzeniem AF, ale bez jego rozpoznania

U pacjentów z podejrzeniem AF jako pierwszy etap ustalenia rozpoznania zaleca się wykonanie 12-odprowadzeniowego zapisu EKG. Objawy kliniczne, takie jak kołatanie serca czy duszność, mogą skłonić do wykonania EKG i rozpoznania AF lub skorelowania występujących objawów z rytmem serca. Tylko w nielicznych badaniach porównywano wartość różnych metod monitorowania [3, 34–37]. U pacjentów z istotnymi objawami klinicznymi (EHRA IV, patrz rozdział 3.6), osób z nawracającymi omdleniami czy potencjalnymi wskazaniami do leczenia przeciwzakrzepowego (zwłaszcza po kryptogennym udarze mózgu) [34, 38] zaleca się bardziej



Rycina 1. „Naturalny” przebieg AF. Czarne pola ukazują typową sekwencję epizodów AF w stosunku do podstawowego rytmu zatokowego i obrazują postęp arytmii — od postaci bezobjawowej i nierozpoznanej poprzez formy napadowe aż do postaci przewlekłej, okresowo objawowej. Górne pola wskazują na sposób postępowania, jaki należy podjąć. Ciemnozielone pola wskazują na sposoby leczenia o udokumentowanym wpływie na występowanie poważnych incydentów związanych z AF, takich jak udar mózgu czy niewydolność serca. Szare pola ukazują sposoby leczenia, które doraźnie stosuje się w celu złagodzenia objawów, ale w przyszłości mogą się przyczynić do ograniczenia powikłań związanych z AF. Kontrola częstotliwości rytmu komór (jasnozielone pole) istotnie ogranicza objawy i może poprawić rokowanie sercowo-naczyniowe

intensywne oraz przedłużone metody monitorowania EKG. U wybranych pacjentów można rozważyć wszczepienie urządzeń monitorujących EKG w celu ustalenia rozpoznania [39].

Pacjenci z rozpoznaniem AF

Wskazania do monitorowania u pacjentów z uprzednio rozpoznaniem AF różnią się w porównaniu z osobami dotychczas niezdiagnozowanymi. Należy rozważyć monitorowanie EKG metodą Holtera lub za pomocą zewnętrznego rejestratora arytmii w przypadku podejrzenia objawów związanych z zaburzeniami rytmu lub stosowanym leczeniem. U pacjentów, u których stosuje się leczenie kontrolujące rytm lub częstotliwość rytmu, bez wcześniejszych objawów związanych z leczeniem lub z zaburzeniami rytmu, w regularnych odstępach czasu należy wykonywać 12-odprowadzeniowe EKG, w zależności od rodzaju leczenia antyarytmicznego, potencjalnych działań niepożądanych, powikłań i ryzyka proarytmii.

Urządzenia służące do nieciągłego monitorowania EKG

Wśród urządzeń służących do nieciągłego monitorowania EKG należy wymienić zaplanowane lub zależne od objawów standardowe EKG, monitorowanie EKG metodą Holtera (24-godzinne do 7-dniowego), rejestrowanie i przekazywanie drogą telefoniczną nagranych zapisów, urządzenia aktywne automatycznie lub przez pacjenta oraz zewnętrzne

rejestratory pętlowe. W przypadku wystąpienia AF w trakcie monitorowania, w celu potwierdzenia rozpoznania wystarczy 12-odprowadzeniowe EKG. W przypadku napadowego AF wykrycie arytmii może ułatwić przedłużony nieciągły zapis. Ocenia się, że 7-dniowy zapis metodą Holtera lub zapis za pomocą programowanego bądź aktywowanego przez objawy rejestratora pozwala na potwierdzenia arytmii u około 70% pacjentów z AF, a negatywna wartość predykcyjna w przypadku niewystąpienia AF wynosi 30–50% [3]. U pacjentów po udarze mózgu poszerzenie diagnostyki o codzienne wykonywane przez 5 dni zapisy EKG, jeden 24-godzinny zapis metodą Holtera lub 7-dniowy zapis w podobny sposób zwiększają częstość wykrywania AF [34].

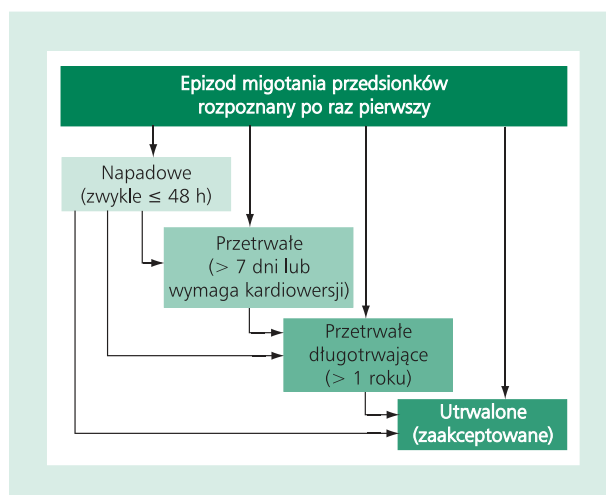
Urządzenia służące do ciągłego monitorowania EKG

Wszczepialne urządzenia wyposażone w możliwość nagrywania wewnątrzsercowego zapisu elektrokardiogramu z przedsionków, takie jak dwujamowe stymulatory i defibrylatory, pozwalają z dużą dokładnością wykrywać AF, zwłaszcza jeśli punkt odcięcia dla długości trwania arytmii zaprogramowano na ≥ 5 min. Dłużej trwające epizody szybkiej arytmii przedsionkowej (np. $> 5,5$ h) mogą się wiązać z incydentami zakrzepowo-zatorowymi [35, 36]. Wszczepialne rejestratory pętlowe z funkcją automatycznego wykrywania AF na podstawie długości odstępów RR pozwalają na ciągłe monitorowanie AF w ciągu 2 lat. Wstępne wyniki badań klinicznych wskazują na dużą czułość, ale mniejszą specyficzność w wykrywaniu AF [40]. Brakuje danych potwierdzających skuteczność tego typu urządzeń w rutynowym monitorowaniu AF w praktyce klinicznej.

3.5. KLASYFIKACJA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Klinicznie należy wyróżnić 5 typów AF na podstawie objawów oraz czasu trwania arytmii: rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, przetrwałe długotrwałe oraz utrwalone (ryc. 2).

1. U każdego pacjenta, który zgłasza się z wcześniej nierozpoznanym AF, należy stwierdzić **AF rozpoznane po raz pierwszy**, niezależnie od czasu trwania arytmii oraz obecności i nasilenia związanych z nią objawów.
2. **Napadowe AF** ma charakter samoograniczający, zazwyczaj w ciągu 48 godzin. Choć napad AF może trwać do 7 dni, czas 48 godzin ma istotne znaczenie kliniczne — po tym okresie prawdopodobieństwo samoistnego powrotu rytmu zatokowego jest niewielkie i należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe (patrz rozdział 4.1).
3. **Przetrwałe AF** można rozpoznać, gdy epizod arytmii trwa dłużej niż 7 dni lub wymaga zakończenia za pomocą kardiowersji — farmakologicznej czy też kardiowersji elektrycznej (KE).



Rycina 2. Różne typy AF. Arytmia postępuje od postaci napadowej (samoograniczającej, zwykle < 48 h) do przetrwałej (nie ustępuje samoistnie lub wymaga kardiowersji), przetrwałej długotrwałej (ponad rok) oraz ostatecznie utrwalonej (akceptowanej). Rozpoznane po raz pierwszy AF może być zarówno pierwszym z powtarzających się napadów, jak i od razu postacią utrwaloną

4. **Przetrwałe długotrwałe AF** trwa ≥ 1 rok do momentu decyzji o strategii kontroli rytmu serca.
5. **Utrwalone AF** można rozpoznać, gdy obecność arytmii jest akceptowana przez pacjenta (oraz lekarza). Dlatego też z definicji u pacjenta z utrwalonym AF nie wykonuje się interwencji mających na celu przywrócenie rytmu zatokowego. W przypadku zastosowania strategii utrzymania rytmu zatokowego arytmie należy określić mianem „przetrwałego długotrwałego AF”.

Powyższa klasyfikacja jest użyteczna do celów praktycznych (ryc. 2), zwłaszcza jeśli się uwzględni objawy związane z AF. Podejmowanie decyzji terapeutycznych wymaga rozważenia indywidualnych czynników związanych z konkretnym pacjentem oraz uwzględnienia współistniejących chorób.

Nieme AF (bezobjawowe) może przebiegać w postaci powikłań związanych z AF (udar niedokrwieny lub tachykardiomiopatia) lub też może zostać rozpoznane na podstawie przypadkowego EKG. Bezobjawowe AF może występować w postaci każdej z form AF.

3.6. WSTĘPNE POSTĘPOWANIE

U pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem AF należy zabrać dokładny wywiad lekarski (tab. 5). Doraźne postępowanie u pacjentów z AF powinno się koncentrować na ograniczeniu objawów i ocenie ryzyka związanego z AF. Ocena kliniczna powinna obejmować określenie wyniku w skali EHRA (tab. 6) [3], oszacowanie ryzyka udaru mózgu (patrz rozdział 4.1) oraz poszukiwanie chorób predysponujących do wystąpienia AF (patrz rozdział 2.1.2) i powikłań związa-

Tabela 5. Ważne pytania, które należy zadać pacjentowi z podejrzeniem lub rozpoznaniem AF

Czy rytm serca w trakcie napadu jest miarowy, czy niemiarowy?
Czy istnieją czynniki wyzwalające arytmie, jak wysiłek fizyczny, emocje lub spożycie alkoholu?
Czy objawy w trakcie epizodu arytmii są umiarkowane, czy poważne — ciężkość objawów można wyrazić za pomocą skali EHRA [3], która jest podobna do skali CCS-SAF [41]
Czy epizody arytmii występują często, czy sporadycznie oraz jak długo trwają?
Czy w wywiadzie występują choroby współistniejące, takie jak: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca, miażdżycza naczyń obwodowych, choroba naczyń mózgowych, udar mózgu, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc?
Czy pacjent nadużywa alkoholu?
Czy w wywiadzie rodzinnym występuje AF?

CCS-SAF — *Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation*;
EHRA — *European Heart Rhythm Association*

Tabela 6. Skala EHRA do oceny ciężkości objawów związanych z AF

Klasyfikacja objawów związanych z AF (skala EHRA)	
Klasa EHRA	Objaśnienie
EHRA I	„Bez objawów”
EHRA II	„Objawy łagodne” Codzienna aktywność niezaburzona
EHRA III	„Objawy ciężkie” Codzienna aktywność zaburzona
EHRA IV	„Objawy uniemożliwiające funkcjonowanie” Codzienna aktywność niemożliwa

EHRA — *European Heart Rhythm Association*

nych z arytmia (patrz rozdział 2.1.1). Należy ocenić 12-odprowadzeniowe EKG pod kątem cech strukturalnej choroby serca (np. ostry lub przebyty zawał serca, przerost LV, blok odnogi lub cechy preekscytacji komór, objawy kardiomiopatii lub niedokrwienia).

Ocena diagnostyczna

Ostatnio polecana skala EHRA [3] (tab. 6) dostarcza użytecznego narzędzia do oceny objawów w trakcie AF. Podobną skalę zatwierdziło Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (CCS) [41]. W skali EHRA uwzględniono tylko objawy, które można przypisać AF, ustępujące lub złagodzone po przywróceniu rytmu zatokowego lub w wyniku skutecznej kontroli częstotliwości rytmu komór.

Wstępne postępowanie kliniczne zależy od pierwotnych objawów AF. W celu zdefiniowania typu AF należy określić **czas wystąpienia epizodu arytmii** (ryc. 2). Większość pacjentów, u których AF trwa < 48 godzin, po podaniu hepa-

ryny drobnocząsteczkowej można poddać kardiowersji (patrz rozdział 4.1.7) bez ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Jeśli AF trwa > 48 godzin lub istnieją wątpliwości dotyczące czasu trwania arytmii, przed kardiowersją należy wykonać badanie **TEE** w celu wykluczenia skrzepliny wewnątrzsercowej [42], choć może być to trudne u pacjentów w ostrych stanach lub w warunkach oddziału ratunkowego. Echokardiografia przekłatkowa może dostarczyć istotnych informacji pomocnych w podjęciu decyzji terapeutycznych, ale nie wyklucza obecności skrzepliny w LAA.

Pacjenci z objawami ostrej niewydolności serca wymagają natychmiastowej kontroli częstotliwości rytmu serca, a często kardiowersji. U pacjentów stabilnych hemodynamicznie można wykonać pilne badanie echokardiograficzne w celu oceny funkcji LV oraz zastawek, a także ciśnienia w prawej komorze.

Pacjenci z udarem mózgu lub TIA wymagają pilnej diagnostyki w tym kierunku, zazwyczaj w postaci tomografii komputerowej, a następnie rewaskularyzacji naczyń mózgowych.

Należy oceniać chorych pod kątem ryzyka udaru mózgu. Większość pacjentów z napadem AF wymaga leczenia przeciwzakrzepowego, chyba że należą do grupy niskiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (bez czynników ryzyka udaru), nawet jeśli kardiowersja nie będzie konieczna (np. AF ustąpi w ciągu 24–48 godzin).

Po wdrożeniu wstępnego postępowania, zależnego od objawów klinicznych i oceny ryzyka, należy poszukiwać **przyczyn wywołujących AF**. Do wykrycia chorób zastawek, nieprawidłowości komór, przedsionków czy rzadkich wrodzonych chorób serca służy echokardiografia. Użyteczna jest ocena funkcji tarczycy (zazwyczaj oznaczenie stężenia TSH w osoczu), morfologii krwi, stężenia kreatyniny w osoczu i analiza moczu z oceną białkomoczu, pomiar ciśnienia tętniczego oraz badania w kierunku cukrzycy (zazwyczaj pomiar glikemii na czczo). U wybranych pacjentów można rozważyć ocenę funkcji wątroby. U pacjentów z czynnikami ryzyka choroby wieńcowej wartościowym badaniem jest próba wysiłkowa. Pacjenci z utrzymującymi się objawami dysfunkcji LV i/lub objawami niedokrwienia mięśnia sercowego są kandydatami do koronarografii.

3.7. OBSERWACJA KLINICZNA

Specjalista zajmujący się opieką nad chorym z AF powinien nie tylko dokonać podstawowej oceny i wdrożyć właściwe leczenie, ale również zaplanować dalsze prowadzenie pacjenta.

Spośród ważnych pytań, na które trzeba odpowiedzieć, prowadząc pacjenta z AF, należy wymienić następujące:

- czy w trakcie obserwacji nie zmienił się profil ryzyka (np. nowo rozpoznana cukrzyca lub nadciśnienie), zwłaszcza w odniesieniu do wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego?

- czy aktualnie pacjent wymaga leczenia przeciwzakrzepowego — pojawiły się nowe czynniki ryzyka czy też leczenie przeciwzakrzepowe nie jest dłużej konieczne, na przykład po kardiowersji u pacjenta charakteryzującego się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym?
- czy zastosowane leczenie przynosi u pacjenta ustąpienie/złagodzenie objawów klinicznych; jeśli nie, czy należy rozważyć inny sposób leczenia?
- czy u pacjenta występują objawy proarytmii lub zwiększone ryzyko jej wystąpienia; jeśli tak, czy należy zmniejszyć dawkę leków antyarytmicznych lub zmienić sposób leczenia?
- czy napadowe AF postępuje w kierunku przetrwałej/utrwalonej arytmii mimo stosowanych leków antyarytmicznych; jeśli tak, czy należy rozważyć zmianę sposobu leczenia?
- czy kontrola częstotliwości rytmu komór jest u pacjenta zadowalająca; czy są osiągnięte docelowe wartości częstotliwości rytmu w spoczynku oraz podczas wysiłku fizycznego?

W czasie wizyt kontrolnych każdorazowo należy wykonywać 12-odprowadzeniowe EKG, w celu udokumentowania częstotliwości rytmu serca oraz oceny postępu choroby. U pacjentów, u których stosuje się leczenie antyarytmiczne, wykonanie EKG pełni istotną funkcję w ocenie potencjalnych objawów proarytmii, takich jak wydłużenie PR, poszerzenie zespołów QRS, wydłużenie odcinka QT, nieutralone częstoskurcze komorowe lub pauzy. Jeśli występuje nasilenie objawów, należy rozważyć powtórzenie badań laboratoryjnych, długotrwałe monitorowanie EKG oraz powtórne badania echokardiograficzne.

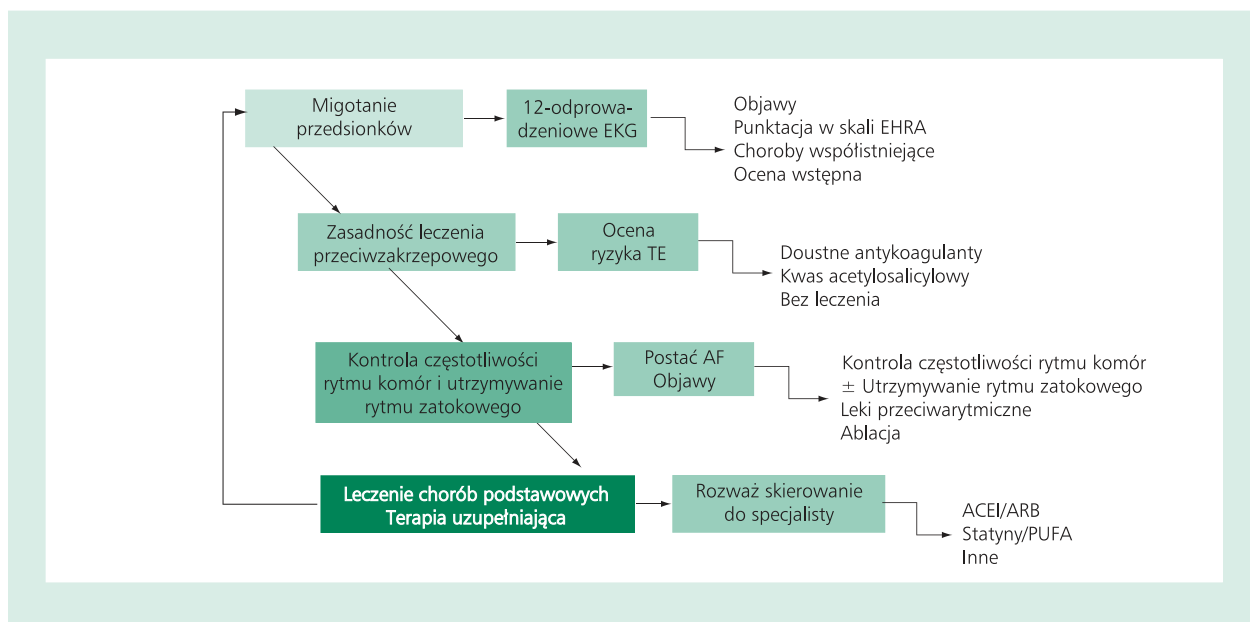
Pacjenta należy w pełni poinformować o wszystkich zaletach i wadach różnych metod leczenia — w postaci terapii przeciwzakrzepowej, leków kontrolujących częstotliwość rytmu komór, preparatów antyarytmicznych czy też leczenia inwazyjnego. Po wykluczeniu chorób sercowo-naczyniowych pacjentów, u których występuje izolowane czy idiopatyczne AF, należy również poinformować o dobrym rokowaniu.

4. Postępowanie

Celem postępowania u pacjentów z AF jest złagodzenie objawów klinicznych i zapobieganie poważnym powikłaniom związanym z tą arytmia. Powyższe cele terapeutyczne można osiągnąć równocześnie, zwłaszcza w przypadku pierwszych napadów nowo rozpoznanego AF. Zapobieganie powikłaniom związanym z AF polega na leczeniu przeciwzakrzepowym, kontroli częstotliwości rytmu komór oraz właściwym leczeniu chorób współistniejących z AF. Wymienione sposoby leczenia mogą łagodzić objawy, ale ustąpienie dolegliwości u niektórych chorych może wymagać dodatkowego leczenia kontrolującego rytm serca przez kardiowersję, terapię antyarytmiczną lub ablację (ryc. 3).

4.1. LECZENIE PRZECIWKAKRZEPOWE

Wyniki badań kohortowych, jak również dane uzyskiwane u uczestników badań klinicznych nieotrzymujących warfaryny pozwoliły na zidentyfikowanie klinicznych oraz echokardiograficznych czynników ryzyka związanych ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu w przebiegu AF [47, 48]. Wykaz czynników ryzyka jest ograniczony do tych udokumentowanych w powyższych badaniach, natomiast istnieje



Rycina 3. Kaskadowy schemat postępowania u chorych z migotaniem przedsionków (AF). ACEI — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB — blokery receptora angiotensyny; PUFA — wielonienasycone kwasy tłuszczowe; TE — powikłania zakrzepowo-zatorowe

Zalecenia dotyczące rozpoznania i wstępnego leczenia

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Rozpoznanie AF wymaga potwierdzenia na podstawie EKG	I	B	[3, 31]
U pacjenta z podejrzeniem AF należy podjąć próbę udokumentowania arytmii w EKG wykonanym w czasie trwania objawów sugerujących AF	I	B	[3, 43]
Zaleca się prostą skalę EHRA w celu jakościowej oceny objawów związanych z AF	I	B	[3, 41]
U wszystkich pacjentów z AF należy dokonać dokładnego badania przedmiotowego oraz zebrać dokładny wywiad dotyczący chorób serca i zaburzeń rytmu serca	I	C	
U pacjentów z poważnymi objawami, rozpoznaną lub podejrzaną chorobą serca zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego	I	B	[3, 23, 44]
Prowadząc pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne, należy regularnie wykonywać 12-odprowadzeniowe EKG	I	C	
U pacjentów z objawami sugerującymi AF należy rozważyć dodatkowe monitorowanie EKG w celu udokumentowania arytmii	IIa	B	[3, 33]
U pacjentów, u których mogą występować powikłania związane z AF, można rozważyć monitorowanie EKG w celu udokumentowania bezobjawowego AF	IIa	B	[3, 34]
U pacjentów, u których jest stosowana strategia kontroli częstotliwości rytmu serca, należy rozważyć monitorowanie EKG metodą Holtera w celu oceny częstotliwości rytmu serca lub bradykardii	IIa	C	
U młodych pacjentów, u których jest stosowana strategia kontroli częstotliwości rytmu komór, należy rozważyć próbę wysiłkową w celu oceny częstotliwości rytmu	IIa	C	
U pacjentów z udokumentowanym lub podejrzanym AF należy rozważyć badanie echokardiograficzne	IIa	C	
U pacjentów z objawowym AF lub powikłaniami związanymi z AF należy rozważyć skierowanie do kardiologa	IIa	C	
Dla lekarza ogólnego lub lekarza pierwszego kontaktu użyteczny może być plan prowadzenia pacjenta z AF przygotowany przez specjalistę	IIa	C	
U pacjentów, u których stosowana jest strategia utrzymywania rytmu zatokowego, można rozważyć powtarzane monitorowanie EKG w celu oceny skuteczności leczenia	IIb	B	[3, 45, 46]
Większość pacjentów z AF może odnieść korzyści z regularnych wizyt kontrolnych u specjalisty	IIb	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; EHRA — *European Heart Rhythm Association*

wiele potencjalnych czynników ryzyka, których dotychczas nie usystematyzowano.

Dwa ostatnio przeprowadzone badania [47, 48] poświęcono podstawowym czynnikom ryzyka udaru mózgu związanym z AF i wykazano, że do najważniejszych należą: udar mózgu/TIA/choroba zakrzepowo-zatorowa w wywiadzie, wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz strukturalna choroba serca. Na podstawie analizy wielu zmiennych wykazano, że jedynym niezależnym echokardiograficznym czynnikiem ryzyka udaru mózgu jest obecność umiarkowanych lub poważnych zaburzeń funkcji skurczowej, stwierdzanych w dwuwymiarowym przezklatkowym badaniu echokardiograficznym. Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi udaru mózgu lub incydentu zakrzepowo-zatorowego w badaniu TEE

są natomiast: obecność skrzepliny w LA, która zwiększa ryzyko względne (RR) 2,5-krotnie ($p = 0,04$), złożone blaszki miażdżycowe w aorcie (RR 2,1; $p < 0,001$), krew echogenna (RR 3,7; $p < 0,001$) oraz niskie prędkości przepływu w obrębie LAA (< 20 cm/s; RR 1,7; $p < 0,01$).

Przy obecności czynników ryzyka u pacjentów z napadowym AF ryzyko udaru mózgu można uważać za porównywalne z ryzykiem związanym z przetrwałym lub utrwalonym AF.

U pacjentów < 60 . roku życia z „izolowanym AF”, tzn. nieobciążonych wywiadem ani stwierdzanymi w badaniu echokardiograficznym cechami choroby serca, skumulowane ryzyko udaru mózgu jest bardzo niskie i ocenia się, że wynosi ono 1,3% w ciągu 15 lat. Prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu u młodych pacjentów z AF wzrasta

z wiekiem lub rozwojem nadciśnienia tętniczego, co podkreśla znaczenie systematycznie powtarzanej oceny czynników ryzyka udaru mózgu.

Problemy i niezgodności

W niektórych badaniach wykazano wpływ leczenia towarzyszącego kwasem acetylosalicylowym na odsetek incydentów zakrzepowo-zatorowych. Warto zauważyć, że ogólnie w populacji obniża się odsetek udarów mózgu. Dodatkowo poprawia się monitorowanie leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA), a pojawiają się również nowe doustne leki przeciwzakrzepowe niewymagające tak ścisłego monitorowania.

Jednak definicje i kategorie czynników ryzyka nie są jednoznaczne. Na przykład czynnik ryzyka w postaci wieku trudno określić na zasadzie występuje/nie występuje. Ryzyko udaru mózgu związanego z AF zaczyna rosnąć > 65. roku życia, chociaż jest jasne, że pacjenci \geq 75. roku życia (nawet bez innych dodatkowych czynników ryzyka), obciążeni istotnym ryzykiem udaru mózgu, odniosą większe korzyści z leczenia VKA niż kwasem acetylosalicylowym [47, 48]. U pacjentów z AF wraz z wiekiem obniża się względna skuteczność leczenia przeciwplatekowego w zapobieganiu udarom niedokrwinnym, co nie dotyczy VKA. Dlatego też bezwzględne korzyści z leczenia VKA u pacjentów z AF w celu zapobiegania udarom mózgu zwiększają się wraz z wiekiem. Powyższe obserwacje potwierdza również praktyka kliniczna.

W starszych badaniach nadciśnienie tętnicze definiowano jako wartość ciśnienia > 160/95 mm Hg, bez leczenia lub stosowania leków hipotensyjnych. W przypadku dobrze kontrolowanego nadciśnienia tętniczego ryzyko udaru lub incydentu zakrzepowo-zatorowego może być niewielkie. Co więcej, w wyżej wspomnianych, systematycznych pracach przeglądowych nie stwierdzono zgodnie, że rozpoznanie niewydolności serca stanowi czynnik ryzyka udaru mózgu, a w rzeczywistości — rozpoznanie „niewydolność serca” nie zawsze odzwierciedla upośledzenie funkcji skurczowej LV. Podczas gdy umiarkowane lub duże upośledzenie funkcji skurczowej LV stanowi oczywisty czynnik ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, gorzej zdefiniowano ryzyko w przypadku niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową [44, 47, 48].

Obecność zmian miażdżycowych w naczyniach może się przyczyniać do zwiększonego ryzyka udaru mózgu. W większości badań, choć nie we wszystkich [49], stwierdzono zwiększone ryzyko udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów po przebyłym zawale serca, ale samo rozpoznanie dławicy piersiowej nie jest wiarygodne, ponieważ u wielu pacjentów z objawami dławicowymi nie występują zmiany w naczyniach wieńcowych. Podobnie u pacjentów z miażdżycą naczyń obwodowych (PAD) AF wiąże się z gorszym rokowaniem. Również obecność niehomogennych blaszek miażdżycowych w aorcie zstępującej, uwidocz-

nionych w badaniu TEE, stanowi niezależny czynnik ryzyka udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Płeć żeńska powoduje zwiększenie ryzyka względnego (RR) wystąpienia udaru mózgu lub incydentu zakrzepowo-zatorowego 1,6-krotnie [95-procentowy przedział ufności (CI) 1,3–1,9]. Analiza pod względem płci w badaniach populacyjnych, kohortowych, klinicznych oraz obserwacyjnych także sugeruje zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u kobiet.

Na podstawie wyników ostatnio przeprowadzonej analizy sugerowano, że obecność białkomoczu zwiększa ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych o 54% (RR 1,54; 95% CI 1,29–1,85), najwyższy poziom ryzyka obserwowano w przypadku wskaźnika filtracji kłębuszkowej < 45 ml/min. Dlatego też przewlekła choroba nerek może zwiększać ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF, chociaż ta grupa chorych charakteryzuje się wyższym ryzykiem zgonu oraz krwawienia i z tego powodu nie jest włączana do prospektywnych badań klinicznych.

U pacjentów z nadczynnością tarczycy istnieje ryzyko wystąpienia AF, choć ryzyko udaru mózgu wiąże się raczej z obecnością jego dodatkowych klinicznych czynników. Inne schorzenia, takie jak kardiomiopatia przerostowa czy skrobia wica, również mogą stanowić czynniki ryzyka udaru mózgu, ale pacjenci obciążeni tymi chorobami nie byli dotychczas włączani lub wykluczano ich z badań klinicznych dotyczących profilaktyki zakrzepowo-zatorowej.

4.1.1. Stratyfikacja ryzyka udaru mózgu i ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego

Identyfikacja różnych klinicznych czynników ryzyka udaru mózgu doprowadziła do publikacji odmiennych skal oceny zagrożenia udarem mózgu. W większości skal ryzyko udaru mózgu dzieli się (sztucznie) na „wysokie”, „umiarkowane” i „niskie”. Najprostszym schematem oceny ryzyka jest skala CHADS₂, którą przedstawiono w tabeli 7. Kryteria oceny CHADS₂ [cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke ($\times 2$)] zaproponowali badacze zaangażowani w projekt SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation), opierając się na systemie punktowym, w którym 2 punkty są przyznawane w przypadku przebytego udaru mózgu lub epizodu TIA, a po 1 punkcie — wieku >75 lat, wywiadu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub niewydolności serca [50].

Dlatego też należy wstępnie dokonywać stratyfikacji ryzyka według skali CHADS₂ jako szybkiej i łatwej do zapamiętania metody oceny ryzyka udaru mózgu. U pacjentów z wynikiem ≥ 2 w skali CHADS₂ zaleca się zastosowanie VKA w dawce dostosowanej do wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), który powinien wynosić 2,5 (w zakresie 2,0–3,0), chyba że stwierdza się przeciwwskazania. Wydaje się, że tego typu postępowanie przekłada się w codziennej praktyce na lepsze rokowanie pacjentów z AF [10, 51].

Członkowie Grupy Roboczej *The Stroke in AF* porównali 12 opublikowanych schematów stratyfikacji ryzyka uda-

Tabela 7. Wynik w skali CHADS₂ a częstość występowania udaru mózgu

Wynik w skali CHADS ₂	Liczba pacjentów (n = 1733)	Skorygowane ryzyko udaru (%/rok) ^a (95% CI)
0	120	1,9 (1,2–3,0)
1	463	2,8 (2,0–3,8)
2	523	4,0 (3,1–5,1)
3	337	5,9 (4,6–7,3)
4	220	8,5 (6,3–11,1)
5	65	12,5 (8,2–17,5)
6	5	18,2 (10,5–27,4)

^aSkorygowane ryzyko udaru mózgu wyliczono na podstawie analizy wielu zmiennych, zakładając brak leczenia kwasem acetylosalicylowym; częstość występowania udaru mózgu przedstawiono na podstawie danych opublikowanych w 2001 roku, dotyczących grupy hospitalizowanych chorych z AF różniących się wynikiem w skali CHADS₂. Przyjmując, że częstość występowania udaru mózgu obecnie się obniżyła, odsetek chorych z udarem mózgu, oceniany na podstawie nowszych badań kohortowych, może się różnić od przedstawionych danych. Zaadaptowano z [50]. Niewydolność serca, nadciśnienie, wiek, cukrzyca, udar mózgu (2 pkt)

ru mózgu u pacjentów z AF, bez zastawkowej wady serca, i stwierdzili zasadnicze, klinicznie istotne różnice pomiędzy publikowanymi skalami zaprojektowanymi w celu stratyfikacji ryzyka u chorych z AF. Większość skal charakteryzowała się bardzo skromną wartością predykcyjną oceny ryzyka udaru (statystycznie — jako pomiar wartości predykcyjnej — ok. 0,6); również proporcje pacjentów przypisywanych do poszczególnych grup ryzyka znacznie się różniły w poszczególnych skalach. Na podstawie wyniku w skali CHADS₂ większość pacjentów przypisywano do grupy „umiarkowanego ryzyka”, a wartość predykcyjna wystąpienia udaru mózgu w całej badanej grupie wyniosła 0,58.

W aktualnych wytycznych autorzy próbowali zmniejszyć znaczenie kategoryzowania ryzyka na „wysokie”, „umiarkowane” i „niskie”, biorąc pod uwagę niewielką wartość predykcyjną sztucznie stworzonych kategorii i uznając, że ryzyko rośnie w sposób ciągły, a nie skokowy. Dlatego też zaleca się bardziej szczegółową ocenę ryzyka na podstawie występujących czynników zagrożenia udarem mózgu oraz stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, w zależności od obecności (lub braku) czynników ryzyka udaru.

Zalecenie tego rodzaju postępowania wynika z wielu opublikowanych analiz, w których dowiedziono, że nawet pacjenci obciążeni „umiarkowanym ryzykiem” (definiowanym jako wynik w skali CHADS₂ = 1, tzn. z 1 czynnikiem ryzyka) odniosą istotną korzyść z leczenia OAC w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, często przy niewielkim zagrożeniu poważnym krwawieniem. Co ważne, zastosowanie leku przeciwplatekowego nie wiązało się z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych. Ponadto skala CHADS₂ nie

uwzględnia wielu czynników ryzyka oraz „czynników modyfikujących ryzyko udaru”, które należy wziąć pod uwagę, oceniając kompleksowo ryzyko udaru mózgu (tab. 8).

„Duże” czynniki ryzyka (dotychczas przedstawiane jako czynniki „wysokiego” ryzyka) to przebyty udar mózgu lub TIA lub incydent zakrzepowo-zatorowy oraz podeszły wiek (≥ 75. roku życia). Również chorych z AF na podłożu niektórych wad serca (stenoza mitralna lub obecność sztucznych zastawek) należy zaliczyć do kategorii pacjentów „wysokiego ryzyka”.

Do „istotnych klinicznie małych” czynników ryzyka (poprzednio określanymi jako „umiarkowane” czynniki ryzyka) należy zaliczyć niewydolność serca (zwłaszcza umiarkowane lub duże upośledzenie funkcji skurczowej LV ≤ 40%), nadciśnienie tętnicze i cukrzycę. Wśród innych „istotnych klinicznie małych” czynników ryzyka (poprzednio określanymi jako „gorzej udokumentowane czynniki ryzyka”) można wymienić płeć żeńską, wiek 65–74 lata oraz chorobę naczyń (zwłaszcza zawał serca, obecność blaszek miażdżycowych w aorcie oraz PAD). Należy zauważyć kumulowanie się poszczególnych czynników ryzyka, gdyż w przypadku współistnienia dwóch lub więcej „istotnych klinicznie małych” czynników ryzyka jest uzasadnione leczenie przeciwzakrzepowe.

Sposób postępowania na podstawie oceny czynników ryzyka u pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa wyraża akronim CHA₂DS₂VASC [congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (× 2), diabetes, stroke (× 2), vascular disease, age 65–74, sex category] [52]. Opisywana skala oceny opiera się na systemie punktowym, w którym 2 punkty są przyznawane w przypadku przebytego udaru mózgu lub TIA bądź wieku ≥ 75 lat, a po 1 punkcie — wieku 65–74 lat, wywiadu nadciśnienia tętniczego, cukrzycy niewydolności serca, choroby naczyniowej (zawał serca, blaszki miażdżycowe w aorcie oraz obecność PAD, w tym wcześniejsza rewaskularyzacja, amputacja kończyn wskutek miażdżycy lub angiograficznie potwierdzone zmiany miażdżycowe w tętnicach kończyn itd.) oraz płci żeńskiej (tab. 8). W ten sposób opisywany akronim rozszerza skalę CHADS₂ poprzez włączenie dodatkowych czynników ryzyka, które mogą wpłynąć na decyzję dotyczącą leczenia przeciwzakrzepowego (patrz rozdział 4.1.2).

4.1.2. Leczenie przeciwzakrzepowe

Wiele badań klinicznych dostarcza licznych dowodów potwierdzających użyteczność leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z AF.

4.1.2.1. Leczenie przeciwzakrzepowe doustnymi antagonistami witaminy K w porównaniu z grupą kontrolną

W 5 randomizowanych badaniach klinicznych, których wyniki opublikowano w latach 1989–1992, oceniano VKA, głównie w prewencji pierwotnej incydentów zakrzepowo-zatorowych, u pacjentów z AF o podłożu innym niż wada

Tabela 8. Wynik w skali CHA₂DS₂VASc a częstość występowania udaru mózgu

(a) Czynniki ryzyka udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych w przebiegu AF o podłożu niezastawkowym

Duże czynniki ryzyka	Klinicznie istotne małe czynniki ryzyka
Przebyty udar mózgu, TIA lub incydent zakrzepowo-zatorowy Wiek \geq 75 lat	Niewydolność serca lub umiarkowane do ciężkiego upośledzenie funkcji skurczowej LV (np. LVEF \leq 40%) Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Płeć żeńska Wiek 65–74 lata Choroba naczyniowa ^a

(b) Strategia postępowania na podstawie czynników ryzyka wyrażonych jako skala punktowa określana akronimem CHA₂DS₂VASc (uwaga: maksymalna liczba punktów wynosi 9, ponieważ za wiek można przyznać 0, 1 lub 2 punkty)

Czynnik ryzyka	Wynik
Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja LV	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek \geq 75 lat	2
Cukrzyca	1
Udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa ^a	1
Wiek 65–74 lata	1
Płeć (żeńską)	1
Maksymalny wynik	9

(c) Ocena ryzyka udaru mózgu według skali CHA₂DS₂VASc

Wynik w skali CHA ₂ DS ₂ VASc	Liczba pacjentów (n = 7329)	Skorygowany względem wieku odsetek udarów mózgu (%/rok) ^b
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

^aPrzebyty zawał serca, miażdżycza naczyń obwodowych, blaszka miażdżycowa w aorcie. Obecnie odsetki udarów mózgu w poszczególnych przedziałach wiekowych mogą się różnić od powyższych szacunków
^bNa podstawie [53]

AF — migotanie przedsionków; EF — frakcja wyrzutowa (potwierdzona na podstawie badania echokardiograficznego, wenykulografii izotopowej, cewnikowania serca, obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego itd.); LV — lewa komora; TIA — przemijający atak niedokrwienny

zastawkowa. W szóstym z badań skoncentrowano się na prewencji wtórnej u pacjentów, którzy przebyli udar mózgu lub TIA niepozostawiające objawów niepełnosprawności.

W metaanalizie wykazano znaczne obniżenie RR, oceniane aż na 64%, odpowiadające redukcji ryzyka bezwzględniego o 2,7% rocznie [54]. Jeśli uwzględniano tylko udary niedokrwienne, leczenie VKA w dawce dostosowanej wiązało się z obniżeniem RR o 67%. Wykazano porównywalny stopień redukcji ryzyka zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej oraz w przypadku udarów mózgu powodujących niepełnosprawność i niepowodujących niepełnosprawności. Warto zauważyć, że do udarów mózgu u pacjentów leczonych VKA dochodziło w przypadku zaniechania terapii przez pacjenta lub nieterapeutycznych wartości INR. Śmiertelność całkowita wśród chorych leczonych VKA w dostosowanej dawce była istotnie niższa (26%), w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowano niewielkie ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Cztery spośród powyższych badań kontrolowano placebo; dwa z nich kontrolowano podwójnie ślepią próbą w odniesieniu do leczenia przeciwzakrzepowego, jedno przedwcześnie zakończono ze względu na oczywiste dowody potwierdzające korzyści z OAC za pomocą VKA w porównaniu z placebo, w innym nie włączono do badania kobiet. W trzech spośród opisywanych badań dawki VKA uzależniano od wartości wskaźnika czasu protrombinowego, w dwóch kierowano się docelowymi wartościami INR 2,5–4,0 oraz 2,0–3,0.

Na podstawie wyników cytowanych badań, przy braku przeciwwskazań, należy rozważyć leczenie VKA u pacjentów z AF i \geq 1 czynnikiem ryzyka udaru mózgu, uwzględniając współczynnik ryzyka–korzyści oraz biorąc pod uwagę preferencje i opinię pacjenta.

4.1.2.2. Leczenie preparatami przeciwplateletowymi w porównaniu z grupą kontrolną

W 8 randomizowanych badaniach kontrolowanych, obejmujących w sumie 4876 pacjentów, oceniono profilaktyczny wpływ leczenia przeciwplateletowego, głównie kwasu acetylosalicylowego, porównywanego z placebo, na ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF [54].

W 7 badaniach, w których porównywano sam kwas acetylosalicylowy z placebo lub też brakiem leczenia, wykazano nieistotne, 19-procentowe (95% CI: –1% do –35%) obniżenie częstości występowania udaru mózgu. W badaniach dotyczących prewencji pierwotnej zaobserwowano obniżenie ryzyka bezwzględnego o 0,8% na rok, a w badaniach dotyczących prewencji wtórnej — o 2,5% rocznie [54]. Podawanie kwasu acetylosalicylowego dodatkowo powodowało obniżenie o 13% (95% CI: –18% do –36%) częstości udarów mózgu powodujących niepełnosprawność oraz o 29% (95% CI: –6% do –53%) udarów niepowodujących niepełnosprawności. Gdy brano pod uwagę tylko udary niedokrwienne, zaobserwowano obniżenie się częstości występowania uda-

rów w związku z leczeniem kwasem acetylosalicylowym o 21% (95% CI –1% do –38%). Zestawiając w metaanalizie wyniki wszystkich badań porównujących leczenie kwasem acetylosalicylowym z placebo lub grupą kontrolną, stwierdzono, że leczenie przeciwplatekcyjne obniża częstość występowania udarów mózgu o 22% (95% CI: 6–35).

W badaniach stosowano różne dawki kwasu acetylosalicylowego, 50–1300 mg/d., ale nie stwierdzono znacznej różnorodności między wynikami badań. Wiele korzystnych działań przypisano kwasowi acetylosalicylowemu na podstawie wyników pojedynczego badania SPAF-I, w którym sugerowano, że w porównaniu z placebo obniżał on ryzyko udaru mózgu o 42%. Badanie to cechowało się znaczną wewnętrzną różnorodnością oraz niezgodnością oceny wpływu kwasu acetylosalicylowego u pacjentów nadających się do leczenia warfaryną (redukcja RR o 94%) oraz nieodpowiednich do leczenia warfaryną (redukcja RR o 8%). Wykazano również, że kwas acetylosalicylowy gorzej działa u pacjentów powyżej 75. roku życia oraz nie zapobiega udarom o ciężkim przebiegu i nawrotom udaru. Badanie SPAF-I zakończono wcześniej niż planowano, a jego pozytywne wyniki mogą być przeszacowane. Ujmując farmakologicznie, przy dawce kwasu acetylosalicylowego wynoszącej 75 mg uzyskuje się prawie całkowite zahamowanie funkcji płytek. Co więcej, biorąc pod uwagę odsetek krwawień, niższe dawki kwasu acetylosalicylowego (< 100 mg) są bezpieczniejsze od wyższych dawek (np. 300 mg). Dlatego też przy leczeniu kwasem acetylosalicylowym rozsądne jest stosowanie niższego poziomu dozwolonej dawki (75–100 mg/d.).

Stopień redukcji ryzyka udaru, uzyskany przy podawaniu kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z placebo (19%), jest bliski wskaźnikom obserwowanym u pacjentów z chorobą naczyniową leczonych kwasem acetylosalicylowym. Biorąc pod uwagę powszechne występowanie choroby naczyniowej u pacjentów z AF, można przypuszczać, że największe korzyści opisywane u chorych z AF przyjmujących kwas acetylosalicylowy prawdopodobnie wynikają z wpływu na współistniejącą chorobę naczyń. W nowszych badaniach dotyczących pierwotnej profilaktyki sercowo-naczyniowej w grupie chorych bez AF nie wykazano istotnego korzystnego wpływu kwasu acetylosalicylowego na zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym.

W badaniu *Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial* [55] pacjentów z izolowanym AF przydzielano losowo do grupy otrzymującej kwas salicylowy (w dawce 150–200 mg/d.) lub do grupy kontrolnej nieleczonej przeciwplatekcyjnie ani przeciwzakrzepowo. Rokowanie w grupie chorych otrzymujących kwas acetylosalicylowy okazało się gorsze (niekorzystne zdarzenia objęły 3,1% pacjentów rocznie) niż w grupie kontrolnej (2,4% pacjentów rocznie), a leczenie kwasem acetylosalicylowym wiązało się z nieistotnym statystycznie wzrostem ryzyka poważnych krwawień (1,6%) w porównaniu z grupą kontrolną (0,4%).

4.1.2.3. Leczenie przeciwzakrzepowe antagonistami witaminy K w porównaniu z lekami przeciwplatekcyjnymi

W 9 badaniach porównywano bezpośrednio wpływ VKA i kwasu acetylosalicylowego, wykazując przewagę leczenia VKA, które powodowało obniżenie RR o 39%.

W badaniu BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*) wykazano, że VKA (przy docelowej wartości INR 2–3) przewyższało skuteczność leczenia kwasem acetylosalicylowym (w dawce 75 mg/d.) pod względem redukcji o 52% częstości występowania pierwotnych punktów końcowych w postaci udaru mózgu (niedokrwinnego lub krwotocznego) zakończonego zgonem lub powodującego niepełnosprawność, krwawienia śródczaszkowego lub istotnej klinicznie zakrzepicy naczyń tętniczych, przy braku różnic między VKA a kwasem acetylosalicylowym dotyczących ryzyka poważnego krwawienia [56]. Powyższe dane są zgodne z wynikami innego niewielkiego badania WASPO (*Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians*), w którym w grupie chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy udokumentowano znacznie większą częstość występowania działań niepożądanych, w tym poważnych krwawień (33%), niż wśród pacjentów leczonych warfaryną (6%; $p = 0,002$). Na podstawie badań opublikowanych przed ukazaniem się wyników badania BAFTA można zauważyć, że ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego związane z terapią warfaryną w dostosowywanej dawce było 2-krotnie większe w porównaniu z leczeniem kwasem acetylosalicylowym, choć nie obserwowano dużego wzrostu ryzyka bezwzględne (0,2% na rok) [54].

4.1.2.4. Inne schematy leczenia przeciwzakrzepowego

W badaniu ACTIVE W (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events — Warfarin arm*) wykazano większą skuteczność leczenia przeciwzakrzepowego (VKA) w porównaniu z terapią złożoną z klopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego (redukcja RR o 40%; 95% CI: 18–56), przy braku różnic dotyczących incydentów krwotocznych w obu ramionach badania [57]. W ramieniu badania, w którym pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy (ACTIVE A), stwierdzono mniejszą częstość występowania poważnych incydentów naczyniowych u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem, w porównaniu z monoterapią za pomocą kwasu acetylosalicylowego (RR 0,89; 95% CI: 0,81–0,98; $p = 0,01$), głównie wskutek obniżenia o 28% względnego ryzyka wystąpienia udaru mózgu u pacjentów leczonych w sposób skojarzony [58]. Stwierdzono istotnie wyższą częstość występowania poważnych powikłań krwotocznych (2,0% v. 1,3% rocznie; RR 1,57; 95% CI: 1,29–1,92; $p < 0,001$), podobną do obserwowanej w przypadku leczenia VKA. Należy zwrócić uwagę, że 50% pacjentów włączonych do badania według lekarzy prowadzących

„nie kwalifikowało się do leczenia VKA”, a u 23% na wstępie badania występowały czynniki ryzyka krwawienia. Dlatego też leczenie kwasem acetylosalicylowym łącznie z kłopidogrelem można rozważyć u pacjentów, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do terapii VKA, ale nie u tych osób, u których występuje wysokie ryzyko krwawienia.

U pacjentów z AF badano również wpływ innych preparatów o działaniu przeciwplatek, takich jak indobufen oraz triflusal; sugerowano pewne korzyści z leczenia, ale wymaga to jeszcze dalszych badań. Oceniano również połączenie terapii VKA (INR 2,0–3,0) z leczeniem przeciwplatekowym, ale nie wykazano istotnych korzyści w postaci zmniejszenia częstości występowania udarów niedokrwiennych czy incydentów naczyniowych, stwierdzono natomiast wyraźny wzrost częstości krwawień. Dlatego też u pacjentów z AF, u których mimo właściwego leczenia przeciwzakrzepowego (INR 2,0–3,0) wystąpił udar mózgu, należy raczej rozważyć bardziej intensywne leczenie przeciwzakrzepowe z docelowymi wartościami INR 3,0–3,5 niż dołączać lek przeciwplatekowy, wychodząc z założenia, że zwiększone ryzyko poważnych powikłań krwotocznych występuje przy wzroście INR > 3,5.

4.1.2.5. Preparaty w trakcie badań klinicznych

Obecnie trwają badania kliniczne dotyczące roli nowych leków przeciwzakrzepowych, głównie należących do dwóch klas — doustnych bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. eteksylat dabigatranu oraz AZD0837) i doustnych inhibitorów czynnika Xa (riwaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, YM150 itd.) — w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF.

W badaniu RE-LY (*Randomized Evaluation Long-term anticoagulant therapy*) [59] stwierdzono, że dabigatran w dawce 110 mg *b.i.d.* zapobiega udarom mózgu oraz epizodom zatorowym nie gorzej niż VKA, a cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, natomiast dabigatran w dawce 150 mg *b.i.d.* działa przeciwudarowo i przeciwzakrzepowo równie skutecznie, co VKA i powoduje porównywalny odsetek powikłań krwotocznych [59]. Badanie AVERROES (*Apixaban VERSus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES*) przedwcześnie zakończono, ponieważ wyraźnie udowodniono zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu i incydentów zatorowych podczas stosowania apiksabanu w dawce 5 mg *b.i.d.* w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce 81–324 mg raz dziennie, przy podobnym profilu bezpieczeństwa terapii, u pacjentów nietolerujących VKA lub niebędących odpowiednimi kandydatami do leczenia.

4.1.3. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego opierają się raczej na obecności (lub nieobecności) czynników ryzyka udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatoro-

wych niż na sztucznych podziałach na kategorie wysokiego, umiarkowanego i niskiego ryzyka.

We wstępnej ocenie ryzyka związanego z AF należy się posługiwać prostą (i łatwą do zapamiętania) skalą CHADS₂ (patrz rozdział 4.1.1), która jest polecana zwłaszcza dla lekarzy pierwszego kontaktu i niekardiologów. U pacjentów, u których suma punktów w skali CHADS₂ wynosi co najmniej 2, zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia doustnym antykoagulantem (np. VKA) w tak dostosowanej dawce, aby wartość INR mieściła się w przedziale 2,0–3,0, chyba że jest to przeciwwskazane.

U pacjentów z punktacją w skali CHADS₂ 0–1 zaleca się bardziej szczegółową ocenę ryzyka udaru mózgu i zastosowanie bardziej złożonego sposobu podejścia, z uwzględnieniem innych czynników ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (tab. 9, ryc. 4). Ten sposób podejścia do problemu, oparty na ocenie czynników ryzyka, również można wyrazić w skali punktowej, a mianowicie skali CHA₂DS₂VASc [52] (definicja — patrz tab. 8). W wielu aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z AF do kryteriów włączenia pacjentów zaliczano również wymienione w tej skali dodatkowe czynniki ryzyka [57–59].

We wszystkich przypadkach, w których rozważa się leczenie doustnym antykoagulantem, należy przedyskutować z pacjentem wszystkie wady i zalety terapii oraz ocenić ryzyko powikłań krwotocznych, możliwość bezpiecznego prowadzenia długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego oraz, jeśli to konieczne, wybór chorego. U niektórych pacjentów, na przykład u kobiet poniżej 65. roku życia nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka (tzn. z 1 punktem w skali CHA₂DS₂VASc), można rozważyć podawanie kwasu acetylosalicylowego zamiast leczenia przeciwzakrzepowego.

4.1.4. Ryzyko krwawienia

Ocena ryzyka krwawienia powinna stanowić część kompleksowej oceny stanu pacjenta przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego. Mimo stosowania tej terapii u pacjentów z AF w coraz starszym wieku obserwuje się znacznie niższy niż w przeszłości odsetek krwawień wewnątrzczaszkowych, opisywany w aktualnych raportach zazwyczaj w granicach 0,1–0,6%. Być może odzwierciedla to mniejszą intensywność stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego, ostrożniejszą regulację dawkowania czy lepszą kontrolę nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych wzrasta przy wartościach INR > 3,5–4,0, natomiast nie obserwuje się różnicy ryzyka krwawień przy wartości 2,0–3,0 w porównaniu z niższymi wartościami tego wskaźnika.

Stosuje się różne skale oceny ryzyka powikłań krwotocznych u pacjentów w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego, ale we wszystkich w ocenie zagrożenia używa się różnych zmiennych i kategoryzuje stopień ryzyka jako niskie, umiar-

Tabela 9. Strategia profilaktyki przeciwzakrzepowej w przypadku AF

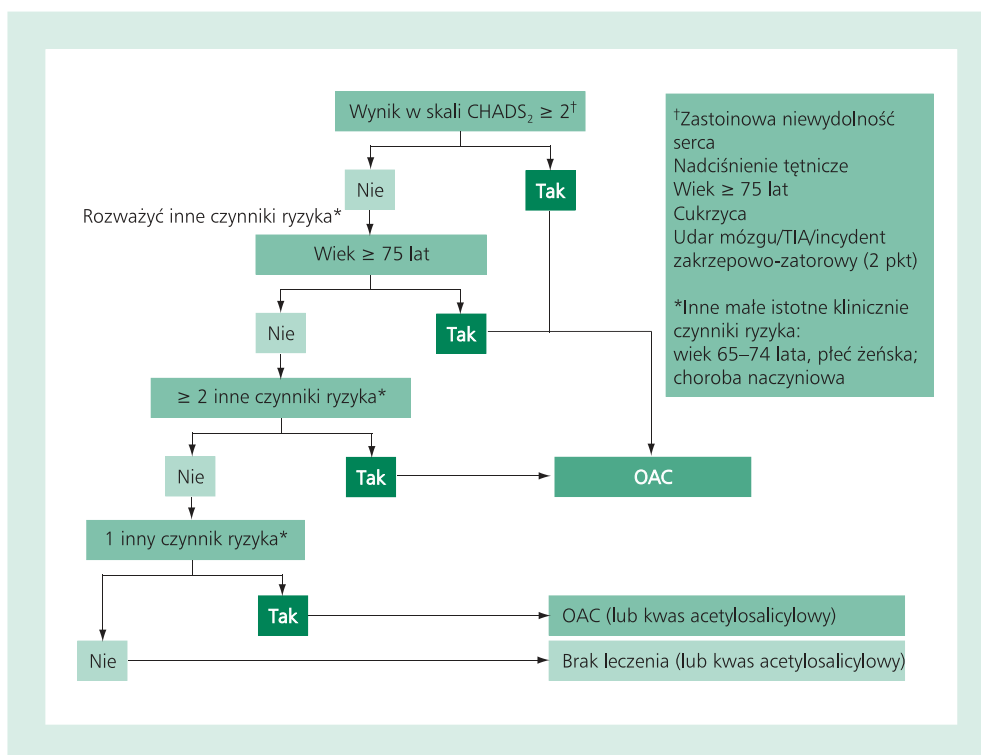
Kategoria ryzyka	Wynik w skali CHA ₂ DS ₂ VASc	Zalecane leczenie przeciwzakrzepowe
Jeden „duży” czynnik ryzyka oraz ≥ 2 „małe istotne klinicznie” czynniki ryzyka	≥ 2	Doustny antykoagulant ^a
Jeden „mniejszy istotny klinicznie” czynnik ryzyka	1	Doustny antykoagulant ^a lub ASA w dawce 75–325 mg/d. Zaleca się raczej doustny antykoagulant niż ASA
Bez czynników ryzyka	0	Dozwolony zarówno ASA 75–325 mg/d., jak i brak leczenia. Zaleca się raczej brak leczenia przeciwzakrzepowego niż ASA

^aDoustny antykoagulant, taki jak antagonisty witaminy K (VKA), według INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 (docelowo 2,5)

Alternatywnie można rozważyć inne doustne antykoagulanty. Na przykład eteksylat dabigatranu w obu dawkach został dopuszczony do leczenia w profilaktyce udaru mózgu w przypadku AF, zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej powinny uwzględniać następującą stratyfikację ryzyka udaru mózgu i ryzyko krwawień:

(a) jeśli właściwym sposobem postępowania jest leczenie przeciwzakrzepowe, można zastosować dabigatran jako alternatywę dla stosowania antagonisty witaminy K w dawkach dostosowanych do poziomu INR; (i) jeśli pacjent należy do grupy niskiego ryzyka krwawienia (np. wynik 0–2 w skali HAS-BLED, patrz tab. 10), można rozważyć dabigatran w dawce 150 mg 2×dziennie, co w porównaniu z warfaryną daje wyższą skuteczność w profilaktyce udaru mózgu i incydentów zatorowych (niższe ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego, a porównywalne ryzyko poważnych krwawień); (ii) jeśli u pacjenta występuje podwyższone ryzyko krwawienia (np. wynik ≥ 3 w skali HAS-BLED), można rozważyć podanie eteksylatu dabigatranu w dawce 110 mg 2×dziennie, co w porównaniu z VKA przynosi podobną skuteczność w profilaktyce udaru mózgu i incydentów zatorowych (ale niższe ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz poważnych krwawień); (b) u pacjentów z jednym małym istotnym klinicznie czynnikiem ryzyka udaru mózgu można rozważyć dabigatran w dawce 110 mg 2×dziennie, co w porównaniu z VKA oraz (prawdopodobnie) kwasem acetylosalicylowym zapewnia podobną skuteczność w profilaktyce udaru mózgu i incydentów zatorowych, ale niższe ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz poważnych krwawień; (c) u pacjentów nieobciążonych czynnikami ryzyka udaru mózgu (np. wynik w skali CHA₂DS₂VASc = 0), którzy ewidentnie znajdują się w grupie niskiego ryzyka, zaleca się niestosowanie żadnego leczenia przeciwzakrzepowego lub podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–325 mg/d. Jeśli to możliwe, lepiej nie stosować u tych pacjentów żadnego leczenia przeciwzakrzepowego niż podawać kwas acetylosalicylowy, ze względu na ograniczone dane dowodzące korzyści ze stosowania tego leku w powyższej grupie chorych (np. z izolowanym AF) oraz potencjalne ryzyko działań niepożądanych, a zwłaszcza powikłań krwotocznych

CHA₂DS₂ — skala CHADS₂: niewydolność serca, nadciśnienie, wiek, cukrzyca, udar mózgu (2 pkt); INR — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; ASA — kwas acetylosalicylowy



Rycina 4. Algorytm przedstawiający zasady doustnego leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania udarom mózgu w przypadku AF; OAC — doustny antykoagulant; TIA — przemijający atak niedokrwienności. Pełny opis skali CHADS₂ znajduje się na stronie 502

kowane lub wysokie. Należy pamiętać, że ryzyko poważnego krwawienia u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym jest podobne jak w przypadku leczenia przeciwzakrzepowego, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku [56]. Obawa przed upadkami może być przeszacowana, ponieważ pacjent musiałby upaść około 300 razy w ciągu roku, aby ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego przewyższyło korzyści ze stosowania doustnego leku przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania udarom mózgu.

Na podstawie danych uzyskanych w grupie 3978 europejskich pacjentów z AF, uczestniczących w badaniu *Euro-Heart Survey*, w warunkach codziennej praktyki klinicznej opracowano nową prostą skalę oceny ryzyka krwawienia — **HAS-BLED** [*hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (> 65), drugs/alcohol concomitantly*] (tab. 10) [60]. Ocena ryzyka krwawienia u pacjentów z AF za pomocą skali HAS-BLED wydaje się rozsądna, gdyż wynik ≥ 3 punktów wskazuje na „wysokie ryzyko” i taki pacjent wymaga zwiększonej uwagi oraz regularnej kontroli po włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego — za pomocą kwasu acetylosalicylowego czy też VKA.

4.1.5. Optymalna wartość INR

Obecnie poziom antykoagulacji przedstawia się w postaci wskaźnika INR, który jest wyliczany ze stosunku czasu protrombinowego badanej surowicy do wystandaryzowanej surowicy kontrolnej.

Aby zachować równowagę między zagrożeniem udarem, związanym z niskim INR, a zwiększonym ryzykiem krwawienia, które wiąże się z wysokim INR u pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa serca, w celu zapobiegania udarom mózgu i incydentom zakrzepowo-zatorowym należy utrzymywać optymalną wartość INR w granicach 2,0–3,0.

Jednym z największych problemów związanych z leczeniem przeciwzakrzepowym za pomocą VKA są duże różnice wartości INR przy tej samej dawce leku u różnych chorych oraz u tego samego pacjenta. Występują liczne interakcje VKA z innymi lekami, pokarmami oraz alkoholem. Średnio w badaniach klinicznych ocenia się, że u pacjenta leczonego VKA wartości INR pozostają w granicach terapeutycznych przez 60–65% czasu kontrolowanego badania klinicznego, natomiast w praktyce klinicznej okres ten może wynosić mniej niż 50%. Jednak utrzymywanie u pacjenta terapeutycznych wartości INR przez mniej niż 60% czasu może zupełnie zniżyć korzystne działanie VKA.

U osób w podeszłym wieku proponowano obniżenie docelowych wartości do 1,8–2,5, ale korzyści z takiego postępowania nie są poparte żadnymi dowodami z badań klinicznych. Na podstawie badań populacyjnych sugeruje się, że obniżenie INR do wartości 1,5–2,0 2-krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu, dlatego też nie poleca się obniżania INR < 2,0.

Na utrzymanie wartości INR na terapeutycznym poziomie mogą wpływać uwarunkowania farmakogenetyczne leczenia

Tabela 10. Cechy kliniczne składające się na wynik w skali ryzyka krwawienia HAS-BLED

Litera	Cecha kliniczna*	Liczba punktów
H	Nadciśnienie tętnicze	1
A	Nieprawidłowa funkcja wątroby i nerek (1 punkt za każdą)	1 lub 2
S	Udar mózgu	1
B	Krwawienie	1
L	Zmienne wartości INR	1
E	Podeszły wiek (np. > 65 lat)	1
D	Leki lub alkohol (1 punkt każde)	1 lub 2
		Maksymalnie 9 punktów

*Nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako skurczowe wartości ciśnienia > 160 mm Hg. „Nieprawidłowa funkcja nerek” definiowana jako długotrwała dializoterapia lub stan po przeszczepieniu nerki lub stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 200 \mu\text{mol/l}$. „Nieprawidłowa funkcja wątroby” definiowana jako przewlekła choroba wątroby (np. marskość) lub potwierdzone biochemicznie istotne uszkodzenie wątroby (np. stężenie bilirubiny > 2-krotnie przekraczające normę, łącznie ze stężeniem aminotransferazy asparaginanowej/aminotransferazy alaninowej/ fosfatazy zasadowej 3-krotnie przekraczających normę itd.). „Krwawienie” odnosi się do epizodu krwawienia w wywiadzie i/ lub skłonności do krwawień (np. skaza krwotoczna, niedokrwistość itd.). „Zmienne wartości INR” odnoszą się do niestabilnych/wysokich wartości INR lub utrzymującego się przez większość czasu nieterapeutycznego poziomu INR (np. < 60% czasu leczenia). Leki/alkohol odnoszą się do jednoczesnego stosowania leków, takich jak preparaty przeciwplytkowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz nadużywania alkoholu itd.

INR — międzynarodowy znormalizowany wskaźnik. Zaadaptowano z [60]

VKA, zwłaszcza dotyczące genu cytochromu P450 2C9 (CYP2C9) oraz kompleksu genów reduktazy epoksydowej witaminy K (VKORC1). Polimorfizm genetyczny genów CYP2C9 oraz VKORC1 może wpływać na skuteczność stosowanych dawek warfaryny. Polimorfizm genetyczny genu CYP2C9 wiąże się z incydentami krwotocznymi. Badania genetyczne u wszystkich chorych nie są konieczne, gdyż u typowego pacjenta z AF bez zastawkowej wady serca współczynnik kosztów–efektywności nie jest korzystny; jednak odmiennie może wyglądać sytuacja u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, u których rozpoczyna się leczenie przeciwzakrzepowe.

Samodzielna kontrola leczenia przeciwzakrzepowego

U pacjentów, którzy są fizycznie i psychicznie zdolni do samodzielnej kontroli leczenia przeciwzakrzepowego, można, zgodnie z preferencjami chorego, rozważyć taki sposób postępowania. W kontroli leczenia może również pomagać opiekun pacjenta. Ważne jest odpowiednie szkolenie chorego lub opiekuna przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej. Pacjent powinien pozostawać pod opieką wybranego lekarza. Urządzenia do samodzielnego monitorowania układu krzepnięcia wymagają również odpowiedniej kontroli jakości oraz kalibracji.

4.1.6. Sytuacje szczególne

4.1.6.1. Napadowe migotanie przedsionków

Ryzyko udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z napadowym AF zdefiniowano gorzej, ponieważ tacy pacjenci stanowili mniejszość (zazwyczaj < 30%) uczestników badań klinicznych dotyczących profilaktyki zakrzepowo-zatorowej. Ryzyko udaru mózgu u pacjentów z napadowym AF nie różni się od ryzyka u chorych z przetrwałym lub utrwalonym AF [12] i również zależy od obecności czynników zagrożenia udarem (patrz rozdział 4.1.1). Dlatego też u pacjentów z napadowym AF także należy stosować doustne antykoagulanty, uwzględniając obecne czynniki ryzyka.

4.1.6.2. Leczenie przeciwzakrzepowe w okresie okołoperacyjnym

Pacjenci z AF leczeni przeciwzakrzepowo mogą wymagać czasowego przerwania terapii VKA przed leczeniem operacyjnym czy procedurami inwazyjnymi. Wielu chirurgów oczekuje obniżenia INR < 1,5 lub normalizacji układu krzepnięcia przed zabiegiem operacyjnym. Przed zastosowaniem leczenia heparyną w trakcie przerwy w doustnej antykoagulacji należy uwzględnić, czy u danego pacjenta ryzyko udaru mózgu lub incydentu zakrzepowo-zatorowego przewyższa zagrożenie istotnego klinicznie krwawienia, nawet w trakcie ambulatoryjnych, niewielkich zabiegów chirurgicznych.

W przypadku stosowania VKA w postaci warfaryny, której okres półtrwania wynosi 36–42 h, w celu wystarczającego obniżenia wartości INR należy przerwać leczenie około 5 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym (co odpowiada około 5 okresom półtrwania warfaryny). W przypadku stosowania fenoprokumonu jako VKA leczenie należy przerwać 10 dni przed planowaną operacją, gdyż okres półtrwania leku wynosi 96–140 h. Rozsądne wydaje się przeprowadzenie operacji lub procedury inwazyjnej wywołującej ryzyko krwawienia przy subterapeutycznym poziomie antykoagulacji trwającym do 48 h, bez zastępowania dotychczasowego leku heparyną. Należy powrócić do „zwykłej” dawki utrzymującej terapeutyczne wartości INR (bez dawki nasycającej) wieczorem po zabiegu (lub następnego dnia rano), upewniając się o właściwej hemostazie. Jeśli istnieje potrzeba przeprowadzenia zabiegu operacyjnego mimo wciąż podwyższonych wartości INR > 1,5, można rozważyć podanie doustnie witaminy K w niskiej dawce (1–2 mg).

U pacjentów z wszczepioną sztuczną zastawką lub u chorych z AF obciążonych wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych sposób postępowania jest bardziej problematyczny. U tych pacjentów na czas przerwania doustnej antykoagulacji należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą LMWH lub heparyny niefrakcjonowanej (UFH) w dawkach terapeutycznych.

4.1.6.3. Stabilna choroba wieńcowa

U wielu pacjentów z AF występuje dodatkowo choroba wieńcowa lub zwężenie tętnic szyjnych i/lub PAD. Powszechnie takich pacjentów leczy się za pomocą VKA i dodatkowo jednego leku przeciwplatekowego, zazwyczaj kwasu acetylosalicylowego. Dodanie kwasu acetylosalicylowego do VKA nie zmniejsza ryzyka udaru mózgu czy incydentów naczyniowych (w tym zawału serca), ale znacznie zwiększa ryzyko krwawienia.

4.1.6.4. Ostre zespoły wieńcowe i/lub przezskórne interwencje wieńcowe

W aktualnych wytycznych dotyczących ACS i/lub przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI) zaleca się stosowanie podwójnego leczenia przeciwplatekowego w postaci kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu po przebyłym ostrym zespole wieńcowym oraz po wszczępieniu stentu (4 tygodnie po wszczępieniu stentu metalowego, 6–12 miesięcy po wszczępieniu stentu uwalniającego lek). Brak leczenia VKA wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością oraz wzrostem częstości poważnych incydentów sercowych, podczas gdy różnica odsetka krwawień między pacjentami otrzymującymi i nieotrzymującymi VKA nie jest istotna. Częstość występowania poważnych krwawień w trakcie potrójnej terapii przeciwzakrzepowej (VKA, kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel) wynosi 2,6–4,6% w ciągu 30 dni i wzrasta do 7,4–10,3% w trakcie 12 miesięcy. Dlatego też wydaje się, że można zaakceptować współczynnik ryzyka–korzyści związany z potrójną terapią przeciwzakrzepową prowadzoną krótko (np. 4 tygodnie) u pacjenta z niskim ryzykiem krwawienia.

Na podstawie systematycznego przeglądu oraz dokumentu opublikowanego przez Grupę Roboczą ESC do spraw zakrzepicy, zaakceptowanego przez EHRA i EAPCI (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*), sugeruje się, że należy unikać wszczępienia stentów uwalniających lek, a potrójną terapię przeciwzakrzepową (VKA, kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel) stosować krótko, zastępując ją następnie leczeniem przy użyciu VKA i pojedynczego leku przeciwplatekowego (kłopidogrelu czy też kwasu acetylosalicylowego) (tab. 11) [61]. U pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (tzn. bez ostrych objawów niedokrwienia lub zabiegu PCI/wszczępienia stentu przez ostatni rok) można stosować VKA w monoterapii, natomiast dodatkowe leczenie przeciwplatekowe nie powinno być stosowane. Opublikowane dane dowodzą, że stosowanie VKA u w profilaktyce wtórnej u pacjentów z chorobą wieńcową jest przynajmniej tak samo skuteczne jak leczenie kwasem acetylosalicylowym.

4.1.6.5. Planowe przezskórne interwencje wieńcowe

W przypadku planowych zabiegów PCI wszczępienie stentów uwalniających lek należy ograniczyć do szczególnych sytuacji anatomicznych oraz klinicznych, jak długie

Tabela 11. Strategie leczenia przeciwplatekowego po angioplastyce wieńcowej z implantacją stentów u pacjentów z AF obciążonych umiarkowanym do wysokiego ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (u których należy stosować doustne leczenie przeciwzakrzepowe)

Ryzyko krwawienia	Sytuacja kliniczna	Rodzaj stentu	Schemat leczenia przeciwzakrzepowego
Niskie lub pośrednie (np. wynik w skali HAS-BLED 0–2)	Zabieg planowy	Metalowy	1 miesiąc: potrójne leczenie VKA (INR 2,0–2,5) + ASA (≤ 100 mg/d.) + klopidogrel 75 mg/d. Przez całe życie: VKA (INR 2,0–3,0) w monoterapii
	Zabieg planowy	Uwalniający lek	3 (sirolimus, ewerolimus, takrolimus) do 6 (paklitaksel) miesięcy: potrójne leczenie VKA (INR 2,0–2,5) + ASA (≤ 100 mg/d.) + klopidogrel 75 mg/d. Do 12 miesięcy: skojarzenie VKA (INR 2,0–2,5) + klopidogrel 75 mg/d. ^a (lub ASA 100 mg/d.) Przez całe życie: VKA (INR 2,0–3,0) w monoterapii
	ACS	Metalowy/uwalniający lek	6 miesięcy: potrójne leczenie VKA (INR 2,0–2,5) + ASA (≤ 100 mg/d.) + klopidogrel 75 mg/d. Do 12 miesięcy: skojarzenie VKA (INR 2,0–2,5) + klopidogrel 75 mg/d. ^a (lub ASA 100 mg/d.) Przez całe życie: VKA (INR 2,0–3,0) w monoterapii
Wysokie (np. wynik w skali HAS-BLED ≥ 3)	Zabieg planowy	Metalowy ^b	2–4 tygodnie: potrójne leczenie VKA (INR 2,0–2,5) + ASA (≤ 100 mg/d.) + klopidogrel 75 mg/d. Przez całe życie: VKA (INR 2,0–3,0) w monoterapii
	ACS	Metalowy ^b	4 tygodnie: potrójne leczenie VKA (INR 2,0–2,5) + ASA (≤ 100 mg/d.) + klopidogrel 75 mg/d. Do 12 miesięcy: skojarzenie VKA (INR 2,0–2,5) + klopidogrel 75 mg/d. ^a (lub ASA 100 mg/d.) Przez całe życie: VKA (INR 2,0–3,0) w monoterapii

W przypadku wskazań należy rozważyć lek osłaniający żołądek w postaci inhibitora pompy protonowej (IPP). Zaadaptowano z [61]

^aAlternatywnie można rozważyć skojarzenie VKA (INR 2,0–3,0) + kwas acetylosalicylowy ≤ 100 mg/d.

^bW miarę możliwości należy unikać stentów uwalniających lek, ponieważ w przypadku ich zastosowania konieczna jest przedłużona (3–6 miesięcy) potrójna terapia przeciwzakrzepowa

ACS — ostry zespół wieńcowy; INR — znormalizowany wskaźnik międzynarodowy; VKA — antagonisty witaminy K; ASA — kwas acetylosalicylowy

zmiany, naczynia niewielkiego kalibru, cukrzyca itd., gdzie można oczekiwać istotnych korzyści w porównaniu z metalowymi stentami. Ponadto należy stosować przez 4 tygodnie skojarzoną terapię trzema lekami (VKA, kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem). Po zabiegu PCI z wszczepieniem stentu metalowego pacjent z AF i stabilną dławicą piersiową powinien otrzymywać przez 12 miesięcy OAC oraz klopidogrel w dawce 75 mg/d. lub, alternatywnie, kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg/d., a dodatkowo lek osłaniający żołądek z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI), antagonistów receptora H2 lub preparat neutralizujący kwas żołądkowy, w zależności od indywidualnego ryzyka krwawienia i zakrzepicy. Potrójne leczenie przeciwzakrzepowe należy stosować co najmniej miesiąc po wszczepieniu stentu metalowego, a znacznie dłużej w przypadku stentu uwalniającego lek (≥ 3 miesiące w przypadku takich leków, jak sirolimus, ewerolimus, takrolimus, oraz przynaj-

mniej 6 miesięcy przy stencie uwalniającym paklitaksel), następnie należy wdrożyć leczenie za pomocą VKA oraz klopidogrelu w dawce 75 mg/d. lub, alternatywnie, kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/d., a dodatkowo podawać lek osłaniający żołądek — w postaci PPI, antagonisty receptora H2 czy też preparatu neutralizującego kwas.

W przypadku występowania u pacjentów z AF umiarkowanego lub wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przyjąć strategię nieprzerwywania leczenia przeciwzakrzepowego na czas PCI oraz wykorzystać dostęp od tętnicy promieniowej, nawet przy terapeutycznych wartościach INR (2–3).

4.1.6.6. Zawał serca bez uniesienia odcinka ST

U pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST zaleca się stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej złożonej z kwasu acetylosalicylowego oraz klopidogrelu, ale

u chorych z AF obciążonych umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru mózgu należy również podawać OAC. W ostrej fazie zawału serca pacjent zazwyczaj otrzymuje kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, UFH bądź LMWH (np. enoksyparinę) lub biwalirudynę i/lub inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa (GPI). Wszczepienie stentów uwalniających lek należy ograniczać do klinicznych sytuacji opisanych powyżej (patrz tab. 11). Preferuje się strategię nieprzerywania podawania OAC, a miejscem dostępu pierwszego wyboru powinna być tętnica promieniowa.

W dalszym postępowaniu we wstępnym okresie (3–6 miesięcy), a u pacjentów obciążonych niewielkim ryzykiem krwawienia, nawet dłużej, należy stosować potrójne leczenie przeciwzakrzepowe (VKA, kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel). U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [np. wysoki wskaźnik ryzyka GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) lub TIMI] długotrwałe leczenie VKA można połączyć z podawaniem kłopidogrelu w dawce 75 mg/d. (lub alternatywnie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–100 mg oraz leku osłaniającego żołądek) przez 12 miesięcy.

4.1.6.7. Ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST leczony pierwotną interwencją wieńcową

U opisywanych pacjentów w fazie ostrej zawału serca często podaje się kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel i heparynę. W przypadku dużej objętości zakrzepu można podawać biwalirudynę lub GPI. Nie zaleca się mechanicznego usuwania skrzepliny (np. odsysania). Biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia związane ze skojarzoną terapią przeciwzakrzepową, nie należy podawać GPI lub biwalirudyny, gdy INR przekracza 2, z wyjątkiem procedury „ratunkowej”. W dalszym postępowaniu należy we wstępnym okresie (przez 3–6 miesięcy lub dłużej u wybranych pacjentów obciążonych niskim ryzykiem krwawienia) stosować potrójne leczenie przeciwzakrzepowe (VKA, kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel), a następnie do 12 miesięcy terapię VKA łącznie z kłopidogrelem w dawce 75 mg (lub, alternatywnie, kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg oraz lekiem osłaniającym żołądek).

4.1.6.8. Ostry udar mózgu

Udar mózgu bywa pierwszym symptomem AF, ze względu na częsty bezobjawowy przebieg arytmii. Dane z badań klinicznych dotyczące postępowania w takich przypadkach są ograniczone i dowodzą, że pacjenci w ciągu pierwszych 2 tygodni od wystąpienia udaru spowodowanego materiałem zatorowym pochodzącym z serca są obciążeni największym ryzykiem ponownego udaru, spowodowanego kolejnym incydentem zakrzepowo-zatorowym. Jednak leczenie przeciwzakrzepowe w ostrej fazie udaru może spowodować krwawienie wewnątrzczaszkowe lub ukrwotoczenie ogniska udarowego.

U pacjentów z AF objawiającym się w postaci ostrego udaru mózgu lub TIA przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego należy ustabilizować wartości ciśnienia oraz wykluczyć krwawienie wewnątrzczaszkowe za pomocą metod obrazowych, czyli CT lub rezonansu magnetycznego (MRI). Jeśli nie ma cech krwawienia wewnątrzczaszkowego, leczenie przeciwzakrzepowe można włączyć po 2 tygodniach, natomiast w przypadku obecności krwawienia nie należy podawać leków przeciwzakrzepowych. U pacjentów z AF i ostrym epizodem TIA, po wykluczeniu udaru mózgu i krwawienia wewnątrzczaszkowego, leczenie przeciwzakrzepowe należy włączyć tak szybko, jak to jest możliwe.

Bezobjawowy udar mózgu

Ponieważ u pacjentów z AF występują głównie udary mózgu o etiologii zatorowej, wykrycie bezobjawowych zatorów naczyń mózgowych może pomóc w zidentyfikowaniu osób obciążonych wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych. Na podstawie badań obrazowych (CT/MRI) stwierdzono większą częstość występowania bezobjawowych udarów mózgu u pacjentów z AF w porównaniu z osobami z rytmem zatokowym. Na podstawie przezczaszkowego badania ultrasonograficznego metodą Dopplera można zidentyfikować pacjentów bez objawów, z aktywnym źródłem zatorowym, lub osoby po przebytym udarze mózgu obciążone wysokim ryzykiem ponownego udaru.

4.1.6.9. Trzepotanie przedsionków

W dużej grupie pacjentów w podeszłym wieku retrospektywnie oceniano ryzyko wystąpienia udaru mózgu związane z trzepotaniem przedsionków, stwierdzając, że jest ono porównywalne z ryzykiem związanym z AF. Dlatego też pacjenci z trzepotaniem przedsionków wymagają takiej samej profilaktyki przeciwzakrzepowej jak chorzy z AF.

4.1.7. Kardiowersja

Dobrze udokumentowano zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych po kardiowersji. Dlatego też uważa się za obowiązkowe leczenie przeciwzakrzepowe przed planową kardiowersją w przypadku AF trwającego > 48 h lub AF o nieznanym czasie trwania. Na podstawie populacyjnych badań obserwacyjnych uważa się, że leczenie VKA (przy wartościach INR 2,0–3,0) powinno trwać przez co najmniej 3 tygodnie poprzedzające kardiowersję. Zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową zarówno w przypadku farmakologicznej, jak i elektrycznej kardiowersji AF trwającego > 48 h. Leczenie VKA należy kontynuować co najmniej przez 4 tygodnie po kardiowersji, ze względu na ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego związanego z zaburzeniami funkcji lewego przedsionka/LAA (tzw. ogłuszenie przedsionków) po kardiowersji. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka udaru mózgu lub nawrotu AF leczenie VKA należy

Zalecenia dotyczące zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe u wszystkich pacjentów z AF, poza chorymi obciążonymi niskim ryzykiem (izolowane AF, wiek < 65 lat lub obecność przeciwwskazań)	I	A	[47, 48, 63]
Zaleca się, aby dokonywać wyboru leczenia przeciwzakrzepowego, uwzględniając bezwzględne ryzyko udaru mózgu/incydentu zakrzepowo-zatorowego i krwawienia oraz względny stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta	I	A	[47, 48, 50]
W celu oceny ryzyka udaru mózgu u pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa zaleca się korzystanie na wstępie ze skali CHADS ₂ [niewydolność serca, nadciśnienie, wiek, cukrzyca, udar mózgu (2 pkt)] jako prostej i łatwej do zapamiętania	I	A	[50]
• U pacjentów z wynikiem w skali CHADS ₂ ≥ 2, przy braku przeciwwskazań, zaleca się długotrwałe leczenie doustnym antykoagulantem, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 (docelowo 2,5)	I	A	[47, 48, 54]
W celu dokładniejszej, kompleksowej oceny ryzyka udaru mózgu w przypadku AF (np. gdy wynik w skali CHADS ₂ wynosi 0–1) zaleca się sposób podejścia oparty na identyfikacji czynników ryzyka, uwzględniając „duże” oraz „klinicznie istotne małe” czynniki ryzyka udaru mózgu ^c	I	A	[52]
• Pacjenci z 1 dużym lub ≥ 2 „klinicznie istotnymi małymi” czynnikami ryzyka udaru mózgu są obciążeni dużym ryzykiem i przy braku przeciwwskazań zaleca się u nich leczenie OAC (np. VKA), uzależniając dawkę od INR, który powinien wynosić 2,0–3,0	I	A	[52]
• Pacjenci z jednym „klinicznie istotnym małym” czynnikiem ryzyka udaru mózgu są obciążeni pośrednim ryzykiem udaru mózgu. Również u nich zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe w postaci:	I	A	[52]
— terapii doustnym antykoagulantem (np. VKA) lub	I	A	[52]
— ASA w dawce 75–325 mg/d.	I	B	[48]
• U pacjentów bez czynników ryzyka (głównie < 65. rż., z izolowanym AF, bez czynników ryzyka), u których ryzyko udaru mózgu jest niskie, zaleca się ASA w dawce 75–325 mg/d. lub brak leczenia przeciwzakrzepowego	I	B	[52]
U pacjentów z AF oraz mechaniczną protezą zastawkową zaleca się, aby docelowe wartości INR w czasie leczenia VKA uzależniać od pozycji oraz typu zastawki, utrzymując INR na poziomie przynajmniej 2,5 w przypadku sztucznej zastawki mitralnej oraz 2,0 w przypadku protezy zastawki aortalnej	I	B	[63, 64]
U pacjentów z trzepotaniem przedsionków zaleca się takie samo leczenie przeciwzakrzepowe jak w przypadku AF	I	C	
Wybór leczenia przeciwzakrzepowego uzależnia się od tych samych kryteriów, niezależnie od typu AF (np. napadowe, przetrwałe czy utrwalone)	IIa	A	[47, 48]
U większości pacjentów z jednym „klinicznie istotnym małym” czynnikiem ryzyka udaru mózgu należy rozważyć raczej leczenie doustnym antykoagulantem (np. VKA) niż podawanie ASA, na podstawie oceny ryzyka powikłań krwotocznych, zdolności do bezpiecznego stosowania skutecznego długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego oraz preferencji pacjenta	IIa	A	[47, 48]
U pacjentów z niskim ryzykiem udaru mózgu (głównie < 65. rż., z izolowanym AF, bez czynników ryzyka) należy rozważyć raczej niestosowanie leczenia przeciwzakrzepowego niż terapię ASA	IIa	B	[47, 48]
U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na leczenie OAC, lub wobec istnienia oczywistych przeciwwskazań (np. niezdolność do monitorowania leczenia), przy niskim ryzyku powikłań krwotocznych należy rozważyć skojarzone leczenie ASA w dawce 75–100 mg/d. oraz kłopidogrelem 75 mg/d.	IIa	B	[58]



Zalecenia dotyczące zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym cd.

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Przy wprowadzaniu leczenia przeciwzakrzepowego (VKA czy ASA) należy ocenić ryzyko krwawienia; ryzyko krwawienia związane z leczeniem ASA jest porównywalne do ryzyka związanego z VKA, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku	IIa	A	[56, 60, 65]
Oceniając ryzyko krwawienia, należy rozważyć posłużenie się skalą HAS-BLED [nadciśnienie, nieprawidłowa funkcja wątroby/nerek, udar mózgu, krwawienie w wywiadzie lub skłonność do krwawień, zmienny poziom INR, podeszły wiek (> 65 lat, leki/alkohol)], w której wynik ≥ 3 oznacza wysokie ryzyko, wymagające zwiększonej uwagi i systematycznej kontroli wskazań do antykoagulacji po rozpoczęciu leczenia OAC lub ASA	IIa	B	[60]
U pacjentów z AF, którzy nie mają mechanicznej protezy zastawkowej, oraz tych, którzy nie są obciążeni wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych, przed wykonaniem zabiegów chirurgicznych lub procedur diagnostycznych związanych z ryzykiem krwawienia należy rozważyć przerwanie leczenia OAC (z subterapeutycznym poziomem INR do 48 h) bez zastępowania OAC heparyną i leczenia „pomostowego”	IIa	C	
U pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową lub z wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych przed wykonaniem zabiegów chirurgicznych lub procedur diagnostycznych należy rozważyć przeciwzakrzepowe leczenie „pomostowe”, z zastosowaniem terapeutycznych dawek LMWH lub UFH w okresie czasowego odstawienia OAC	IIa	C	
Po zabiegu operacyjnym należy rozważyć ponowne włączenie leczenia OAC w „zwykłej” ustalonej dawce (bez dawki nasycającej) wieczorem lub następnego dnia rano po zabiegu, przy prawidłowej hemostazie	IIa	B	
Należy rozważyć ponowną ocenę korzyści ryzyka i potrzeby leczenia przeciwzakrzepowego w regularnych odstępach czasu	IIa	C	
U pacjentów, u których w przebiegu AF dochodzi do udaru mózgu lub TIA, przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego należy znormalizować wartości ciśnienia tętniczego i wykonać badanie obrazowe mózgu (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w celu wykluczenia krwawienia	IIa	C	
Przy nieobecności krwawienia wewnątrzczaszkowego leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć około 2 tygodnie po wystąpieniu udaru mózgu, natomiast w przypadku krwawienia leczenie przeciwzakrzepowe jest przeciwwskazane	IIa	C	
W przypadku rozległych zmian udarowych należy rozważyć opóźnienie włączenia doustnej antykoagulacji ze względu na ryzyko ukrwotoczenia ogniska udarowego	IIa	C	
U pacjentów z ostrym TIA w przebiegu AF doustne leczenie przeciwzakrzepowe należy rozważyć tak szybko, jak to jest możliwe, po wykluczeniu udaru mózgu lub krwawienia	IIa	C	
U niektórych pacjentów z jednym małym klinicznie istotnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu (np. kobieta < 65. rż., bez innych czynników ryzyka) należy rozważyć raczej leczenie ASA niż doustnym antykoagulantem	IIb	C	
Jeśli z powodu leczenia operacyjnego istnieje konieczność przerwania leczenia doustnym antykoagulantem na więcej niż 48 h, u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka można rozważyć podawanie heparyny niefrakcjonowanej lub LMWH podskórnie	IIb	C	
U pacjentów z AF, u których potwierdzono udar niedokrwienny lub incydent zakrzepowo-zatorowy w czasie standardowego leczenia VKA (przy wartościach INR 2,0–3,0), należy raczej rozważyć zwiększenie intensywności leczenia przeciwzakrzepowego, tak aby INR wynosił 3,0–3,5, niż dodanie leku przeciwkrwotoczowego	IIb	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

„Duże” czynniki ryzyka, które wiążą się z największym ryzykiem występowania udaru mózgu w przypadku AF, to: przebyty incydent zakrzepowo-zatorowy (udar mózgu, TIA lub systemowy epizod zatorowy), wiek ≥ 75 lat i zwężenie zastawki mitralnej o podłożu reumatycznym. „Klinicznie istotne małe” czynniki ryzyka to: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca albo umiarkowane lub ciężkie upośledzenie funkcji LV (frakcja wyrzutowa 40% lub

mniej) oraz cukrzyca. Inne „klinicznie istotne małe” to płeć żeńska, wiek 65–74 lata i choroba naczyniowa (zawał serca, niehomogenna blaszka miażdżycowa w aorcie, zwężenia tętnic szyjnych, miażdżycza tętnic obwodowych). Opisywany sposób postępowania na podstawie oceny czynników ryzyka można również wyrazić poprzez akronim CHA₂DS₂-VASc [niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek \geq 75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt), choroba naczyniowa, wiek 65–74 lata, płeć (żeńską)]. Powyższy schemat obejmuje system punktowy, w którym w przypadku przebytego udaru mózgu, TIA lub systemowego epizodu zatorowego albo w wieku \geq 75 lat przyznaje się 2 punkty, po 1 punkcie w przypadku wieku 65–74 lata, wywiadu w kierunku nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, objawów niewydolności serca oraz choroby naczyniowej (zawał serca, miażdżycza naczyń obwodowych, złożona blaszka miażdżycowa w aorcie) oraz płci żeńskiej.

AF — migotanie przedsionków; CHADS₂ — skala CHADS₂; niewydolność serca, nadciśnienie, wiek, cukrzyca, udar mózgu (2 pkt); INR — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; LMWH — heparyna niskocząsteczkowa; OAC — doustny antykoagulant; TIA — przemijający atak niedokrwienny; VKA — antagonisty witaminy K; ASA — kwas acetylosalicylowy

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego w przypadku AF i ACS/PCI

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z AF oraz stabilną dławicą piersiową poddanych planowej PCI należy rozważyć wszczęcie BMS i unikać stentów uwalniających lek, poza ściśle określonymi sytuacjami klinicznymi (np. długie zwężenie, mały kaliber naczynia, cukrzyca itd.), w których można się spodziewać istotnych korzyści w porównaniu z BMS	IIa	C	
W krótkim okresie po planowym zabiegu PCI należy rozważyć potrójne leczenie przeciwzakrzepowe (VKA, ASA, kłopidogrel), a następnie przedłużoną terapię (do 1 roku) za pomocą VKA oraz kłopidogrelu 75 mg/d. (lub, alternatywnie, ASA w dawce 75–100 mg/d., łącznie z lekiem osłaniającym żołądek w postaci IPP, antagonisty H ₂ lub leków neutralizujących)	IIa	C	
Po planowym zabiegu PCI należy rozważyć leczenie skojarzone kłopidogrelem oraz VKA i ASA przez co najmniej miesiąc po wszczęciu BMS, a dłużej po wszczęciu stentów uwalniających lek (co najmniej 3 miesiące w przypadku stentów uwalniających sirolimus, a przynajmniej 6 miesięcy w przypadku stentów uwalniających paklitaksel); następnie, jeśli to konieczne, należy rozważyć leczenie VKA oraz kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. (lub, alternatywnie, ASA w dawce 75–100 mg/d., łącznie z lekiem osłaniającym żołądek w postaci IPP, antagonisty H ₂ lub leków neutralizujących)	IIa	C	
Po przebyciu ACS, niezależnie od sposobu leczenia (inwazyjnego lub zachowawczego), u pacjentów z AF należy rozważyć potrójne leczenie przeciwzakrzepowe (VKA, ASA, kłopidogrel) przez krótki okres (3–6 miesięcy) lub dłużej u wybranych pacjentów o niskim ryzyku powikłań krwotocznych, a następnie przedłużoną terapię za pomocą VKA oraz kłopidogrelu 75 mg/d. (lub, alternatywnie, ASA w dawce 75–100 mg/d., łącznie z lekiem osłaniającym żołądek w postaci IPP, antagonisty H ₂ lub leków neutralizujących)	IIa	C	
U pacjentów leczonych preparatem przeciwzakrzepowym, z wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych, preferuje się nieprzerwanie leczenia VKA oraz dostęp naczyniowy drogą tętnicy promieniowej jako postępowanie pierwszego wyboru, nawet przy terapeutycznej wartości INR (2–3)	IIa	C	
W przypadku leczenia skojarzonego kłopidogrelem oraz niską dawką ASA można rozważyć ostrożne zmniejszenie dawki antykoagulantu, z wartością INR 2,0–2,5	IIb	C	
Po zabiegu chirurgicznej rewaskularyzacji u pacjentów z AF należy rozważyć leczenie VKA oraz pojedynczym lekiem przeciwplatek w czasie pierwszych 12 miesięcy po zabiegu, ale opisany sposób postępowania nie został dostatecznie dobrze oceniony i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	IIb	C	
U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (np. > rok bez ostrych objawów dławicowych) można rozważyć monoterapię VKA, bez leczenia przeciwplatekowego przy nieobecności kolejnych epizodów sercowo-naczyniowych	IIb	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

ACS — ostry zespół wieńcowy; BMS — klasyczny stent metalowy; INR — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; IPP — inhibitor pompy protonowej; PCI — przeszkońska interwencja; VKA — antagonisty witaminy K; ASA — kwas acetylosalicylowy

Zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego związanego z kardiowersją

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W przypadku czasu trwania AF \geq 48 h lub o nieznanym czasie trwania zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem (INR 2,0–3,0) przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją oraz przez 4 tygodnie po kardiowersji, niezależnie od metody przywrócenia rytmu zatokowego (kardiowersja elektryczna lub farmakologiczna lekiem podanym <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>)	I	B	[63]
U pacjentów z AF wymagającym pilnej/natychmiastowej kardiowersji z powodu zaburzeń hemodynamicznych zaleca się podanie heparyny (bolus <i>i.v.</i> , a następnie wlew <i>i.v.</i> UFH lub LMWH w dawce dostosowanej do masy ciała)	I	C	
Po pilnej/natychmiastowej kardiowersji u pacjentów z AF trwającym 48 godzin lub dłużej lub gdy czas trwania AF jest nieznanym, zaleca się stosowanie OAC przez \geq 4 tygodnie, podobnie jak w przypadku chorych poddanych kardiowersji w trybie planowym	I	B	[63]
U pacjentów z AF trwającym $<$ 48 godzin, z wysokim ryzykiem udaru mózgu przed kardiowersją zaleca się podanie <i>i.v.</i> UFH lub LMWH w dawce dostosowanej do masy ciała, a następnie długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą VKA (docelowy INR 2,0–3,0)	I	B	[47, 54, 63]
W przypadku czasu trwania AF \geq 48 h zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem przez co najmniej 4 tygodnie po pilnej/natychmiastowej kardiowersji, podobnie jak u chorych poddawanych planowej kardiowersji	I	B	[63]
U pacjentów z wysokim ryzykiem udaru mózgu zaleca się długotrwałe kontynuowanie doustnej terapii przeciwzakrzepowej za pomocą VKA (INR 2,0–3,0)	I	B	[47, 54, 63]
Jako alternatywę dla leczenia przeciwzakrzepowego przed kardiowersją zaleca się wykonanie badania TEE w celu wykluczenia skrzepliny w lewym przedsionku lub uszku lewego przedsionka	I	B	[42]
U pacjentów poddawanych kardiowersji po ocenie TEE, u których nie wykazano obecności skrzepliny, zaleca się przeprowadzenie kardiowersji natychmiast po podaniu heparyny. Leczenie heparyną należy kontynuować, dopóki nie zastosuje się skutecznej antykoagulacji doustnej, którą należy utrzymywać przynajmniej 4 tygodnie po kardiowersji	I	B	[42]
U pacjentów, u których w badaniu TEE wykazano obecność skrzepliny, zaleca się stosowanie VKA (INR 2,0–3,0) przez co najmniej 3 tygodnie, a następnie kontrolne badanie TEE w celu potwierdzenia rozpuszczenia skrzepliny	I	C	
U pacjentów z trzepotaniem przedsionków zaleca się identyczne postępowanie jak w przypadku AF	I	C	
U pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu lub nawrotu AF leczenie przeciwzakrzepowe należy kontynuować do końca życia, niezależnie od trwałego przywrócenia rytmu zatokowego po kardiowersji	IIa	B	[63]
Jeśli w kontrolnym badaniu TEE w sposób pewny wyklucza się obecność skrzepliny, należy wykonać kardiowersję, a następnie należy rozważyć leczenie doustnym antykoagulantem przez 4 tygodnie lub do końca życia (przy obciążeniu czynnikami ryzyka)	IIa	C	
W przypadku obecności skrzepliny w kontrolnym badaniu TEE można rozważyć alternatywny sposób leczenia (np. kontrola częstotliwości rytmu komór)	IIb	C	
U pacjentów, u których czas trwania AF na pewno nie przekracza 48 h, bez czynników ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, przed kardiowersją można rozważyć podanie <i>i.v.</i> heparyny lub LMWH w dawce dostosowanej do masy ciała, bez potrzeby doustnej antykoagulacji po kardiowersji	IIb	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana; INR — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; OAC — doustny antykoagulant; TEE — echokardiografia przezprzełykowa; VKA — antagonisty witaminy K

prowadzić do końca życia, niezależnie od utrzymującego się po kardiowersji rytmu zatokowego.

U pacjentów, u których AF trwa na pewno < 48 h, można wykonać kardiowersję natychmiast po podaniu UFH *i.v.*, a następnie LMWH podskórnice. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka udaru (patrz rozdział 4.1.1) po kardiowersji należy włączyć doustny antykoagulant, który powinien być podawany do końca życia. Należy kontynuować podawanie UFH lub LMWH aż do osiągnięcia terapeutycznych wartości INR (2,0–3,0). Pacjenci bez czynników ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego nie wymagają kontynuacji leczenia przeciwzakrzepowego.

U pacjentów z AF trwającym > 48 h, niestabilnych hemodynamicznie (objawy dławicowe, zawał serca, wstrząs, obrzęk płuc), należy wykonać pilną kardiowersję poprzedzoną podaniem UFH lub LMWH. Po kardiowersji należy rozpocząć leczenie OAC, kontynuując podawanie heparyny aż do osiągnięcia terapeutycznych wartości INR (2,0–3,0). Czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego (4 tygodnie czy przez całe życie) zależy od obecności czynników ryzyka udaru mózgu.

4.1.7.1. Kardiowersja na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego

Obowiązkowy 3-tygodniowy okres leczenia OAC przed kardiowersją można skrócić, jeśli w badaniu TEE nie uwidoczniło obecności skrzepliny w LA lub LAA. Na podstawie badania TEE można stwierdzić nie tylko skrzeplinę w LAA lub w obrębie lewego przedsionka, ale również uwidocznienie krwi echogenną czy niehomogenną blaszkę miażdżycową w aorcie. Strategię kardiowersji po wykonaniu badania TEE zaleca się alternatywnie do 3-tygodniowego leczenia przeciwzakrzepowego poprzedzającego kardiowersję, jeśli ośrodek dysponuje odpowiednim sprzętem i zatrudnia wykwalifikowany personel oraz w przypadku konieczności wcześniejszej kardiowersji, braku zgody pacjenta na leczenie przeciwzakrzepowe poprzedzające kardiowersję czy potencjalne ryzyko krwawienia, a także w wypadku dużego ryzyka wytworzenia skrzepliny w LA/LAA [42].

Jeśli w badaniu TEE nie uwidoczniło skrzepliny, przed kardiowersją należy podać UFH lub LMWH, a następnie kontynuować leczenie heparyną po kardiowersji, aż do osiągnięcia terapeutycznych wartości wskaźnika INR za pomocą doustnego antykoagulanta.

Jeżeli w badaniu TEE uwidoczniła się skrzeplina w lewym przedsionku lub LAA, należy zastosować leczenie VKA (INR 2,0–3,0) przez przynajmniej 3 tygodnie, a następnie powtórzyć TEE. Kardiowersję można wykonać w przypadku ewidentnego rozpuszczenia się skrzepliny, a po kardiowersji należy przez całe życie kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe. Jeśli nadal uwidoczniła się skrzeplina, strategię utrzymywania rytmu zatokowego należy zmienić na kontrolę częstotliwości rytmu komór, zwłaszcza jeśli nie występują objawy AF, ponieważ ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego związanego z kardiowersją jest bardzo duże (ryc. 5).

4.1.8. Niefarmakologiczne metody zapobiegania udarom

Za główne źródło tworzących się skrzeplin uważa się LAA. Dlatego też zamknięcie ujścia LAA u pacjentów z AF może ograniczyć tworzenie się skrzeplin w przedsionku oraz zmniejszyć ryzyko udaru mózgu. Warto zauważyć, że w 40% przypadków nie udaje się całkowicie zamknąć LAA, a takie niepełne zamknięcie uznaje się za czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Za kandydatów do zabiegu zamknięcia LAA można uważać szczególnie chorych z przeciwwskazaniami do długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego. W badaniu PROTECT AF (*WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in PATients with Atrial Fibrillation*) [62] 707 pacjentów losowo przydzielono do grupy, w której wykonano zabieg przezskórny zamknięcia LAA (za pomocą urządzenia WATCHMAN), a następnie zaprzestano podawania warfaryny ($n = 463$), lub grupy leczonej VKA (wartości INR w zakresie 2–3, grupa kontrolna; $n = 244$). Pierwotną skuteczność postępowania inwazyjnego w odniesieniu do odsetka incydentów (złożony punkt końcowy w postaci udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zatorowości) oceniano nie gorzej niż leczenie VKA (0,62; 95% CI: 0,35–1,25). W grupie leczonej inwazyjnie obserwowano jednak większą liczbę niekorzystnych incydentów związanych z powikłaniami okołozabiegowymi niż w grupie kontrolnej.

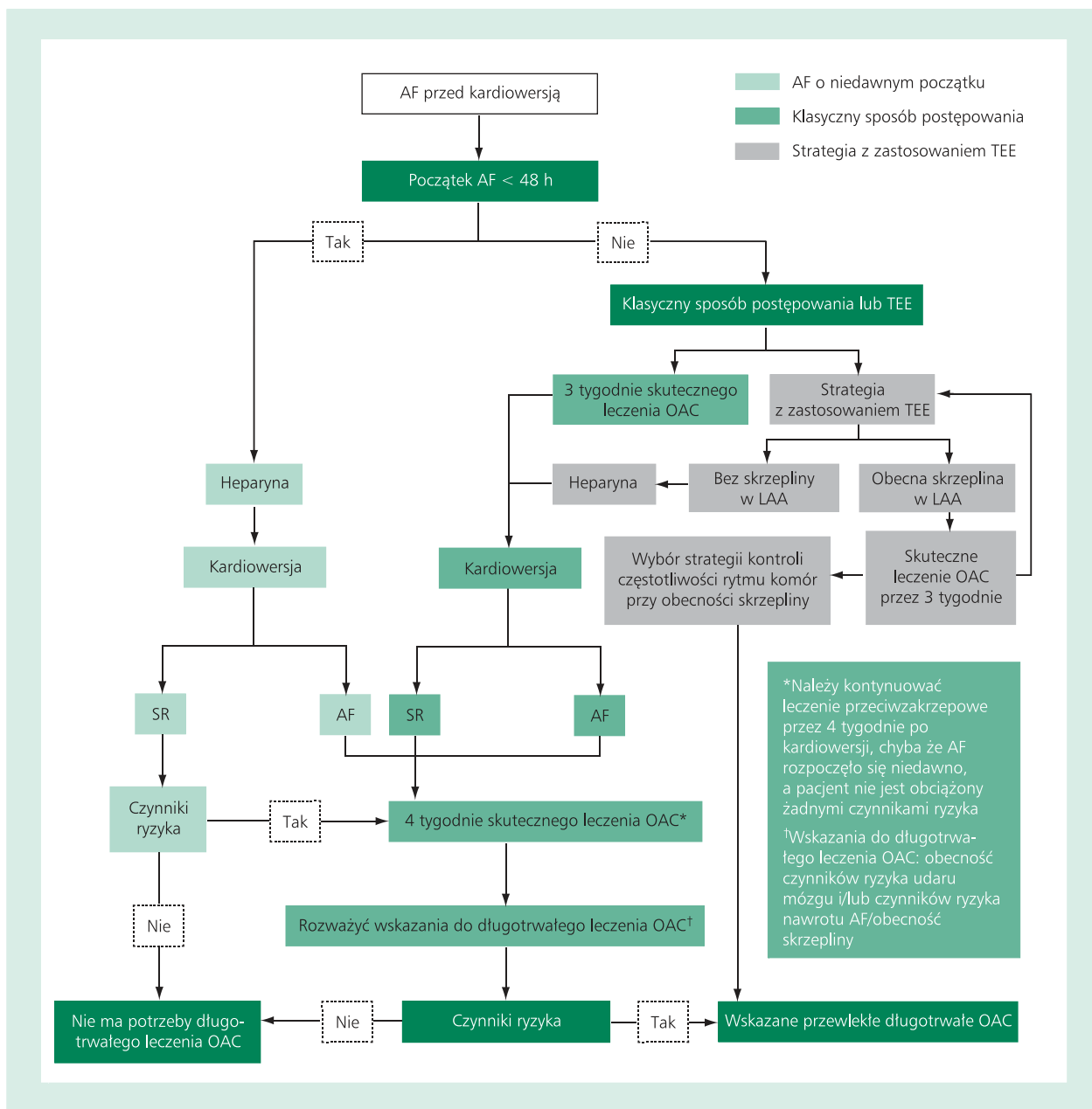
4.2. STRATEGIA UTRZYMYWANIA RYTMU ZATOKOWEGO LUB KONTROLI CZĘSTOTLIWOŚCI RYTMU KOMÓR

4.2.1. Doraźne metody przywracania rytmu zatokowego i kontrola częstotliwości rytmu komór

Doraźne postępowanie u pacjentów z AF polega na doraźnym zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym oraz poprawie funkcji serca. Na decyzję o przywróceniu rytmu zatokowego w trybie pilnym (u wybranych pacjentów) lub o doraźnym zwolnieniu rytmu komór (u większości pacjentów) powinna wpłynąć głównie ocena ciężkości objawów klinicznych związanych z AF.

4.2.1.1. Doraźna kontrola częstotliwości rytmu komór

U pacjentów z AF szybka częstotliwość rytmu komór oraz niemiarowość rytmu serca mogą powodować poważne zaburzenia hemodynamiczne. Pacjenci z szybkim rytmem komór zazwyczaj wymagają doraźnego zwolnienia częstotliwości rytmu komór. U pacjentów w stanie stabilnym można to osiągnąć poprzez doustne podanie leku beta-adrenolitycznego lub niedihydropidynowego antagonisty wapnia. U pacjentów z poważnymi objawami klinicznymi bardzo skutecznie może działać podany *i.v.* werapamil lub metoprolol, które zwalniają gwałtownie przewodzenie w węzle p-k. Docelo-



Rycina 5. Kardiowersja w przypadku stabilnego hemodynamicznie AF, rola echokardiografii przezprzełykowej oraz strategia leczenia przeciwzakrzepowego. LA — lewy przedsionek; LAA — uszko lewego przedsionka; OAC — doustny antykoagulant; SR — rytm zatokowy; TEE — przezprzełykowe badanie echokardiograficzne

wa częstotliwość rytmu komór w ostrych stanach powinna wynosić 80–100/min. U wybranych chorych, zwłaszcza ze znacznie upośledzoną funkcją LV, można zastosować amiodaron. W przypadku AF z wolnym rytmem komór można podać atropinę (0,5–2 mg *i.v.*), ale pacjent z objawową bradyarytmią wymaga pilnej kardiowersji bądź założenia do prawej komory elektrody do czasowej stymulacji.

Strategię kontroli częstotliwości rytmu komór zastosowaną w stanie ostrym zazwyczaj należy kontynuować długo-

trwale; szczegóły postępowania i stosowane leki omówiono w rozdziale 4.3.2.

4.2.1.2. Kardiowersja farmakologiczna

Wiele napadów AF kończy się samoistnie w ciągu pierwszych godzin lub dni od wystąpienia. Przy istnieniu wskazań medycznych (np. u pacjentów z poważnymi objawami klinicznymi) u chorych, u których objawy utrzymują się mimo właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór, lub u osób, u któ-

rych prowadzi się strategię utrzymywania rytmu zatokowego, można przeprowadzić farmakologiczną kardiwersję poprzez podanie leku antyarytmicznego w formie dożylnego bolusa.

Rytm zatokowy rzadziej udaje się przywrócić po podaniu leków antyarytmicznych niż wykonując KE, ale kardiwersja farmakologiczna nie wymaga znieczulenia i może ułatwić wybór leku antyarytmicznego, służącego do zapobiegania kolejnym napadom AF. Większość pacjentów poddawanych farmakologicznej kardiwersji wymaga stałego nadzoru medycznego oraz ciągłego monitorowania EKG w trakcie podawania leku oraz w okresie następującym bezpośrednio po nim (zazwyczaj około połowy okresu półtrwania leku), ze względu na ryzyko proarytmii w postaci komorowych zaburzeń rytmu, zahamowania zatokowego czy bloku p-k. Wybrani pacjenci leczeni ambulatoryjnie mogą z powodzeniem powtarzać farmakologiczne kardiwersje z zastosowaniem le-

ków doustnych (leczenie typu „tabletki w kieszeni”) [67], ponieważ dobrze udokumentowano bezpieczeństwo tego rodzaju postępowania (patrz strona 520). W celu farmakologicznej kardiwersji można zastosować kilka preparatów (tab. 12), które wymieniono poniżej.

Flekainid, który zazwyczaj podaje się pacjentom z AF o krótkim czasie trwania (zwłaszcza < 24 h), skutecznie przywraca rytm zatokowy (u 67–92% chorych). Zazwyczaj podaje się 2 mg/kg w czasie 10 min. U większości pacjentów rytm zatokowy powraca w ciągu pierwszej godziny po dożylnym podaniu leku. Preparat cechuje się mniejszą skutecznością w przypadku trzepotania przedsionków lub przetrwałego AF.

W przypadku krótko trwającego napadu AF flekainid może skutecznie działać również w postaci doustnej. Zalecane dawki wynoszą 200–400 mg (patrz leczenie typu „tabletki w kieszeni”). Nie należy podawać flekainidu pacjen-

Tabela 12. Leki i ich dawkowanie stosowane w celu farmakologicznego przywrócenia rytmu zatokowego w przypadku AF (o niedawnym początku)

Lek	Dawka początkowa	Dalsze dawkowanie	Działania niepożądane/ryzyko
Amiodaron	5 mg/kg mc. w ciągu 1 h	50 mg/h	Zapalenie żyły, hipotonia. Może zwalniać rytm komór. Opóźniony powrót rytmu zatokowego
Flekainid	2 mg/kg mc. w ciągu 10 min lub 200–300 mg p.o.	Nie dotyczy	Lek niewskazany u pacjentów z istotną strukturalną chorobą serca; może wydłużać odstęp QT i poszerzać zespoły QRS; może w niezamierzony sposób przyspieszać rytm komór wskutek konwersji AF do trzepotania przedsionków z przewodzeniem do komór 1:1
Ibutylid	1 mg/kg mc. w ciągu 10 min	1 mg/kg mc. w ciągu 10 min po kolejnych 10 min	Może powodować wydłużenie odstępu QT oraz częstoskurcz <i>torsade de pointes</i> ; należy zwracać uwagę na nieprawidłową fałę T–U oraz wydłużenie QT. Może spowalniać rytm komór
Propafenon	2 mg/kg mc. w ciągu 10 min lub 450–600 mg p.o.		Lek niewskazany u pacjentów z istotną strukturalną chorobą serca; może wydłużać odstęp QT; może nieznacznie zwalniać rytm komór; może w niezamierzony sposób przyspieszać rytm komór wskutek konwersji AF do trzepotania przedsionków z przewodzeniem do komór 1:1
Wernakalant	3 mg/kg mc. w ciągu 10 min	Powtórny wlew 2 mg/kg mc. w ciągu 10 min po 15 min obserwacji	Jak dotychczas, oceniany jedynie w badaniach klinicznych, niedawno dopuszczony do leczenia [68–70] ^a

^aWernakalant ostatnio został wprowadzony do leczenia za zgodą *European Medicines Agency* w przypadku AF o niedawnym początku (≤ 7 dni u pacjentów niechirurgicznych, ≤ 3 dni u pacjentów chirurgicznych) w celu szybkiego przywrócenia rytmu zatokowego u osób dorosłych [68, 69]. Porównywany bezpośrednio z amiodaronem w badaniu AVRO (prospektywne, randomizowane kontrolowane podwójnie ślepe badanie w III fazie) wernakalant okazał się skuteczniejszy od amiodaronu w szybkim przywróceniu rytmu zatokowego (51,7% v. 5,7% po 90 min od rozpoczęcia leczenia; $p < 0,0001$) [70]. Lek podaje się we wstępnej dawce dożylniej (3 mg/kg mc. w ciągu 10 min), po 15 minutach obserwacji, jeśli to konieczne, podaje się kolejną dożylną dawkę (2 mg/kg mc. w ciągu 10 min). Wernakalant jest przeciwwskazany u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym < 100 mm Hg, ciężką stenozą aortalną, niewydolnością serca (klasa NYHA III i IV), ACS przebyłym w ciągu ostatnich 30 dni lub wydłużonym odstępem QT. Przed zastosowaniem leku należy dobrze nawodnić pacjenta. Należy monitorować EKG i parametry hemodynamiczne, a w przypadku nieskuteczności leczenia — zastosować KE. Lek można stosować u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, nadciśnieniem tętniczym czy łagodnymi objawami niewydolności serca. Pozycja kliniczna opisywanego leku nie została jeszcze określona, ale prawdopodobnie będzie stosowany w celu szybkiego przerywania napadu AF o niedawnym początku u pacjentów z izolowanym AF, nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową oraz łagodnymi do umiarkowanych objawami niewydolności serca (NYHA I–II)

KE — kardiwersja elektryczna; i.v. — dożylnie; NYHA — *New York Heart Association*; p.o. — doustnie; ACS — ostry zespół wieńcowy; QT — odstęp QT; T–U — nieprawidłowa repolaryzacja fali (T–U)

tom z AF o podłożu strukturalnej choroby serca przebiegającej z nieprawidłową funkcją LV czy z niedokrwieniem mięśnia sercowego.

W kilku randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo udowodniono skuteczność **propafenonu** w przywracaniu rytmu zatokowego w przypadku napadu AF o niedługim czasie trwania. Oczekiwana częstość przywrócenia rytmu zatokowego po zastosowaniu *i.v.* (2 mg/kg w ciągu 10–20 min) wynosi 41–91% w ciągu kilku godzin. U pacjentów, którym podawano placebo, częstość powrotu rytmu zatokowego wynosiła 10–29%. W przypadku przetrwałego AF lub trzepotania przedsionków propafenon cechuje się niewielką skutecznością. Podobnie jak w przypadku flekainidu, nie należy stosować propafenonu u pacjentów z AF o podłożu strukturalnej choroby serca przebiegającej z nieprawidłową funkcją LV czy z niedokrwieniem mięśnia sercowego. Poza tym ze względu na właściwości słabego blokowania receptorów beta-adrenergicznych nie należy stosować propafenonu u pacjentów z ciężką obturacyjną chorobą płuc. Czas od podania leku do przywrócenia rytmu zatokowego wynosi od 30 min do 2 h. Propafenon działa skutecznie również w postaci doustnej (przywrócenie rytmu zatokowego po 2–6 h).

Po zastosowaniu **amiodaronu** rytm zatokowy powraca o kilka godzin później niż w przypadku flekainidu czy propafenonu. Przybliżony odsetek chorych leczonych placebo, u których rytm zatokowy powrócił w ciągu 24 h, wynosił 40–60%, podczas gdy w przypadku zastosowania amiodaronu wzrastał do 80–90%. W krótkim czasie po podaniu amioda-

ronu nie udaje się uzyskać rytmu zatokowego. W kilku badaniach klinicznych, ale nie we wszystkich, obserwowano po 24 h wyższą skuteczność kardiowersji za pomocą amiodaronu niż w grupie kontrolnej.

U pacjentów, u których napad AF rozpoczął się niedawno, można zastosować **ibutyliid** w 1–2 dawkach po 1 mg w ciągu 10 min, z 10-minutową przerwą między kolejnymi dawkami. W kilku dobrze zaprojektowanych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo udokumentowano skuteczność takiego postępowania u około 50% chorych po 90 min od podania leku. Czas do powrotu rytmu zatokowego wynosił około 30 min. Najważniejszym działaniem niepożądanym leczenia jest występowanie wielokształtnego częstoskurczu komorowego, najczęściej nieutralonego, ale wymagającego DCC. Oczekuje się również wydłużenia odstępu QTc o około 60 ms. Ibutylid działa skuteczniej w przypadku trzepotania przedsionków niż AF.

Inne leki (patrz odnośnik ^a w tab. 12)

W jednym z badań, w którym porównywano wpływ placebo z dwiema różnymi dawkami **sotalolu**, stwierdzono powrót rytmu zatokowego odpowiednio u 14% (2/14 pacjentów), 11% (2/11 pacjentów) oraz 13% (2/16 pacjentów). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W badaniu obejmującym 79 pacjentów z AF (ale bez grupy kontrolnej) u 13% stwierdzono powrót rytmu zatokowego po dożylnym podaniu **beta-adrenolityku** (metoprololu). W piśmiennictwie nie znaleziono podobnych danych do-

Zalecenia dotyczące kardiowersji farmakologicznej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W przypadku AF o niedawnym początku, kiedy jest preferowana kardiowersja farmakologiczna i nie występuje strukturalna choroba serca, w celu kardiowersji zaleca się <i>i.v.</i> flekainid lub propafenon	I	A	[71–73]
U pacjentów z AF o niedawnym początku i strukturalną chorobą serca zaleca się amiodaron <i>i.v.</i>	I	A	[74–76]
U wybranych pacjentów z AF o niedawnym początku i bez istotnej strukturalnej choroby serca należy rozważyć doustne podanie w pojedynczej wysokiej dawce flekainidu lub propafenonu (strategia „tabletki w kieszeni”), jeśli wcześniej dowiedziono bezpieczeństwa takiego postępowania u danego chorego w warunkach szpitalnych	IIa	B	[67]
U pacjentów z AF o niedawnym początku i strukturalną chorobą serca, ale bez hipotonii oraz objawów zastoinowej niewydolności serca, można rozważyć ibutyliid. Stężenie elektrolitów w osoczu oraz odstęp QT muszą być prawidłowe, a chorego należy ściśle monitorować w ciągu 4 godzin po podaniu leku ze względu na ryzyko proarytmii	IIb	A	[71, 77]
Digoksyna (LoE A), werapamil, sotalol, metoprolol (LoE B), inne leki beta-adrenolityczne oraz ajmalina (LoE C) nie działają skutecznie w przywracaniu rytmu zatokowego w przypadku AF o niedawnym początku i nie są zalecane	III	A B C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; LoE — poziom wiarygodności danych; *i.v.* — dożylnie

tyczących atenololu, bisoprololu, karwedilolu, tymololu czy esmololu.

Dotychczas nie opublikowano wyników randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych o wystarczającej liczbie porównujących **werapamil** z placebo. W badaniach, w których porównywano werapamil z flekainidem, esmololem czy propafenonem, obserwowano powrót rytmu zatokowego odpowiednio u 6, 12 i 14% pacjentów spośród 17, 24 i 29 pacjentów otrzymujących werapamil.

Digoksyne nie służy do przerywania napadu AF. W jednym z badań, obejmującym 239 pacjentów z AF trwającym < 7 dni, odsetek chorych, u których po 16 h powrócił rytm zatokowy, wynosił 46% w grupie placebo i 51% wśród chorych otrzymujących digoksynę. W 2 innych badaniach opisywano powrót rytmu zatokowego u 40 i 82 pacjentów, a porównując grupę otrzymującą placebo z pacjentami stosującymi digoksynę, odsetki te wyniosły odpowiednio 40% v. 47% oraz 14% v. 32%.

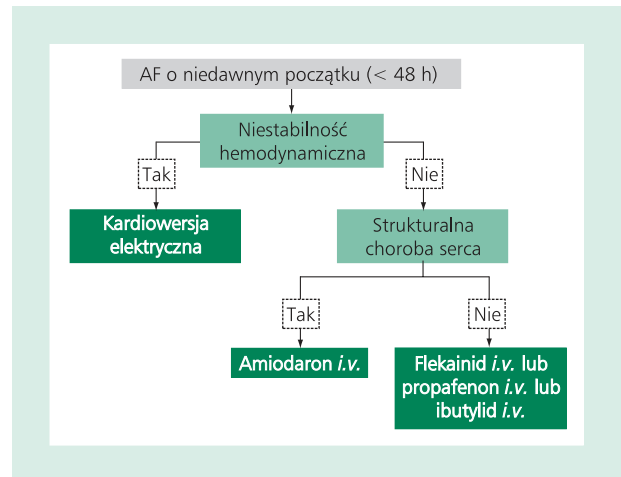
Podsumowując, istnieje wiele dowodów potwierdzających nieskuteczność digoksyne w przywracaniu rytmu zatokowego. Choć nieskuteczność werapamilu udokumentowano w mniejszym stopniu, stwierdzone odsetki powrotu rytmu zatokowego wskazują na niewystarczające działanie leku. W jednym z badań nie wykazano skuteczności sotalolu, brakuje danych dotyczących ajmaliny, w innym badaniu nie dowiedziano skuteczności metoprololu, a brakuje danych dotyczących innych leków beta-adrenolitycznych.

Porównanie leków

W kilku badaniach porównywano skuteczność flekainidu i propafenonu, ale tylko w jednym udokumentowano częstszy powrót rytmu zatokowego po podaniu pierwszego z tych leków (odpowiednio 90 i 64%). Ibutilid przywracał rytm zatokowy u 71% pacjentów, w porównaniu z 49% leczonych propafenonem, ale u 10% stosujących ibutilid wystąpił nieutralny częstoskurcz komorowy.

Z cytowanych powyżej badań trudno wyciągnąć czytywiste wnioski dotyczące różnic w skuteczności poszczególnych leków w przywracaniu rytmu zatokowego. Wyboru należy więc dokonywać na podstawie istniejących przeciwwskazań, działań niepożądanych i/lub kosztów.

Podsumowując, u części pacjentów, u których napad AF wystąpił niedawno (trwający < 48 h), można podjąć próbę farmakologicznego przywrócenia rytmu zatokowego poprzez podanie *i.v.* flekainidu lub propafenonu (jeśli nie występuje strukturalna choroba serca lub w niewielkim stopniu upośledza ona funkcję LV) bądź amiodaronu (w przypadku poważnej strukturalnej choroby serca) (ryc. 6). Przewidywany odsetek pacjentów, u których uda się przywrócić rytm zatokowy w ciągu 15–120 min, wynosi $\geq 50\%$. Ibutilid działa skutecznie, ale po podaniu leku istnieje duże ryzyko proarytmii [2].



Rycina 6. Kardiowersja elektryczna i kardiowersja farmakologiczna w przypadku AF o niedawnym początku. *i.v.* — dożylnie

4.2.1.3. Umiarawianie AF za pomocą „tabletki w kieszeni”

Doustne podanie propafenonu w warunkach szpitalnych w ciągu 3 h przywracało rytm zatokowy u 55 spośród 119 pacjentów (45%) oraz 22 wśród 121 chorych (18%), którzy otrzymali placebo. W mniejszych badaniach udowodniono podobny wpływ zarówno propafenonu, jak i flekainidu.

W jednym z badań średniej wielkości udowodniono, że pacjenci mogą bezpiecznie (1/569 epizod konwersji do trzepotania przedsionków z szybkim przewodzeniem do komór) oraz skutecznie (94%, 534/569) samodzielnie przyjmować propafenon (450–600 mg) lub flekainid (200–300 mg) poza szpitalem [67].

Opisany sposób postępowania można zaproponować wybranym pacjentom, cierpiącym z powodu nasilonych objawów AF, przy niezbyt częstych nawrotach arytmii (np. raz w miesiącu czy raz w roku). Przed zaproponowaniem zasady „tabletki w kieszeni” należy dokładnie rozważyć wszystkie wskazania i przeciwwskazania, a skuteczność i bezpieczeństwo takiego sposobu postępowania ocenić w warunkach szpitalnych. Pacjenta należy poinstruować, że powinien przyjmować flekainid lub propafenon, gdy wystąpią objawy AF.

4.2.1.4. Kardiowersja elektryczna

Kardiowersja elektryczna (KE) jest skuteczną metodą przywracania rytmu zatokowego w przypadku AF.

Procedura

Przed wykonaniem KE w celu wykluczenia obecności skrzeplin w przedsionku należy przeprowadzić badanie TEE, chyba że udokumentowano terapeutyczne wartości INR w ciągu poprzedzających 3 tygodni lub AF trwa < 48 h (patrz ryc. 5). W wyposażeniu sali zabiegowej powinna znajdować się elek-

troda stymulująca (cewnik) lub łyżki do zewnętrznej stymulacji, konieczne w przypadku wystąpienia bradykardii lub asystolii.

Skuteczną KE definiuje się jako ustąpienie AF, udokumentowane obecnością dwóch lub więcej kolejnych załamków P po wyładowaniu kardiowertera. Dowiedziono wyższej skuteczności defibrylatorów dwufazowych w porównaniu z jednofazowymi, przy mniejszej ilości dostarczanej energii. W badaniach udokumentowano istotnie wyższą skuteczność KE w przypadku AF, gdy stosowano impulsy dwufazowe.

Obecnie stosuje się dwie klasyczne pozycje położenia elektrod. W kilku badaniach wykazano, że położenie elektrod w pozycji przednio-tylnej cechuje się większą skutecznością niż przednio-bocznej [78]. Jeśli pierwsze wyładowania nie przerywają arytmii, należy zmienić położenie elektrod i ponowić kardiowersję.

U pacjentów stabilnych hemodynamicznie i nieobciążonych poważną chorobą serca KE można wykonywać ambulatoryjnie. Po wykonaniu procedury, zanim pacjent zostanie wypisany ze szpitala, przez co najmniej 3 h należy monitorować EKG i parametry hemodynamiczne.

Kardiowersję wewnętrzną można wykonać w szczególnych sytuacjach, na przykład wprowadzając elektrody do kardiowersji przez uprzednio istniejący dostęp do żył centralnych, jednak u pacjentów bez wszczepionego kardiowertera-defibrylatora należy zrezygnować z tego typu postępowania.

Powikłania

Ryzyko powikłań wiąże się przede wszystkim z epizodami zakrzepowo-zatorowymi czy zaburzeniami rytmu po kar-

diowersji, a także z ryzykiem wynikającym ze znieczulenia ogólnego. Ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego związanego z procedurą wynosi 1–2%, ale można je obniżyć poprzez właściwe leczenie przeciwzakrzepowe poprzedzające kardiowersję oraz wykluczenie obecności skrzepliny w lewym przedsionku na podstawie badania TEE. Często zdarzają się oparzenia skóry. U pacjentów z niewydolnością węzła zatokowego, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku obciążonych strukturalną chorobą serca, może wystąpić przedłużające się zahamowanie zatokowe bez wydolnego rytmu zastępczego. W przypadku hipokaliemii, przenaparcinowania lub niewłaściwej synchronizacji może dojść do wystąpienia groźnych arytmii w postaci częstoskurczu komorowego lub migotania komór. Wskutek znieczulenia u pacjenta mogą wystąpić objawy niedotlenienia bądź zaburzenia oddechu, ale hipotonia lub obrzęk płuc występują rzadko.

Kardiowersja u pacjentów z implantowanym stymulatorem lub defibrylatorem

Łyżki kardiowertera należy umieścić przynajmniej 8 cm od baterii stymulatora; zaleca się przednio-tylne położenie łyżek. Najlepiej zastosować prąd dwufazowy ze względu na mniejszą ilość energii potrzebnej do przerwania AF. U pacjentów zależnych od stymulatora można się spodziewać wzrostu progów stymulacji. Tych chorych należy uważnie obserwować. Po kardiowersji należy sprawdzić program stymulatora, upewniając się, czy urządzenie właściwie funkcjonuje.

Nawrót arytmii po kardiowersji

Nawroty arytmii po KE można podzielić na trzy grupy:

Zalecenia dotyczące KE

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W przypadku szybkiego rytmu komór, niezwalniającego po leczeniu farmakologicznym, u pacjentów z AF i cechami niedokrwienia serca, objawową hipotonią, bólem dławicowym lub niewydolnością serca zaleca się wykonanie natychmiastowej KE	I	C	
U pacjentów z AF w przebiegu zespołu preekscytacji z szybkim rytmem komór lub niestabilnością hemodynamiczną zaleca się natychmiastowe wykonanie KE	I	B	[82]
U pacjentów z AF można rozważyć planową KE w celu zainicjowania długoterminowej strategii utrzymywania rytmu zatokowego	IIa	B	[46, 78, 83]
W celu poprawy skuteczności KE i zapobiegania nawrotom AF można rozważyć KE poprzedzającą wstępne leczenie amiodaronem, flekainidem, ibutilidem lub sotalolem	IIa	B	[79–81]
U pacjentów z uciążliwymi objawami, opornymi na inne metody leczenia, można rozważyć powtarzane KE	IIb	C	
Można rozważyć wstępną terapię lekiem beta-adrenolitycznym, diltiazemem lub werapamillem w celu kontroli częstotliwości rytmu komór, chociaż wpływ powyższych leków na poprawę skuteczności KE czy zapobieganie wczesnym nawrotom AF nie jest pewne	IIb	C	
Kardiowersja elektryczna jest przeciwwskazana w przypadku przenaparcinowania	III	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; KE — kardiowersja elektryczna

1. natychmiastowe nawroty, które następują w ciągu pierwszych kilku minut po KE;
2. wczesne nawroty, które występują w ciągu pierwszych 5 dni po KE;
3. późne nawroty, występujące w późniejszym czasie.

Wśród czynników predysponujących do nawrotu AF należy wymienić: wiek, czas trwania AF przed kardiowersją, liczbę wcześniejszych nawrotów, powiększenie lewego przedsionka lub upośledzenie funkcji LA, objawy choroby wieńcowej lub wadę zastawki mitralnej. Ryzyko nawrotu AF zwiększają również nadkomorowe pobudzenia dodatkowe o sekwencji czasu sprzężenia długi–krótki, większa częstotliwość rytmu serca i zaburzenia przewodzenia przedsionkowego.

Prawdopodobieństwo przywrócenia rytmu zatokowego zwiększa wcześniejsze stosowanie leków antyarytmicznych, takich jak: amiodaron, ibutylid, sotalol, flekainid lub propafenon [79–81].

Niektórzy pacjenci z uciążliwymi objawami, u których AF nie nawraca zbyt często (1–2 razy w ciągu roku), zdecydowanie wolą utrzymywanie rytmu zatokowego poprzez powtarzane kardiowersje niż przyjęcie opcji kontroli częstotliwości rytmu komór czy inne metody przywracania rytmu zatokowego, które mogą uważać za niewygodne.

4.3. POSTĘPOWANIE DŁUGOTRWALE

Ogólne zasady postępowania

Prowadząc pacjenta z AF, należy uwzględnić następujące cele:

1. zapobieganie incydom zakrzepowo-zatorowym;
2. złagodzenie objawów;
3. optymalne leczenie współistniejących chorób sercowo-naczyniowych;
4. kontrola częstotliwości rytmu komór;
5. wyrównanie zaburzeń rytmu.

Powyższe cele nie wykluczają się wzajemnie i można je osiągać jednocześnie. Wstępne postępowanie może się różnić od celów stawianych w leczeniu długotrwałym. U pacjentów, u których bezobjawowe AF trwa wiele tygodni, wstępnym sposobem postępowania może być leczenie przeciwzakrzepowe i kontrola częstotliwości rytmu serca, a celem odległym może się stać przywrócenie rytmu zatokowego. Jeśli kontrola częstotliwości rytmu komór nie przynosi satysfakcjonującego złagodzenia objawów, przywrócenie rytmu zatokowego staje się oczywistym celem odległym. Kardiowersję należy wykonać jak najwcześniej, jeśli AF powoduje hipotonię lub zaostrzenie objawów niewydolności serca. Przeciwnie, ustąpienie objawów klinicznych wskutek właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów w podeszłym wieku może skłonić lekarza do odstąpienia od prób przywrócenia rytmu zatokowego.

4.3.1. Utrzymywanie rytmu zatokowego i kontrola częstotliwości rytmu komór

Wstępna terapia AF powinna zawsze składać się z leczenia przeciwzakrzepowego oraz kontrolującego częstotliwość rytmu komór lub utrzymanie rytmu zatokowego. Jeśli jako ostateczny cel przyjęto przywrócenie i utrzymanie rytmu zatokowego, należy kontynuować leczenie preparatami zapewniającymi kontrolę częstotliwości rytmu serca, chyba że na stałe jest obecny rytm zatokowy. Celem takiego postępowania jest kontrola częstotliwości rytmu komór w przypadku nawrotu AF. W zależności od przebiegu choroby wstępnie przyjęta strategia postępowania może się okazać niewystarczająca i pojawia się konieczność uzupełnienia terapii o leki lub interwencje pozwalające na kontrolę rytmu serca. W przypadku długotrwałego AF utrzymanie rytmu zatokowego może być znacznie trudniejsze [23, 84, 85], choć brakuje danych klinicznych potwierdzających korzyści wynikające z wczesnego stosowania strategii utrzymywania rytmu zatokowego. Niemniej wydaje się, że u pacjentów z AF wcześniej powstaje sposobność przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego.

Badania kliniczne porównujące strategię utrzymywania rytmu zatokowego i strategię kontroli częstotliwości rytmu komór

Wyniki badań z randomizacją porównujących kontrolę częstotliwości rytmu komór z kontrolą rytmu serca podsumowano w tabelach 13 i 14 [86–92]. W badaniu AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) nie stwierdzono różnicy w odniesieniu do śmiertelności całkowitej (pierwszorzędowy punkt końcowy) czy częstości występowania udarów mózgu między pacjentami przypisanymi do grup o odmiennej strategii postępowania [86]. W badaniu RACE (*RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation*) wykazano, że strategia kontroli częstotliwości rytmu komór sprawdza się nie gorzej niż utrzymywanie rytmu zatokowego w odniesieniu do odsetka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe (złożony punkt końcowy) [87]. W badaniu AF-CHF (*Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*) nie obserwowano różnic dotyczących śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) u pacjentów z LVEF \leq 35%, objawami zastoinowej niewydolności serca oraz AF między chorymi przydzielonymi losowo do grupy kontroli częstotliwości rytmu komór i utrzymywania rytmu zatokowego ani częstości występowania drugorzędowych punktów końcowych w postaci śmiertelności całkowitej oraz zaostrzenia objawów niewydolności serca [90].

Leczenie dostosowane do potrzeb pacjenta

Decyzja o dodaniu leków kontrolujących częstotliwość rytmu komór w przypadku AF wymaga indywidualnego

Tabela 13. Ogólna charakterystyka badań dotyczących kontroli utrzymywania rytmu zatokowego i częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF [86–92]

Badanie	Piśmien- nictwo	Liczba pacjentów (n)	Średni wiek (lata)	Średni czas obserwacji (lata)	Kryteria włączenia	Pierwszo- rzędowy punkt końcowy	Liczba pacjentów osiągających pierwszorzędowy punkt końcowy (n)		
							Kontrola często- tliwości rytmu	Utrzymywa- nie rytmu zatoko- wego	p
PIAF (2000)	[92]	252	61,0	1,0	Przetrwałe AF (7–360 dni)	Złagodzenie objawów	76/125 (60,8%)	70/127 (55,1%)	0,32
AFFIRM (2002)	[86]	4060	69,7	3,5	Napadowe AF lub przetrwałe AF, wiek \geq 65 lat lub ryzyko udaru mózgu lub zgonu	Śmiertelność całkowita	310/2027 (25,9%)	356/2033 (26,7%)	0,08
RACE (2002)	[87]	522	68,0	2,3	Przetrwałe AF lub trzepotanie przed- sionków < 1 roku i 1–2 kardiowersje w ciągu ostatnich 2 lat i doustna antykoagulacja	Złożony: zgon z przyczyn sercowo- -naczyniowych, CHF, poważne krwawienie, wszczepienie stymulatora, incydent zakrze- powo-zatorowy, poważne dzia- łania niepożą- dane leków antyarytmicznych	44/256 (17,2%)	60/266 (22,6%)	0,11
STAF (2003)	[88]	200	66,0	1,6	Przetrwałe AF ($>$ 4 tygodnie i < 2 lat), wielkość LA > 45 mm, CHF NYHA II–IV, LVEF < 45%	Złożony: śmiertel- ność całkowita, powikłania móz- gowe, CPR, incydent zatorowy	10/100 (10,0%)	9/100 (9,0%)	0,99
HOT CAFE (2004)	[89]	205	60,8	1,7	Stwierdzone po raz pierwszy przetrwałe AF (\geq 7 dni i < 2 lat), wiek 50–75 lat	Złożony: śmiertel- ność całkowita, incydent zakrze- powo-zatorowy, krwawienie wew- nątrczaszkowe lub inne poważne krwawienia	1/101 (1,0%)	4/104 (3,9%)	> 0,71
AF-CHF (2008)	[90]	1376	66	3,1	LVEF < 35%, objawy CHF, AF w wywiadzie (\geq 6 h lub KE w ciągu < ostatnich miesiący)	Zgon z przyczyn sercowo-naczy- niowych	175/1376 (25%)	182/1376 (27%)	0,59

Tabela 13. Ogólna charakterystyka badań dotyczących kontroli utrzymywania rytmu zatokowego i częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF [86–92] cd.

Badanie	Piśmien- nictwo	Liczba pacjentów (n)	Średni wiek (lata)	Średni czas obserwacji (lata)	Kryteria włączenia	Pierwszo- rzędowy punkt końcowy	Liczba pacjentów osiągających pierwszorzędowy punkt końcowy (n)		
							Kontrola często- tliwości rytmu	Utrzymywa- nie rytmu zatoko- wego	p
J-RHYTHM (2009)	[91]	823	64,7	1,6	Napadowe AF	Złożony: śmiertel- ność całkowita, objawowy udar mózgu, zatorowość, duże krwawienie, hospitalizacja z powodu niewy- dolności serca lub fizycznej/psychicznej niepełnosprawności	89/405 (22,0%)	64/418 (15,3%)	0,012

AFFIRM — *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*; CHF — zastoinowa niewydolność serca; CPR — resuscytacja krążeniowo-oddechowa; KE — kardiowersja elektryczna; HOT CAFE — *How to Treat Chronic Atrial Fibrillation*; J-RHYTHM — *Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation*; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; PIAF — *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*; RACE — *RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation*; STAF — *Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*

Tabela 14. Porównanie rokowania w badaniach oceniających strategię utrzymywania rytmu zatokowego i kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF

Badanie	Piśmien- nictwo	Śmiertelność całkowita (kontrola częstotli- wości/rytmu)	Zgony z przyczyn sercowo- naczynio- wych	Zgony z innych przyczyn	Udary mózgu	Incydenty zakrzepowo- zatorowe	Krwa- wienia
PIAF (2000)	[92]	4	1/1	1 ^a	ND	ND	ND
AFFIRM (2002)	[86]	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96
RACE (2002)	[87]	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9
STAF (2003)	[88]	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11
HOT CAFE (2004)	[89]	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8
AF-CHF (2008)	[90]	228/217	175/182	53/35	11/9	ND	ND

^aNie podano całkowitej liczby pacjentów

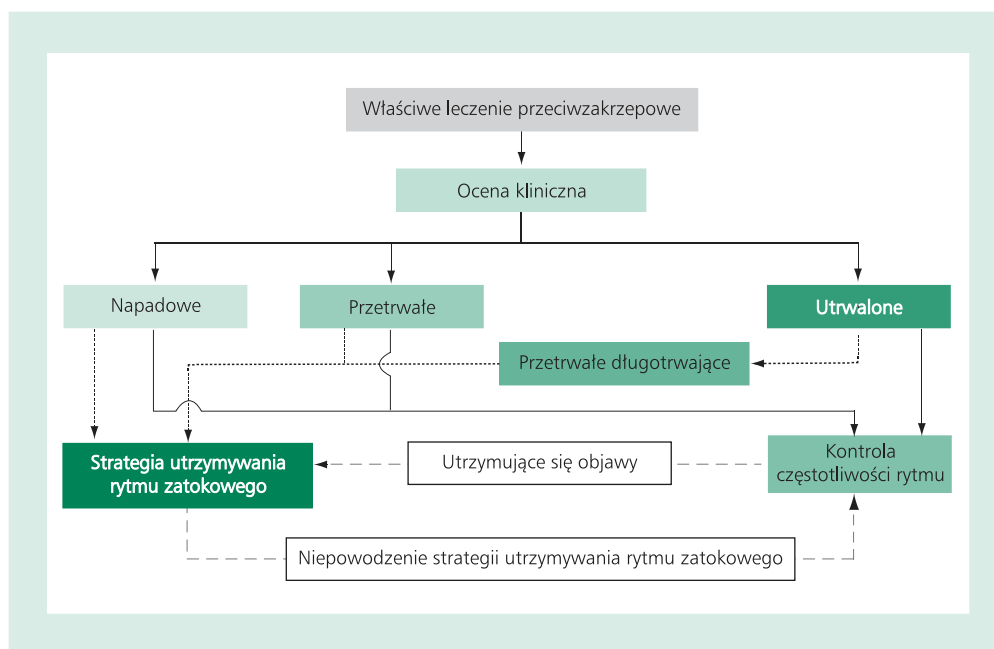
AFFIRM — *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*; HOT CAFE — *HOw to Treat Chronic Atrial Fibrillation*; ND — nie podano; PIAF — *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*; RACE — *RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation*; STAF — *Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation*

podejścia i dlatego należy przedyskutować sposób postępowania na początku leczenia. Przed wyborem strategii kontroli częstotliwości rytmu komór należy się zastanowić, na ile przewlekłe AF będzie uciążliwe dla konkretnego pacjenta i jak skutecznie będzie można kontrolować rytm (ryc. 7). Występowanie objawów związanych z AF (np. ocenianych wg skali EHRA, tab. 6) oraz czynników, które mogą wpływać na skuteczność utrzymywania rytmu zatokowego, skłania do pod-

jęcia decyzji o strategii postępowania. Spośród tych ostatnich można wymienić: długotrwały wywiad AF, podeszły wiek, poważne choroby układu sercowo-naczyniowego i inne schorzenia współistniejące, a także powiększenie LA.

Wpływ na jakość życia

W badaniach AFFIRM, PIAF (*Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation*) oraz STAF (*Strategies of Treatment*



Rycina 7. Wybór strategii postępowania u pacjentów z AF. Większość pacjentów wymaga kontroli częstotliwości rytmu komór, chyba że rytm serca w przebiegu AF jest wolny w sposób naturalny. Do strategii kontroli częstotliwości rytmu komór można dodać postępowanie kontrolujące rytm serca, jeżeli u pacjenta występują objawy związane z AF, mimo właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór, lub jeśli wybiera się strategię utrzymywania rytmu zatokowego ze względu na czynniki, takie jak znaczne nasilenie objawów, młodszy wiek czy większa aktywność fizyczna pacjenta. W przypadku utrwalonego AF stosuje się tylko strategię kontroli częstotliwości rytmu komór, chyba że zachodzi potrzeba przywrócenia rytmu zatokowego, ale wówczas AF określa się mianem „przetrwałego długotrwałego”. W przypadku napadowego AF najczęściej stosuje się strategię utrzymywania rytmu zatokowego, zwłaszcza jeśli napady AF przebiegają z obecnością objawów klinicznych i nie występuje współistniejąca choroba serca. Linie ciągłe wskazują na zalecany sposób postępowania pierwszego wyboru, linie przerywane — na zmianę kierunku postępowania, a linie kropkowane — na alternatywne sposoby postępowania, które można zastosować u wybranych pacjentów

Zalecenia dotyczące utrzymywania rytmu zatokowego i kontroli częstotliwości rytmu komór w przypadku AF

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Zaleca się kontrolę częstotliwości rytmu komór jako wstępny sposób postępowania u pacjentów z AF w podeszłym wieku i niewielkim nasileniem objawów (EHRA I)	I	A	[86, 87, 90]
Należy kontynuować leczenie kontrolujące częstotliwość rytmu komór, również w przypadku stosowania strategii utrzymywania rytmu zatokowego, aby zapewnić odpowiednią kontrolę częstotliwości rytmu komór w przypadku nawrotów AF	I	A	[86]
U pacjentów, u których występują istotne objawy (wynik w skali EHRA ≥ 2) mimo właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór, zaleca się strategię utrzymywania rytmu zatokowego	I	B	[3, 46, 93, 94, 96]
U pacjentów z objawami niewydolności serca związanymi z AF należy rozważyć utrzymywanie rytmu zatokowego w celu złagodzenia objawów niewydolności serca	IIa	B	[93, 94, 97]
U młodych pacjentów z objawami związanymi z AF, u których nie wyklucza się przeskórnej ablacji, można rozważyć strategię utrzymywania rytmu zatokowego jako postępowanie pierwszego wyboru	IIa	C	
U pacjentów z AF wtórnym do wyzwalającego arytmii substratu (np. niedokrwienie, nadczynność tarczycy) można rozważyć strategię utrzymywania rytmu zatokowego	IIa	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

EHRA — *European Heart Rhythm Association*

Zalecenia dotyczące doraźnej kontroli częstotliwości rytmu komór

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Przy braku cech preekscytacji w celu zwolnienia częstotliwości rytmu komór w przypadku AF zaleca się podanie <i>i.v.</i> leku beta-adrenolitycznego lub niedyhydropidynowego antagonisty wapnia i zwracanie szczególnej uwagi na pacjentów z hipotonią lub niewydolnością serca	I	A	[100]
W stanach ostrych w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z hipotonią lub współistniejącą niewydolnością serca zaleca się podanie digoksyny albo amiodaronu <i>i.v.</i>	I	B	[101]
W zespole preekscytacji preferuje się leki antyarytmiczne klasy I lub amiodaron	I	C	
W przypadku AF w zespole preekscytacji leki z grupy beta-adrenolityków lub niedyhydropidynowych antagonistów wapnia są przeciwwskazane	III	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; *i.v.* — dożylnie

Zalecenia dotyczące długoterminowej strategii kontroli częstotliwości rytmu komór

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z napadowym, przetrwałym lub utrwalonym AF zaleca się leczenie farmakologiczne zwalniające rytm komór (za pomocą leków beta-adrenolitycznych, niedyhydropidynowych antagonistów wapnia, digoksyny lub skojarzenia wymienionych preparatów). Wybór leku należy zindywidualizować w zależności od charakterystyki pacjenta, a dawkę dobrać tak, aby uniknąć bradykardii	I	B	[100]
U pacjentów, którzy odczuwają objawy związane z AF w trakcie wysiłku, należy ocenić skuteczność kontroli częstotliwości rytmu komór podczas wysiłku i tak dostosować leczenie, aby uzyskać fizjologiczną odpowiedź chronotropową i uniknąć bradykardii	I	C	
U pacjentów z zespołem preekscytacji, u których wystąpiło AF lub którzy podają epizody AF w wywiadzie, w celu kontroli częstotliwości rytmu komór preferuje się propafenon albo amiodaron	I	C	
Rozsądnie jest rozpoczynać leczenie, przyjmując łagodniejsze kryteria kontroli częstotliwości rytmu komór w postaci spoczynkowej częstotliwości < 110/min	IIa	B	[98]
W przypadku utrzymujących się objawów klinicznych czy cech tachykardiomiopatii mimo łagodniejszej strategii leczenia, rozsądne jest przyjęcie ścisłych kryteriów kontroli częstotliwości rytmu komór: w spoczynku < 80/min, podczas wysiłku < 110/min. Po osiągnięciu docelowych wartości częstotliwości rytmu komór zaleca się monitorowanie EKG metodą Holtera w celu oceny bezpieczeństwa terapii	IIa	B	[98]
W przypadku nieutrwalonego AF u pacjentów bez objawów niewydolności serca w klasie NYHA III–IV czy zaostrzeń objawów niewydolności serca w celu kontroli częstotliwości rytmu komór rozsądnie jest stosowanie dronedaronu	IIa	B	[95, 99, 103]
U pacjentów z niewydolnością serca i upośledzeniem funkcji LV lub chorych nieaktywnych, prowadzących siedzący tryb życia jest wskazane stosowanie digoksyny	IIa	C	
W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania innych leków można kontrolować częstotliwości rytmu komór, podając amiodaron	IIb	C	
U pacjentów z napadowym AF nie należy podawać digoksyny jako jedyne leku kontrolującego częstotliwości rytmu komór	III	B	[104]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; LV — lewa komora; NYHA — *New York Heart Association*

in Atrial Fibrillation) nie stwierdzono istotnych różnic w jakości życia u pacjentów, u których kontrolowano rytm serca, w porównaniu z chorymi, u których stosowano strategię kontroli częstotliwości rytmu komór. Jednak jakość życia chorych z AF w porównaniu z osobami zdrowymi jest istotnie niższa, a analizy *post-hoc* sugerują, że utrzymywanie rytmu zatokowego może poprawiać jakość życia i wiązać się z poprawą rokowania.

Oceniając jakość życia związaną z AF, w badaniach klinicznych posługiwano się metodyką daleką od doskonałości. Najczęściej stosowano kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcomes Study Short-Form health survey*) w celu oceny ogólnej jakości życia, ale nie objawów związanych z AF. Nowsze kwestionariusze [*University of Toronto AF Severity Scale, Canadian Cardiovascular Society Severity in AF Scale* (ten ostatni bardzo przypomina skalę EHRA)] cechują się większą specyficznością w odniesieniu do AF i pozwalają ocenić jakość życia instrumentami bardziej specyficznymi dla choroby [3, 41]. Stanowią one lepsze narzędzie do oceny jakości życia i uciążliwości objawów, ale nie stosowano ich w dużych badaniach klinicznych.

Wpływ na objawy niewydolności serca i funkcję lewej komory

W badaniach AFFIRM, RACE i AF-CHF [86, 87, 90] nie stwierdzono, aby przyjęta strategia utrzymywania rytmu zatokowego lub częstotliwości rytmu komór wpływała na rozwój niewydolności serca. W subanalizie badania RACE, na podstawie oceny echokardiograficznej starannie wybranej grupy pacjentów z niewydolnością serca po rozległej ablacji przeskórnej AF, sugerowano, że u pacjentów, u których stosowano strategię utrzymywania rytmu zatokowego, funkcja LV może się pogarszać w mniejszym stopniu lub nawet poprawiać [93, 94], ale analiza części echokardiograficznej badania AFFIRM nie potwierdza tych wyników. Objawy niewydolności serca mogą się rozwinąć lub zaostrzyć niezależnie od sposobu postępowania w AF ze względu na postęp choroby serca leżącej u podłoża arytmii, niedostatecznej kontroli częstotliwości rytmu komór w trakcie nawrotów AF czy też toksyczności leków antyarytmicznych. Ponieważ u wybranych pacjentów kontrola rytmu serca może przynieść poprawę funkcji LV, należy zindywidualizować podejście do strategii utrzymywania rytmu zatokowego.

Wpływ na śmiertelność oraz liczbę hospitalizacji

W żadnym z badań porównujących strategię kontroli rytmu ze strategią kontroli częstotliwości rytmu komór nie wykazano korzyści wynikających z kontroli rytmu serca zakładanych przed ich rozpoczęciem [86, 87, 90]. Po analizie *post hoc* bazy danych badania AFFIRM sugerowano, że niekorzystne działanie leków antyarytmicznych (wzrost śmiertelności o 49%) równoważy korzyści wynikające z rytmu zatokowego (wiążące się ze zmniejszeniem śmiertelności o 53%), natomiast podobna analiza bazy danych RACE przy-

niosła sugestię, że na rokowanie wpływa raczej współistniejąca choroba serca niż samo występowanie AF.

Wnioski z badań porównujących kontrolę rytmu i częstotliwości rytmu komór

Istnieje wyraźna niezgodność między gorszym rokowaniem u pacjentów z AF, w porównaniu z pacjentami z rytmem zatokowym, oraz spostrzeganymi korzyściami z utrzymania rytmu zatokowego z jednej strony (patrz rozdział 2.1) a rokowaniem stwierdzanym praktycznie we wszystkich badaniach porównujących strategię utrzymywania rytmu zatokowego ze strategią kontroli częstotliwości rytmu komór z drugiej strony [86, 87, 90]. Wyniki badania ATHENA (patrz rozdział 4.3.5.1) po raz pierwszy sugerują, że bezpieczne utrzymywanie rytmu zatokowego może zapobiegać niekorzystnemu rokowaniu w przypadku AF [95], ale jedno badanie nie wyjaśnia tej niezgodności. Niektórzy uważają, że strategia kontroli częstotliwości rytmu komór wydaje się rozsądna u pacjentów w podeszłym wieku, u których objawy związane z AF nie są bardzo uciążliwe (wynik w skali EHRA — 1). Leczenie mające na celu kontrolę rytmu sprawdza się w złagodzeniu objawów, ale nie pozwala na przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego, kontrolującego częstotliwość rytmu czy terapii współistniejącej choroby serca. Stąd też istnieje wyraźna potrzeba prowadzenia badań klinicznych oceniających wpływ przeskórnej ablacji i bezpiecznych leków antyarytmicznych, jako nowych metod służących utrzymaniu rytmu zatokowego, na rokowanie sercowo-naczyniowe w porównaniu ze strategią kontroli częstotliwości rytmu komór.

4.3.2. Długotrwała kontrola częstotliwości rytmu komór

Niemiarowość rytmu serca oraz szybki rytm komór w przebiegu AF mogą powodować objawy w postaci kołatań serca, duszności, zmęczenia oraz zawrotów głowy. Właściwa kontrola częstotliwości rytmu komór może złagodzić symptomy oraz poprawić funkcję hemodynamiczną poprzez wydłużenie czasu napełniania komór oraz zapobieganie powstaniu tachykardiomiopatii.

Intensywność leczenia kontrolującego częstotliwość rytmu komór

Dotychczas nie określono, ile wynosi optymalna częstotliwość rytmu komór w odniesieniu do śmiertelności, zachorowalności, jakości życia oraz objawów związanych z AF. We wcześniejszych wytycznych, na podstawie wyników badania AFFIRM [86], zalecano ścisłą kontrolę częstotliwości rytmu komór i dążenie do utrzymania 60–80/min w spoczynku oraz 90–115/min w czasie umiarkowanego wysiłku. W badaniu AFFIRM stwierdzono, że w celu ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór 147 (7,3%) pacjentów wymagało leczenia elektrostymulacją stałą z powodu objawowej bradykardii, a wyższa spoczynkowa częstotliwość

rytmu komór nie wiązała się z gorszym rokowaniem. Na podstawie ostatnio opublikowanych wyników badania RACE II (*RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation*) u 614 pacjentów przydzielonych losowo do 2 grup o różnym stopniu kontroli częstotliwości rytmu komór nie wykazano korzyści ze ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór w porównaniu z łagodniejszą strategią postępowania [98]. W grupie chorych z AF o łagodniejszej strategii kontroli częstotliwości rytmu komór za cel terapeutyczny przyjęto spoczynkową częstotliwość < 110/min, podczas gdy przy ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór, założono, że spoczynkowa częstotliwość rytmu serca powinna wynosić < 80/min i wzrastać adekwatnie do umiarkowanego wysiłku fizycznego [98]. U 81 pacjentów osiągnięto pierwszorzędkowy złożony punkt końcowy (u 38 chorych z grupy o łagodniejszej strategii oraz 43 z grupy ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór). Częstość występowania objawów związanych z AF, działań niepożądanych i jakości życia nie różniły się istotnie w obu grupach. Pacjentów przydzielonych do grupy o łagodniejszej strategii postępowania rzadziej hospitalizowano. W badaniu RACE II wykazano, że u pacjentów bez poważnych objawów klinicznych związanych z szybką czynnością komór można z powodzeniem stosować łagodniejsze podejście do intensywności leczenia.

4.3.3. Farmakologiczna kontrola częstotliwości rytmu komór

Leki używane w celu farmakologicznej kontroli częstotliwości rytmu komór

Częstotliwość rytmu komór w przebiegu AF zależy głównie od sposobu przewodzenia i refrakcji węzła p-k oraz napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego. Spośród powszechnie stosowanych leków można wymienić beta-adrenolityki, niedihydropidynowych antagonistów wapnia oraz preparaty naporstnicy. Doraźne postępowanie opisano w rozdziale 4.2.1. Często konieczne bywa leczenie skojarzone. Dronedaron może skutecznie obniżać częstotliwość rytmu komór w czasie nawrotów AF. U pacjentów opornych na inne leki skuteczny może okazać się amiodaron. Pacjenci z niewydolnością serca mogą odnieść korzyści ze skojarzenia leku beta-adrenolitycznego i digoksyny.

Do leków służących do kontroli częstotliwości rytmu komór należą (tab. 15):

- **leki beta-adrenolityczne**, które odznaczają się szczególną skutecznością w przypadku pobudzenia układu adrenergicznego lub objawów niedokrwienia mięśnia sercowego skojarzonych z AF. W kilku badaniach wykazano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia beta-adre-

Tabela 15. Leki stosowane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór

	Dożylnie	Zwykła doustna dawka podtrzymująca
Leki beta-adrenolityczne		
Metoprolol CR/XL	2,5–5 mg	100–200 mg raz na dobę (ER)
Bisoprolol	Nie dotyczy	2,5–10 mg raz na dobę
Atenolol	Nie dotyczy	25–100 mg raz na dobę
Esmolol	10 mg	Nie dotyczy
Propranolol	1 mg	10–40 mg 3 razy dziennie
Karwedilol	Nie dotyczy	3,125–25 mg 2 razy dziennie
Niedihydropidynowi antagoniści wapnia		
Werapamil	5 mg	Od 40 mg 2 razy dziennie do 360 mg (ER) raz dziennie
Diltiazem	Nie dotyczy	Od 60 mg 3 razy dziennie do 360 mg (ER) raz dziennie
Glikozydy naporstnicy		
Digoksyna	0,5–1 mg	Od 0,125 mg do 0,5 mg raz dziennie
Digitoksyna	0,4–0,6 mg	Od 0,05 mg do 0,01 mg raz dziennie
Inne		
Amiodaron	5 mg/kg w ciągu 1 godziny, a następnie wlew podtrzymujący 50 mg/kg	100–200 mg raz dziennie
Dronedaron ^a	Nie dotyczy	400 mg dwa razy dziennie

^aTylko u pacjentów z nieutralnym AF

ER — leki o przedłużonym działaniu

nolitykami w porównaniu z placebo lub digoksyną. W badaniu AFFIRM powszechnie stosowano leki beta-adrenolityczne w celu ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór. Dawki powszechnie stosowanych leków beta-adrenolitycznych przedstawiono w tabeli 15;

- **niedyhydropidynowi antagoniści wapnia** (werapamil i diltiazem) działają skutecznie i bezpiecznie w trakcie długotrwałego leczenia kontrolującego częstotliwość rytmu komór. Nie należy stosować tych leków u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca, ponieważ wywierają wpływ inotropowo ujemny;
- **digoksyna** i digitoksyna skutecznie kontrolują częstotliwość rytmu komór w spoczynku, ale nie w trakcie wysiłku. W połączeniu z lekiem beta-adrenolitycznym mogą działać skutecznie u pacjentów obciążonych lub nieobciążonych niewydolnością serca. Digoksyna może powodować (zagrożające życiu) działania niepożądane, dlatego lek należy stosować z dużą ostrożnością. Często występują interakcje z innymi lekami;
- **dronedaron**, stosowany długotrwanie, skutecznie kontroluje częstotliwość rytmu komór, istotnie obniżając częstotliwość rytmu serca w spoczynku i w trakcie wysiłku. Wpływ dronedaronu sumuje się z działaniem innych preparatów zwalniających częstotliwość rytmu komór. Również skutecznie obniża częstotliwość rytmu serca w przypadku napadów AF [99], ale obecnie nie został zarejestrowany w leczeniu przewlekłej postaci AF;
- **amiodaron** to skuteczny lek kontrolujący częstotliwość rytmu komór. Podany dożylnie działa skutecznie i jest dobrze tolerowany u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie. Amiodaron można również stosować w leczeniu długotrwałym, jeśli konwencjonalne sposoby postępowania zawodzą, ale lek może powodować poważne działania niepożądane ze strony innych narządów, w tym zaburzenia funkcji tarczycy oraz bradykardię. U pacjentów, u których dotychczas kontrolowano rytm serca za pomocą amiodaronu, a następnie podjęto decyzję o utrwaleniu AF, nie powinno się automatycznie kontynuować leczenia amiodaronem w celu kontroli częstotliwości rytmu serca. W takiej sytuacji lepiej jednak stosować bezpieczniejsze preparaty, chyba że nie są odpowiednie u danego pacjenta.

Inne leki antyarytmiczne klasy I nie pozwalają skutecznie kontrolować częstotliwości rytmu komór. Nie należy stosować sotalolu wyłącznie w celu kontroli częstotliwości rytmu komór, chociaż dodatkowe właściwości zwalniające częstotliwość rytmu komór mogą okazać się wartościowe, jeśli lek stosuje się w celu utrzymywania rytmu zatokowego.

W jaki sposób kontrolować częstotliwość rytmu komór

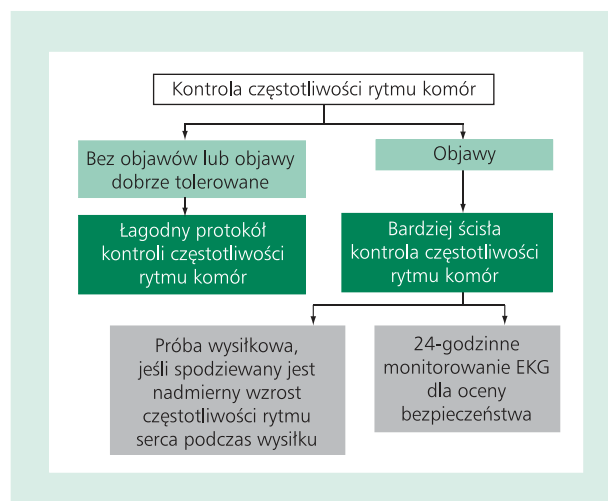
Na podstawie wyników badania RACE II oraz wcześniejszych badań obserwacyjnych bez randomizacji sugerowano,

że wstępnie można zastosować łagodniejszy schemat kontroli częstotliwości rytmu komór z docelową częstotliwością spoczynkową < 110/min. Jeśli nie udaje się uzyskać tych wartości, należy zwiększać dawki leków zwalniających częstotliwość rytmu komór oraz kojarzyć w leczeniu kilka preparatów. Pacjenci, u których mimo takiego postępowania występują objawy związane z AF, a zwłaszcza zależne od zbyt szybkiego lub niemiarewego rytmu komór, wymagają bardziej intensywnego postępowania. Częstotliwość rytmu komór należy zwalniać, dopóki objawy kliniczne nie ustąpią lub nie zostaną złagodzone do poziomu tolerowanego przez pacjenta albo też w przypadku stwierdzenia, że objawy wynikają raczej ze współistniejącej choroby serca niż z szybkiej i niemiarewej częstotliwości rytmu komór. Wprowadzając strategię ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór (w spoczynku < 80/min, a w trakcie umiarkowanego wysiłku fizycznego docelowo < 110/min), należy monitorować EKG metodą Holtera w celu stwierdzenia ewentualnych pauz lub bradykardii. Przy obserwowanym związku objawów klinicznych z wysiłkiem należy wykonać próbę wysiłkową (ryc. 8). Wybór leku stosowanego w celu kontroli częstotliwości rytmu komór zależy od wieku, współistniejącej choroby serca oraz założeń leczenia (ryc. 9). U pacjentów, u których mimo ścisłej kontroli częstotliwości rytmu komór występują uciążliwe objawy kliniczne, należy rozważyć strategię utrzymywania rytmu zatokowego.

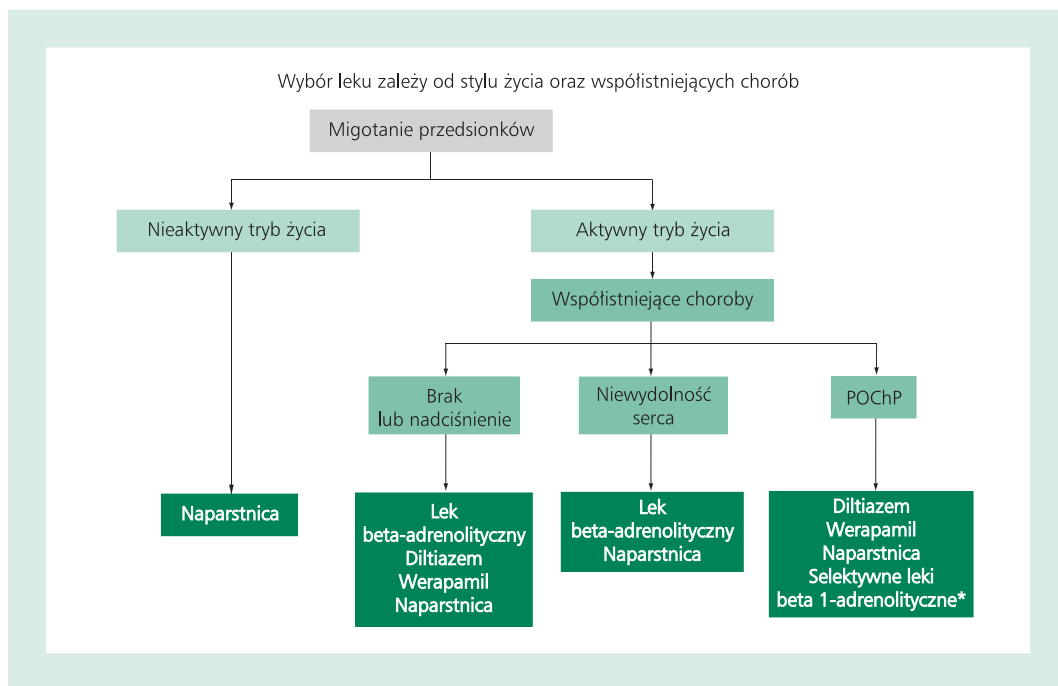
4.3.4. Ablacja i modyfikacja węzła p-k

U pacjentów z AF ablacja węzła p-k zapewnia wysoce skuteczną kontrolę częstotliwości rytmu komór. Za pomocą wybiórczego zniszczenia węzła przedsionkowo-komorowego lub pęczka Hisa poprzez cewnikowanie serca i ablację falami o częstotliwości radiowej uzyskuje się całkowity blok p-k.

Ablacja węzła p-k stanowi paliatywny i nieodwracalny sposób leczenia, dlatego zabieg można rozważyć u chorych,



Rycina 8. Optymalny poziom kontroli częstotliwości rytmu komór



Rycina 9. Kontrola częstotliwości rytmu komór. *W przypadku POChP można stosować selektywne leki beta1-adrenolityczne w małych dawkach, a jeśli kontrola częstotliwości rytmu komór nie jest wystarczająca, należy dołączyć niedihydropidynowych antagonistów wapnia i digoksynę. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie glikozydami naparstnicy, lekami beta-adrenolitycznymi lub niedihydropidynowymi antagonistami wapnia również jest stosowany amiodaron. U pacjentów z nawracającymi epizodami AF do kontroli częstotliwości rytmu komór można również zastosować dronedaron. POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc.

u których zawodzą wszelkie farmakologiczne, w tym wielolekowe, próby kontroli częstotliwości rytmu komór czy kontrolowania rytmu za pomocą leków i/lub ablacji LA. U takich pacjentów wykonanie ablacji węzła przedsionkowo-komorowego poprawia jakość życia i zbliża odsetek śmiertelności do odsetka zgonów w populacji ogólnej. Wybór odpowiedniego rodzaju stymulacji (VVI, DDD, terapia resynchronizująca; stymulator lub kardiowerter-defibrylator) zależy od typu AF (napadowe, przetrwałe czy utrwalone), obecności i zaawansowania współistniejących chorób sercowo-naczyniowych, LVEF oraz występowania i stopnia niewydolności serca. Należy zakładać, że pacjent z upośledzoną funkcją LV może wymagać stymulacji dwukomorowej z powodu pogorszenia funkcji lewej komory po ablacji węzła p-k. Nie ustalono dotychczas, czy u pacjentów bez dysfunkcji LV jest konieczna stymulacja dwukomorowa; w niektórych pracach sugeruje się potencjalne korzyści z takiego postępowania [105], podczas gdy w innych wykazuje się podobne korzyści wynikające ze stymulacji prawej komory.

Modyfikacja węzła p-k

Wyniki kilku niewielkich, wstępnych badań sugerują, że modyfikacja przewodzenia w węzle p-k za pomocą fal o częstotliwości fal radiowych może zwalniać częstotliwość rytmu komór i łagodzić objawy związane z AF. Jednak w cytowanych badaniach nie zdefiniowano punktu końcowego i wy-

daje się, że ablacja węzła p-k oraz wszczępienie stymulatora serca działają korzystniej. Dlatego też procedurę modyfikacji węzła przedsionkowo-komorowego, bez wszczępienia na stałe rozrusznika serca, wykonuje się rzadko.

4.3.5. Długotrwałe utrzymywanie rytmu zatokowego

4.3.5.1. Leki antyarytmiczne utrzymujące rytm zatokowy

Zasadniczym założeniem rozpoczęcia leczenia mającego na celu utrzymanie rytmu zatokowego jest zlikwidowanie objawów związanych z AF. Dlatego też u pacjentów, u których nie występują objawy AF lub którzy dobrze je tolerują, nie należy z zasady stosować leków antyarytmicznych. Poniżej przedstawiono zasady leczenia antyarytmicznego, którego celem jest utrzymanie rytmu zatokowego:

1. celem leczenia jest zredukowanie objawów związanych z AF;
2. leki antyarytmiczne stosowane w celu utrzymania rytmu zatokowego charakteryzują się umiarkowaną skutecznością;
3. skuteczne klinicznie leczenie antyarytmiczne zmniejsza częstość występowania napadów AF, ale ich nie eliminuje;
4. w przypadku nieskuteczności jednego leku można się spodziewać, że zastosowanie innego przyniesie możliwą do zaakceptowania odpowiedź kliniczną;

Zalecenia dotyczące ablacji węzła p-k u pacjentów z AF

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Jeśli nie udaje się skutecznie kontrolować częstotliwości rytmu komór farmakologicznie oraz zapobiegać napadom AF, stosując leki antyarytmiczne, lub też leczenie wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, a przeskórna lub chirurgiczna ablacja AF nie jest wskazana, nie powiodła się lub pacjent nie wyraża zgody na zabieg, w celu kontroli częstotliwości rytmu komór należy rozważyć ablację węzła p-k	IIa	B	[106, 107]
Ablację węzła p-k należy rozważyć u pacjentów z utrwalonym AF oraz wskazaniami do CRT (klasa funkcjonalna NYHA III lub IV w warunkach ambulatoryjnych mimo optymalnego leczenia farmakologicznego, LVEF ≤ 35%, szerokość QRS ≥ 130 ms)	IIa	B	[105, 108–110]
Ablację węzła p-k należy rozważyć u chorych nieodpowiadających na CRT, u których AF nie pozwala na skuteczną stymulację dwukomorową, a amiodaron jest przeciwwskazany lub nie działa skutecznie	IIa	C	
Po ablacji węzła p-k u wszystkich pacjentów z poważnie upośledzoną funkcją LV (LVEF ≤ 35%) i ciężkimi objawami niewydolności serca (NYHA III lub IV), niezależnie od typu AF należy rozważyć stymulację dwukomorową	IIa	C	
Można rozważyć ablację węzła p-k w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii spowodowanej tachyarytmią, jeśli nie udaje się skutecznie kontrolować częstotliwości rytmu komór za pomocą farmakoterapii, a bezpośrednia ablacja AF nie jest wskazana, nie powiodła się lub pacjent nie wyraża zgody na zabieg	IIb	C	
U pacjentów z utrwalonym AF, LVEF ≤ 35%, objawami niewydolności serca w klasie funkcjonalnej NYHA I lub II w trakcie optymalnego leczenia farmakologicznego można rozważyć ablację węzła p-k z następczym wszczepieniem CRT w celu kontroli częstotliwości rytmu, jeśli leczenie farmakologiczne nie jest skuteczne lub powoduje poważne działania niepożądane	IIb	C	
Nie należy wykonywać przeskórnej ablacji węzła p-k w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF, bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego czy próby przeskórnej ablacji AF	III	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AV — przedsionkowo-komorowy; CRT — terapia resynchronizująca; LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; p-k — przedsionkowo-komorowy

Zalecenia dotyczące stymulacji stałej po ablacji węzła p-k

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z umiarkowanie upośledzoną funkcją LV (LVEF ≤ 45%) i łagodnymi objawami niewydolności serca (NYHA II) niezależnie od typu AF po ablacji węzła p-k można rozważyć wszczepienie rozrusznika serca z funkcją CRT	IIb	C	
U pacjentów z napadowym AF i prawidłową funkcją LV po ablacji węzła p-k można rozważyć wszczepienie dwukomorowego rozrusznika serca (DDD) z funkcją <i>mode-switch</i>	IIb	C	
U pacjentów z przetrwałym lub utrwalonym AF i prawidłową funkcją LV po ablacji węzła p-k można rozważyć wszczepienie rozrusznika jednojamowego (VVIR)	IIb	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

AF — migotanie przedsionków; CRT — terapia resynchronizująca; LV — lewa komora; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; p-k — przedsionkowo-komorowy

5. często występują objawy proarytmii wywołanej lekami oraz pozasercowe działania niepożądane leczenia;
6. przy wyborze leków antyarytmicznych należy się kierować raczej bezpieczeństwem niż skutecznością preparatu.

Poniżej opisano poszczególne grupy leków, a główne działania niepożądane przedstawiono w tabeli 16.

Leki beta-adrenolityczne umiarkowanie skutecznie zapobiegają nawrotom AF, z wyjątkiem nadczynności tarczycy oraz AF wywołanego wysiłkiem. W jednym z randomizowanych badań stwierdzono, że u 394 pacjentów leczonych metoprololem częstość nawrotów AF wynosiła 47,7%, a w grupie kontrolnej — 59,9% ($p = 0,005$). Osiągnięty „efekt antyarytmiczny” można również przypisać zwolnieniu częstotliwości rytmu komór, co powodowało, że chorzy nie odczuwali objawów w przypadku nawrotu AF (rozdział 3.5).

Skuteczność leków antyarytmicznych w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków

W ostatnio opublikowanej metaanalizie 44 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących leki antyarytmiczne z placebo lub brakiem leczenia [111] stwierdzono, że wiele różnych leków istotnie obniża częstość nawrotów AF, w tym antagoniści sodu o szybkiej (dizopiramid, chinidyna) lub wolnej (flekainid, propafenon) kinetyce wiązania oraz preparaty powodujące zablokowanie kanałów czysto potasowych (dofetylid), jak i kanałów potasowych, łącznie z beta-blokadą (sotalol), lub charakteryzujące się złożonym wpływem na kanały jonowe, również z działaniem hamującym układ współczulny (amiodaron). Podsumowując, prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego przy leczeniu antyarytmicznym wzrasta około 2-krotnie [112].

Tabela 16. Sugerowane dawki i główne zastrzeżenia dotyczące powszechnie stosowanych leków antyarytmicznych

Lek	Dawka	Główne przeciwwskazania i środki ostrożności	Cechy EKG skłaniające do obniżenia dawki lub odstawienia leku	Opóźnienie przewodzenia w węzle p-k
Dizopiramid	100–250 mg 3 razy dziennie	Przeciwwskazany w przypadku skurczowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność przy współistniejącej terapii lekami wydłużającymi QT	Odstęp QT > 500 ms	Brak
Flekainid	100–200 mg 2 razy dziennie	Przeciwwskazany w przypadku klirensu kreatyniny < 50 mg/ml, choroby wieńcowej, obniżonej LVEF	Poszerzenie QRS > 25% w porównaniu z wartością wyjściową	Brak
Flekainid XL	200 mg raz dziennie	Należy zachować ostrożność przy zaburzeniach przewodzenia		
Propafenon	150–300 mg 3 razy dziennie	Przeciwwskazany w przypadku choroby wieńcowej, obniżonej LVEF	Poszerzenie QRS > 25% w porównaniu z wartością wyjściową	Niewielkie
Propafenon SR	225–425 mg 2 razy dziennie	Należy zachować ostrożność przy zaburzeniach przewodzenia oraz niewydolności nerek		
Sotalol	80–160 mg 2 razy dziennie	Przeciwwskazany w przypadku istotnego przerostu LV, skurczowej niewydolności serca, wcześniej obserwowanego wydłużenia QT, hipokaliemii, klirensu kreatyniny < 50 mg/ml. Umiarkowana niewydolność nerek wymaga ostrożnego doboru dawki	Odstęp QT > 500 ms	Podobnie jak przy wysokich dawkach leków beta-adrenolitycznych w przypadku AF o 10–12 pobudzeń/min
Amiodaron	600 mg przez 4 tygodnie, 400 mg przez 4 tygodnie, następnie 200 mg raz dziennie	Należy zachować ostrożność w przypadku współistniejącej terapii lekami wydłużającymi QT, przy niewydolności serca. Należy zredukować dawki antagonistów witaminy K oraz digoksyny/digitoksyny	Odstęp QT > 500 ms	W przypadku AF o 10–12 pobudzeń/min
Dronedaron	400 mg 2 razy dziennie	Przeciwwskazany w przypadku niewydolności serca w klasie NYHA III lub IV, zaostrzenia objawów niewydolności serca, współistniejącej terapii lekami wydłużającymi QT, zwłaszcza inhibitorami CYP3A4 i obniżenia klirensu kreatyniny < 30 mg/dl Należy zredukować dawki digoksyny/digitoksyny Często występuje wzrost stężenia kreatyniny w osoczu o 0,1–0,2 mg/dl, co nie wynika z upośledzenia funkcji nerek	Odstęp QT > 500 ms	W przypadku AF o 10–12 pobudzeń/min

AF — migotanie przedsionków; CYP — cytochrom P; EKG — elektrokardiogram; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; p-k — przedsionkowo-komorowy

Amiodaron działa skuteczniej niż leki antyarytmiczne klasy I i sotalol.

W cytowanej metaanalizie liczba pacjentów, u których należy zastosować leczenie antyarytmiczne, aby zapobiec 1 niekorzystnemu punktowi końcowemu w ciągu roku (NNT, *number needed to treat*), wynosiła 2–9. Często występowała konieczność zaprzestania leczenia z powodu obserwowanych działań niepożądanych (u 1 na 9–27 pacjentów). W przypadku stosowania wszystkich leków poza amiodaronem i propafenonem obserwowano zwiększone ryzyko proarytmii [111]. Liczba pacjentów, których leczenie antyarytmiczne wiązało się z wystąpieniem 1 dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (NNH, *number needed to harm*), wynosiła 17–119. Do większości badań włączono pacjentów w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, nieobciążonych dodatkowo żadną poważną chorobą serca. Choć w sumie obserwowano niski odsetek zgonów (0–4,4%), stosowanie antagonistów sodu o szybkim działaniu (fosforan dizopiramidu, siarczan chinidyny) wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością [iloraz szans (OR) 2,39; 95% CI: 1,03–5,59; $p = 0,04$; NNH = 109].

W krajach europejskich często stosuje się flekainid, propafenon, sotalol i amiodaron. W ostatnich latach wycofuje się z użytku pierwszego dostępnego antagonistę sodu, czyli chinidynę, ze względu na wydłużanie QT i ryzyko wystąpienie częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Rzadziej stosuje się dizopiramid, poza przypadkami AF wywołanymi wzmożonym napięciem nerwu błędnego. Tylko w nielicznych krajach europejskich stosuje się cybenzolinę oraz hydrochinidynę. W wielu krajach europejskich, Ameryki Północnej oraz w innych państwach obecnie jest dostępny nowy lek, dronedaron, stworzony dla potrzeb leczenia AF.

Flekainid, stosowany w kontroli rytmu, w przybliżeniu podwaja prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego. Wstępnie podawano preparat w leczeniu napadowego AF, ale jest używany również w celu utrzymania rytmu zatokowego po skutecznej KE. Lek można bezpiecznie podawać u osób bez jawnej choroby strukturalnej serca, natomiast nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą wieńcową lub obniżoną LVEF. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku opóźnienia przewodzenia międzykomorowego, zwłaszcza bloku lewej odnogi pęczka Hisa.

Po rozpoczęciu leczenia flekainidem zaleca się regularne monitorowanie EKG. Wydłużenie szerokości zespołu QRS o $> 25\%$, w porównaniu z okresem sprzed rozpoczęcia leczenia, stanowi sygnał potencjalnego działania proarytmicznego i powinno skłonić do zaprzestania terapii lub zredukowania dawki flekainidu. Podobnie należy obserwować szerokość zespołów QRS podczas zwiększania dawki flekainidu. Zaleca się jednoczesne zastosowanie leków blokujących przewodzenie w węzle p-k (patrz rozdział 4.3.1) ze względu na potencjalną możliwość konwersji przez propafenon i flekainid migotania do trzepotania przedsionków, szybko przewodzonego do komór.

Propafenon zapobiega nawrotom AF. Dodatkowo lek cechuje się właściwościami słabego blokowania receptorów beta-adrenergicznych. Można go bezpiecznie podawać pacjentom bez istotnej choroby strukturalnej serca. Propafenon, podobnie jak flekainid, nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą wieńcową i obniżoną LVEF. Podawanie propafenonu wymaga podobnych środków ostrożności, jak stosowanie flekainidu.

Chinidyna to jeden z pierwszych leków sercowo-naczyniowych poddawanych ocenie w prospektywnych badaniach. W badaniach kontrolowanych wykazano, że lek pomaga w utrzymaniu rytmu zatokowego. Jednak w metaanalizie stwierdzono, że ze stosowaniem chinidyny wiąże się zwiększona śmiertelność, prawdopodobnie spowodowana proarytmia komorową, wtórną do wydłużenia odstępu QT (*torsade de pointes*). Obecnie nie zaleca się stosowania chinidyny.

Amiodaron skuteczniej niż propafenon i sotalol zapobiega nawrotom AF. Aby zapobiec 1 niekorzystnemu punktowi końcowemu, należy leczyć 3 pacjentów amiodaronem, 4 — flekainidem, 5 — defetylidem lub propafenonem, a 8 — sotalolem [111]. Amiodaron stanowi dobrą opcję terapeutyczną u chorych z częstymi objawowymi nawrotami AF, które się powtarzają mimo leczenia innymi preparatami antyarytmicznymi. Inaczej niż inne leki antyarytmiczne, amiodaron można bezpiecznie podawać pacjentom ze strukturalną chorobą serca, w tym z niewydolnością serca [113]. Ryzyko wywołania częstoskurczu *torsade de pointes* wskutek leczenia amiodaronem jest niższe niż w przypadku stosowania antagonistów potasu, prawdopodobnie ze względu na hamowanie wielu rodzajów kanałów jonowych. Jednak podczas leczenia amiodaronem występuje ryzyko proarytmii [114], dlatego należy uważnie obserwować odstęp QT.

Sotalol zapobiega nawrotom AF równie skutecznie co ustalona dawka w terapii skojarzonej chinidyną i werapamiłem [83], ale mniej skutecznie niż amiodaron. W badaniu SAFE-T (*Sotalol Amiodarone atrial Fibrillation Efficacy*) stwierdzono, że w grupie pacjentów z chorobą wieńcową skuteczność sotalolu w utrzymywaniu rytmu zatokowego nie ustępuje skuteczności amiodaronu ($p = 0,53$) [46]. Ryzyko proarytmii w trakcie leczenia sotalolem wynika z wydłużenia odstępu QT [115] i/lub bradykardii. Obowiązkowo należy starannie oceniać długość odstępu QT oraz obecność nieprawidłowego załamka T lub fali U [114]. U pacjentów, u których QT wydłuża się > 500 ms, należy odstawić sotalol lub zmniejszyć dawkę leku. Zwiększone ryzyko proarytmii występuje u kobiet, u pacjentów ze znacznym przerostem LV, ciężką bradykardią lub hipokaliemią czy hipomagnezmią [45].

Dronedaron to inhibitor wielu kanałów jonowych, który hamuje kanały sodowe, potasowe i wapniowe oraz posiada aktywność adrenergiczną. Podobnie jak w przypadku sotalolu, propafenonu i flekainidu, dronedaron mniej skutecznie pomaga w utrzymaniu rytmu zatokowego [116]. W ba-

daniu DIONYSOS, którym objęto 504 pacjentów z utrwalonym AF, wykazano mniejszą skuteczność, ale także niższą toksyczność dronedaronu w porównaniu z amiodaronem. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w postaci nawrotu AF i zaprzestania przyjmowania leku zaobserwowano u 75% pacjentów leczonych dronedaronem oraz 59% stosujących amiodaron [współczynnik ryzyka (HR) 1,59; 95% CI: 1,28–1,98; $p < 0,0001$]. Nawroty AF występowały częściej wśród chorych leczonych dronedaronem w porównaniu z amiodaronem (36,5% i 24,3%). Zaobserwowano tendencję do rzadszego odstawiania leku w grupie chorych leczonych dronedaronem (10,4% v. 13,3%). Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa wystąpił u 39,9% chorych leczonych dronedaronem w porównaniu z 44,5% pacjentów leczonych amiodaronem (HR 0,80; 95% CI: 0,6–1,07; $p = 0,129$). Powikłania skłaniające do odstawienia dronedaronu najczęściej dotyczyły zaburzeń ze strony tarczycy, układu nerwowego oraz oczu.

U pacjentów bez strukturalnej choroby serca i nieobciążonych chorobą wieńcową profil bezpieczeństwa dronedaronu zachęca do stosowania tego leku. W szczególności wydaje się, że dronedaron cechuje się niewielkim potencjałem proarytmicznym [95, 99]. W dwóch dużych badaniach o kluczowym znaczeniu wykazano, że dronedaron działał skutecznie niż placebo w utrzymywaniu rytmu zatokowego u pacjentów z nawracającym AF [99]. Sumując dane z obu badań, obliczono, że mediana czasu od włączenia leku do wystąpienia pierwszego epizodu AF wynosiła w grupie chorych otrzymujących dronedaron 116 dni, a w grupie placebo — 53 dni (HR 0,75; CI: 0,65–0,87; $p < 0,0001$). Dronedaron istotnie zmniejszał częstotliwość rytmu komór obserwowaną w trakcie pierwszego nawrotu AF lub trzepotania przedsionków.

Badanie ANDROMEDA, obejmujące pacjentów z rytmem zatokowym i zaawansowaną niewydolnością serca, przedwcześnie zakończono z powodu obserwowanej zwiększonej śmiertelności w grupie chorych otrzymujących dronedaron [117]. W powyższym badaniu oceniano zastosowanie dronedaronu u pacjentów z objawową niewydolnością serca (klasy II–IV wg NYHA), u których dodatkowo występowało ciężkie upośledzenie funkcji LV oraz przynajmniej 1 epizod zaostrzenia objawów przewlekłej niewydolności serca do klasy III–IV w ciągu ostatniego miesiąca. Zgony odnotowane w grupie chorych otrzymujących dronedaron wynikały przede wszystkim z nasilenia objawów niewydolności serca, natomiast nie obserwowano epizodów proarytmii czy zwiększonej liczby nagłych zgonów sercowych.

W badaniu ATHENA [95], w którym uczestniczyło 4628 chorych z napadowym lub przetrwałym AF bądź trzepotaniem przedsionków, obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, pacjentów losowo przydzielano do grupy leczonej za pomocą dronedaronu w dawce 400 mg dwa razy dziennie lub do grupy placebo. Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon niezależnie od przyczyny lub hospitalizacja

z przyczyn sercowo-naczyniowych) zanotowano u 734 pacjentów (31,9%) leczonych dronedaronem oraz u 917 (39,4%) badanych, którym podawano placebo (HR 0,76; 95% CI: 0,69–0,84; $p < 0,0001$). Wśród chorych leczonych dronedaronem stwierdzono obniżenie śmiertelności, jednak bez znamion istotności statystycznej (HR 0,84; 95% CI: 0,66–1,08; $p = 0,18$). Wśród pacjentów leczonych dronedaronem wykazano niższą częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (2,7% v. 3,9% w grupie placebo; HR 0,71; 95% CI: 0,51–0,98). Odsetek zgonów przypisywanych niewydolności serca nie różnił się istotnie w badanych grupach (HR 0,95; 95% CI: 0,49–1,85; $p = 0,89$). W analizie *post hoc* wykazano zmniejszenie ryzyka udaru mózgu u pacjentów leczonych dronedaronem, niezależnie od stosowanej terapii przeciwzakrzepowej. Wyniki uzyskane w poszczególnych podgrupach (np. wśród pacjentów z niewydolnością serca czy chorobą wieńcową) nie różniły się od rezultatów w całej grupie badanej.

Wybór leku antyarytmicznego

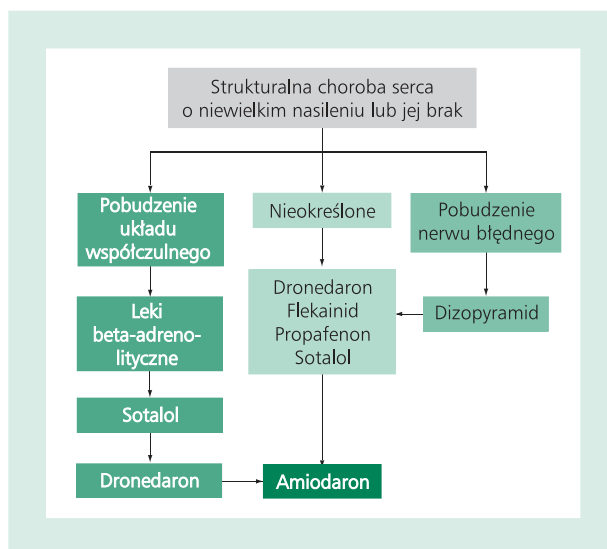
Leczenie antyarytmiczne, którego celem jest zapobieganie nawrotom AF, przede wszystkim powinno się opierać na wyborze bezpieczniejszego, chociaż może mniej skutecznego leku; dopiero z powodu braku satysfakcjonującego efektu należy wprowadzać skuteczniejszy, choć mniej bezpieczny preparat. Migotanie przedsionków u pacjentów nieobciążonych chorobą układu sercowo-naczyniowego można leczyć za pomocą praktycznie każdego z preparatów zatwierdzonych do terapii AF. Większość spośród pacjentów leczonych z powodu AF może wstępnie otrzymywać lek beta-adrenolityczny w celu kontroli częstotliwości rytmu. Amiodaron należy zarezerwować dla chorych, u których nie powiodło się leczenie innymi preparatami antyarytmicznymi lub występuje u nich istotna strukturalna choroba serca.

Pacjenci z AF obciążeni w minimalnym stopniu chorobą serca lub bez tej choroby (izolowane AF). Jeśli w oczywisty sposób arytmia występuje w związku z wysiłkiem fizycznym lub obciążeniem psychicznym (adrenergiczne AF), logicznym środkiem pierwszego wyboru powinny stać się leki beta-adrenolityczne. Z powodu braku skuteczności leków z tej grupy u wielu pacjentów z izolowanym AF zazwyczaj proponuje się flekainid, propafenon, sotalol czy dronedaron. Disopiramid, cechujący się znaczącym działaniem antycholinergicznym, może się okazać użyteczny w przypadku AF wywołanego napięciem nerwu błędnego (ryc. 10) [118, 119].

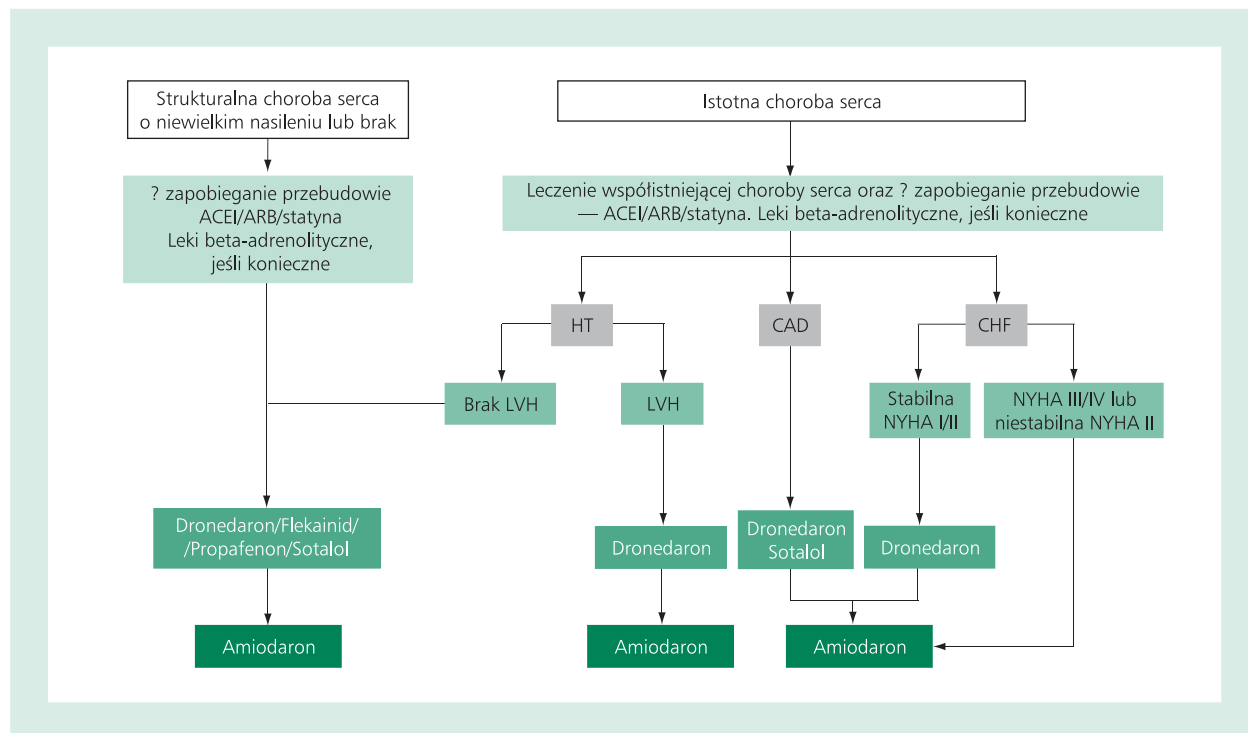
Pacjenci obciążeni istotną chorobą serca. Choroby strukturalne układu sercowo-naczyniowego klasycznie dzieli się na wiele grup o różnym podłożu patofizjologicznym: przerost, niedokrwienie oraz zastoinowa niewydolność serca (ryc. 11). W każdej z nich zaleca się unikanie stosowania konkretnych leków. W badaniach dotyczących flekainidu i propafenonu u pacjentów z AF i innymi postaciami zaburzeń rytmu serca wykazano znaczną toksyczność wymienionych

leków, którą przypisano wpływom proarytmicznym oraz/lub działaniu inotropowo-ujemnemu. Wiadomo, że sotalol wydłuża odstęp QT i wywołuje częstoskurcz *torsade de pointes* u części pacjentów, do których prawdopodobnie można zaliczyć chorych ze znaczącym przerostem LV i niewydolnością serca. W badaniach dotyczących osób po przebytych zawałach serca sugerowano, że sotalol można stosunkowo bezpiecznie stosować u pacjentów z chorobą wieńcową. U większości pacjentów z istotną chorobą strukturalną serca, zwłaszcza z objawami niewydolności serca i przerostem LV, jedynym możliwym do zastosowania lekiem, dostępnym na terenie Europy, jest amiodaron (podczas gdy w krajach Ameryki Północnej dostępny jest również dofetylid). Istnieją niepokojące przypuszczenia, że amiodaron stosowany długotrwale u pacjentów w III klasie według NYHA może nie być lekiem bezpiecznym [120].

Uzgodnienie wytycznych uwzględniających różnice między amiodaronem i dronedaronem u pacjentów ze strukturalną chorobą serca stanowi duże wyzwanie. Na korzyść amiodaronu przemawia fakt, że lek stosowano od wielu lat bez jawnych, powszechnie uznanych dowodów kardiotoksyczności. Jednocześnie ogólną toksyczność amiodaronu



Rycina 10. Wybór leków antyarytmicznych u pacjenta z AF oraz ze strukturalną chorobą serca o niewielkim nasileniu lub bez choroby serca. Wstępnie można się kierować mechanizmem wywołującym arytmie (pobudzenie układu współczulnego lub nerwu błędnego). Leki antyarytmiczne w każdym z pól wymieniono w kolejności alfabetycznej.



Rycina 11. Wybór leku antyarytmicznego w zależności od choroby serca. ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensyny; CAD — choroba wieńcowa; CHF — zastoinowa niewydolność serca; HT — nadciśnienie tętnicze; NYHA — *New York Heart Association*; niestabilna — objawy dekomensacji układu sercowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 4 tygodni. Leki antyarytmiczne w każdym z pól wymieniono w kolejności alfabetycznej. ? — dowody potwierdzające rolę leczenia uzupełniającego w profilaktyce przebudowy przedsionków wciąż pozostają kontrowersyjne

Zalecenia dotyczące wyboru leku antyarytmicznego w celu kontroli AF

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U pacjentów z AF, w celu utrzymywania rytmu zatokowego, w zależności od współistniejącej choroby serca zaleca się stosowanie następujących klas leków:			
• amiodaron	I	A	[46, 111, 125]
• dronedaron	I	A	[95, 99]
• flekainid	I	A	[111, 127]
• propafenon	I	A	[111, 125]
• d,l-sotalol	I	A	[46, 83, 111]
Amiodaron skuteczniej utrzymuje rytm zatokowy niż sotalol, propafenon, flekainid (przez analogię) lub dronedaron (LoE A), ale ze względu na profil toksyczności lek w zasadzie należy stosować przy niepowodzeniu terapii lub istnieniu przeciwwskazań do innych leków antyarytmicznych (LoE C)	I	A C	[46, 111, 121, 125]
U pacjentów z objawami ciężkiej niewydolności serca w klasie NYHA III lub IV albo NYHA II z cechami dekomensacji układu krążenia w ciągu ostatniego miesiąca jako lek z wyboru zaleca się amiodaron	I	B	[126]
U pacjentów bez istotnej strukturalnej choroby serca zaleca się rozpoczynanie leczenia antyarytmicznego od dronedaronu, flekainidu, propafenonu lub sotalolu	I	A	[95, 99, 111, 125–127]
W celu zapobiegania AF o podłożu adrenergicznym zaleca się stosowanie leków beta-adrenolitycznych	I	C	
W przypadku niepowodzenia leczenia jednym z leków antyarytmicznych i nawrotów AF należy rozważyć zastosowanie innego leku antyarytmicznego	IIa	C	
W celu zmniejszenia częstości hospitalizacji u pacjentów z innym typem AF niż utrwalone i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć leczenie dronedaronem	IIa	B	[95, 99]
U pacjentów z pierwszym epizodem AF należy rozważyć zastosowanie leków beta-adrenolitycznych w celu utrzymywania rytmu zatokowego (oraz częstotliwości rytmu komór)	IIa	C	
U pacjentów z AF wynikającym z pobudzenia nerwu błędnego należy rozważyć dizopiramid	IIb	B	[111, 118, 119]
Nie zaleca się leczenia dronedaronem u pacjentów z AF oraz niewydolnością krążenia w klasie NYHA III lub IV albo niestabilnymi objawami w klasie NYHA II (dekomensacja w czasie ostatniego miesiąca)	III	B	[117, 122]
Leczenie antyarytmiczne nie powinno być stosowane w celu utrzymania rytmu zatokowego u pacjentów z zaawansowaną chorobą węzła zatokowego lub węzła p-k, bez wszczepionego na stałe układu stymulującego serce	III	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danychLoE — poziom wiarygodności danych; NYHA — *New York Heart Association*

w stosunku do innych narządów należy uznać za znaczącą, zwłaszcza w przypadku wyższych dawek, podczas gdy dawki ≤ 200 mg/d. są bezpieczniejsze. Nie przeprowadzono dużego, kontrolowanego placebo, randomizowanego badania, podobnego do próby ATHENA, dotyczącego amiodaronu, ale na podstawie kilku metaanaliz [111, 113, 121, 122] oraz modelu leczenia złożonego [123] nie udało się potwierdzić korzyści w odniesieniu do rokowania sercowo-naczyniowego. Z punktu widzenia bezpieczeństwa oraz potencjalnych korzyści rokowniczych za lek antyarytmiczny I wyboru można uważać dronedaron, przynajmniej u chorych z objawami związanymi z AF oraz u pacjentów z chorobą układu

sercowo-naczyniowego. W przypadku niepowodzenia leczenia dronedaronem konieczne może być zastosowanie amiodaronu.

Dronedaron można bezpiecznie stosować u chorych w przebiegu ACS, ze stabilną dławicą piersiową, nadciśnieniem tętniczym oraz ustabilizowaną niewydolnością serca w I–II klasie według NYHA. Pacjenci z objawami niewydolności serca w klasie III i IV według NYHA lub z niedawnym zaostrzeniem objawów niewydolności serca nie powinni otrzymywać dronedaronu. Dotychczas nie opublikowano danych dotyczących zastosowania dronedaronu u pacjentów z udokumentowanym przerostem LV czy kardiomiopatią przerostową.

Pacjenci z przerostem LV. Uważa się, że u pacjentów z przerostem LV leczenie sotalolem zwiększa częstość proarytmii. Można zastosować flekainid lub propafenon, ale niektórzy zwracają uwagę na możliwe działania proarytmiczne, zwłaszcza u osób ze znacznym przerostem LV (wg poprzednich wytycznych grubość ściany LV > 1,4 cm) oraz chorobą wieńcową. W dużym badaniu dotyczącym dronedaronu stwierdzono bezpieczeństwo i dobrą tolerancję leczenia tym preparatem u chorych z nadciśnieniem tętniczym i możliwym przerostem LV, dlatego też uważa się ten lek za możliwą opcję terapeutyczną w opisywanej populacji, przynajmniej do czasu opublikowania odpowiednich wyników badań. Amiodaron powinno się rozważyć w przypadku występowania objawowych nawrotów AF wpływających na jakość życia pacjenta.

Pacjenci z chorobą wieńcową. Pacjenci z chorobą wieńcową nie powinni otrzymywać flekainidu [124] ani propafenonu. Jako leki pierwszego wyboru można zastosować sotalol lub dronedaron. Ze względu na profil bezpieczeństwa można preferować dronedaron. W tej grupie chorych amiodaron należy rozważyć w ostatniej kolejności ze względu na pozacercowe działania niepożądane.

Pacjenci z niewydolnością serca. Jedynymi preparatami, które można bezpiecznie podać u pacjentów z ustabilizowaną niewydolnością serca w klasie I–II według NYHA na terenie Europy, są dronedaron oraz amiodaron. Dronedaronu nie należy stosować u chorych z objawami niewydolności serca w klasie III–IV według NYHA lub niedawno (w ostatnich 4 tygodniach) występującym zaostrzeniem objawów przewlekłej niewydolności serca do klasy III–IV [117]. U takich chorych należy zastosować amiodaron.

Wyniki ostatnich badań, zwłaszcza badania ATHENA, pozwoliły stworzyć nowy model terapeutyczny u pacjentów z AF. Jak wykazano w badaniu ATHENA, zapobieganie kolejnym hospitalizacjom ma znaczenie zarówno dla lekarza, jak i pacjenta, podobnie jak utrzymanie rytmu zatokowego samo w sobie, zwłaszcza jeśli stosuje się inne, prognostycznie istotne sposoby leczenia (leczenie przeciwzakrzepowe, kontrolę rytmu i częstotliwości rytmu komór).

U pacjentów włączonych do badania ATHENA stosunkowo rzadziej występowały objawy związane z AF niż w całej populacji pacjentów z AF. Wyniki badania nie wystarczają do oceny wartości leku, zwłaszcza u pacjentów z objawami związanymi z AF. Nie porównywano dronedaronu z innymi lekami antyarytmicznymi lub strategią kontroli częstotliwości rytmu u pacjentów bez objawów klinicznych, dlatego też przedstawione dowody nie są wystarczające, aby sformułować zalecenia dotyczące stosowania badanego leku w tej grupie chorych.

4.3.5.2. Przeszkórna ablacja lewego przedsionka

Strategie ablacji opracowano w celu „wyleczenia” z AF niektórych populacji pacjentów. Na podstawie długotermi-

nowej obserwacji wykazano, że choć po ablacji łatwiej utrzymać rytm zatokowy, to jednak często występują odległe w czasie nawroty AF [128]. Do większości badań włączono pacjentów charakteryzujących się napadowym AF związanym z pobudzeniem układu współczulnego oraz nieobciążonych istotną organiczną chorobą serca.

Wskazania

Ogólnie ujmując, przeszkórna ablacja należy zarezerwować dla chorych, u których mimo optymalnej farmakoterapii, w tym utrzymywania rytmu zatokowego i częstotliwości rytmu komór, utrzymują się objawy związane z AF. Rozważając wykonanie przeszkórnej ablacji u pacjenta, u którego występują objawy związane z AF, należy uwzględnić następujące problemy:

1. zaawansowanie choroby (np. typ AF, wielkość LA, wywiad kliniczny);
2. obecność i zaawansowanie współistniejącej choroby serca;
3. potencjalne opcje terapeutyczne (leki antyarytmiczne, kontrolę częstotliwości rytmu komór);
4. preferencje pacjenta.

U danego pacjenta z objawami związanymi z AF muszą istnieć wystarczające powody uzasadniające wykonanie złożonej procedury ablacji, obarczonej ryzykiem poważnych powikłań. W przypadku rozważania wykonania ablacji jako opcji terapeutycznej należy również uwzględnić doświadczenie operatora. W cytowanych badaniach, w celu uzasadnienia zaleceń dotyczących ablacji, procedury wykonywali operatorzy o dużym doświadczeniu oraz sprawny personel pracujący w wyspecjalizowanych ośrodkach; w praktyce klinicznej w wielu ośrodkach zabiegi ablacji często wykonują młodszy i mniej doświadczony operatorzy.

Zabieg przeszkórnej ablacji często jest wykonywany u pacjentów z objawowym napadowym AF, opornym na leczenie przynajmniej jednym lekiem antyarytmicznym. Celowość takiego postępowania potwierdzają wyniki licznych wieloośrodkowych badań prospektywnych porównujących farmakologiczne leczenie antyarytmiczne i przeszkórna ablację pod kątem skuteczności strategii utrzymywania rytmu zatokowego, wykazujące zdecydowane korzyści z ablacji (tab. 17). Poza tym na podstawie metaanaliz badań, prowadzonych głównie u pacjentów z napadowym AF, porównanie leków antyarytmicznych i ablacji również wskazywało na korzystny wpływ procedury inwazyjnej na utrzymanie rytmu zatokowego [96, 131–135]. Jednak w większości z cytowanych badań oceniano pacjentów rzeczywiście opornych na leczenie antyarytmiczne, a okres obserwacji nie był długi.

Dane dotyczące bezpośredniego porównania skuteczności leków antyarytmicznych i przeszkórnej ablacji jako terapii pierwszego rzutu nie są wystarczające [134], ale analiza oddzielnie skuteczności preparatów antyarytmicznych oraz przeszkórnej ablacji LA wskazuje na większe korzyści wyni-

Tabela 17. Randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność przeskórnej ablacji z lekami antyarytmicznymi w przypadku AF

Badanie	Piśmiennictwo	Liczba pacjentów	Wiek (lata)	Typ AF	Wcześniejsze stosowanie AAD	Technika ablacji	Powtórna ablacja w grupie badanej	Ablacja w grupie AAD	Bez AF po 1 roku	
									Ablacja	AAD
Krittayao-hong i wsp. 2003	<i>On-line</i>	30	55 ± 10 (ablacja) 47 ± 15 (AAD)	Napadowe, trwałe	≥ 1 ^a	PVI + linie w LA+ ablacja CTI+ linie w RA	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	79%	40%
Wazni i wsp. 2005 (RAAFT)	[134]	70	53 ± 8 (ablacja) 54 ± 8 (AAD)	Głównie napadowe	Nie	PVI	12% ^b	49% ^c	87%	37%
Stabile i wsp. 2005 (CACAF) ^d	<i>On-line</i>	245	62 ± 9 (ablacja) 62 ± 10 (AAD)	Napadowe, trwałe	≥ 2	PVI + linie w LA ± ablacja CTI	Brak dodatkowych	57%	56%	9%
Oral i wsp. 2006 ^e	<i>On-line</i>	245	57 ± 9	Prze-trwałe	> 1 (średnio 2,1 ± 1,2)	CPVA	26% w przypadku AF, 6% w przypadku trzepotania z LA	77%	74%	4%
Pappone i wsp. 2006 (APAF)	135	198	55 ± 10 (ablacja) 57 ± 10 (AAD)	Napadowe	≥ 2 (średnio 2,1 ± 1)	CPVA + ablacja CTI	6% w przypadku AF, 3% w przypadku częstoskurczu przedsionkowego	42%	86%	22%
Jais i wsp. 2008 (A4)	133	112	51 ± 11	Napadowe	≥ 1	PVI ± linie w LA± ablacja CTI	Średnio 1,8 +0,8, mediana 2	63%	89%	23%
Forleo i wsp. 2008 ^f	<i>On-line</i>	70	63 ± 9 (ablacja) 65 ± 6 (AAD)	Napadowe, trwałe	≥ 1	PVI + linie w LA+ ablacja CTI	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	80%	43%
Wilber i wsp. 2010 (Thermocool) ^g	96	167	55,5 (ablacja) 56,1 (AAD)	Napadowe	≥ 1 (średnio 1,3) ^h	PVI ± linie ± w LA ± ablacja CTI ± linie w RA	12,6% w ciągu 80 dni po pierwszym zabiegu ⁱ	59% ^c	66%	16%
Packer i wsp. 2010 (STOP-AF) ^j	<i>On-line</i>	245	56,7 (ablacja) 56,4 (AAD)	Napadowe	≥ 1 ^b	Krio-PVI ± linie w LA	19% w ciągu 90 dni po pierwszym zabiegu	79%	69,9%	7,3%

^aBez wcześniejszego leczenia amiodaronem, ale niepowodzenie terapii lekami beta-adrenolitycznymi, antagonistami wapnia oraz pochodnymi naparstnicy dołączonymi do leków antyarytmicznych klasy IA i IC

^bZ wyjątkiem amiodaronu

^cPo 1 roku, bez formalnego rocznego okresu obserwacji

^dWszystkich pacjentów poddawanych ablacji leczono lekami antyarytmicznymi

^ePacjentom w grupie kontrolnej podawano amiodaron i wykonano, w razie konieczności, do 2 elektrycznych kardiowersji w ciągu pierwszych 3 miesięcy; jeśli po 3 miesiącach utrzymywał się rytm zatokowy, przerwano leczenie amiodaronem

^fZ cukrzycą typu 2

^gOkres obserwacji 9 miesięcy

^hUważane za niepowodzenie leczenia

ⁱZaprezentowane na Sesji *American College of Cardiology* w 2010 roku

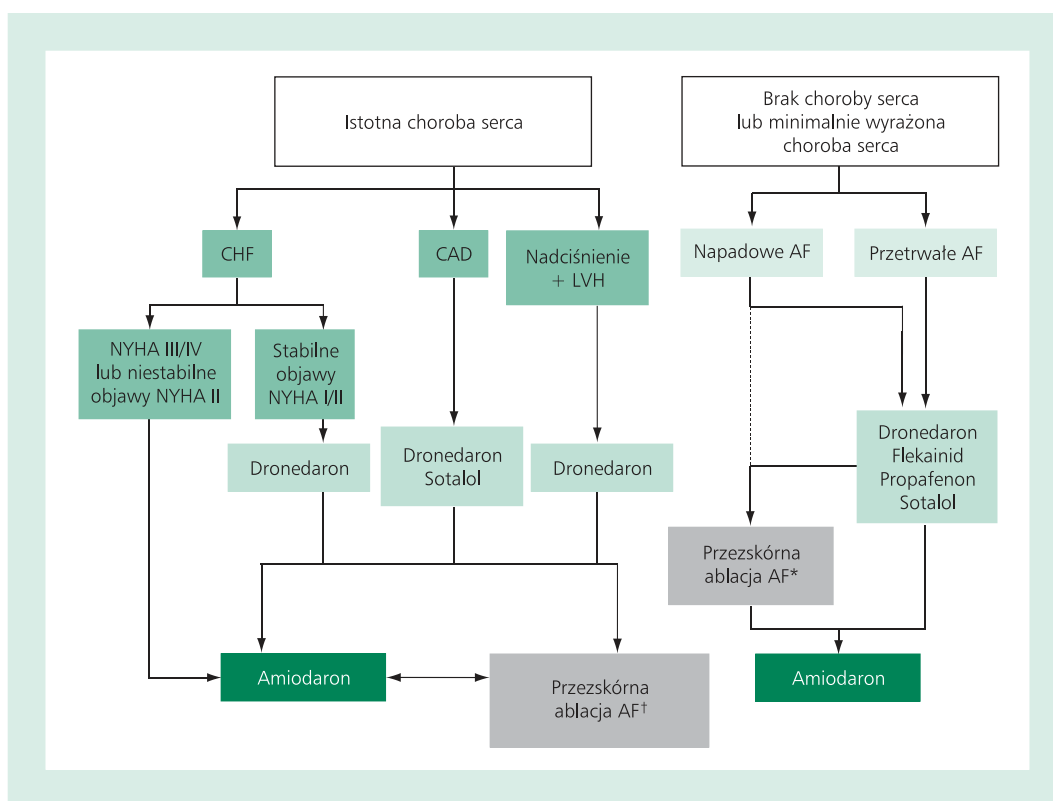
A4 — *Atrial Fibrillation Ablation versus Antiarrhythmic Drugs*; AAD — leki antyarytmiczne; AF — migotanie przedsionków; APAF — *Ablation of Proxymal Atrial Fibrillation study*; CACAF — *Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation study*; CPVA — okrężna ablacja żył płucnych; CTI — cieśń trójdzielno-żylna; LA — lewy przedsionek; PVI — izolacja żył płucnych; RA — prawy przedsionek; RAAFT — *Radiofrequency Ablation Atrial Fibrillation Trial*; STOP-AF — *Sustained Treatment Of Paroxysmal Atrial Fibrillation*; *on-line* — pozycje piśmiennictwa dostępne na stronie internetowej *European Society of Cardiology*, dotyczące postępowania w przypadku AF (www.escardio.org/guidelines)

kające z tej metody [131]. Jednak wiedząc o dużej skuteczności przeskórnej ablacji w utrzymywaniu rytmu zatokowego u pacjentów z objawami i napadowym AF, nieobciążonych istotną organiczną chorobą serca, i biorąc pod uwagę względne bezpieczeństwo zabiegu wykonywanego przez doświadczonego operatora, u wybranych chorych można rozważać ablację jako leczenie pierwszego rzutu (ryc. 12).

U pacjentów z przetrwałym AF lub długo trwającym przetrwałym AF oraz z minimalnie wyrażoną chorobą serca lub bez organicznej choroby serca wybór strategii leczenia i współczynnik korzyści–ryzyka związany z wykonaniem przeskórnej ablacji nie są oczywiste. U tych pacjentów może zachodzić potrzeba często powtarzanych rozległych zabiegów przeskórnej ablacji, dlatego też w tej grupie chorych przed rozważeniem ablacji zaleca się potwierdzenie oporności na leki antyarytmiczne. Ponieważ leczenie amiodaronem, zwłaszcza przez dłuższy czas, często może się wiązać z występowaniem

działań niepożądanych, u pacjentów w młodszym wieku warto rozważyć ablację jako alternatywę dla amiodaronu.

W przypadku występowania objawowych napadów AF oraz utrwalonego AF u pacjentów z istotną organiczną chorobą serca zaleca się leczenie raczej lekami antyarytmicznymi niż przeskórnią ablacją. W tej grupie chorych trudniej wykonać skuteczną ablację. Uzasadnieniem dla próby ablacji mogą być poważne objawy związane z arytmia. Ablacje w przypadku przetrwałego długotrwałego AF są wykonywane z różnym powodzeniem; wyniki mogą być zachęcające, ale często trzeba podjąć kilka prób ablacji. Zabiegi trwają dłużej, są trudniejsze technicznie i związane z wyższym ryzykiem niż prosta izolacja żył płucnych. U każdego pacjenta należy starannie ocenić, czy w przypadku niepowodzenia leczenia mniej toksycznymi preparatami antyarytmicznymi zastosować amiodaron, czy też chorego poddać próbie przeskórnej ablacji. Należy uwzględnić takie czynniki, jak wiek chorego, rodzaj i zaawan-



Rycina 12. Wybór między ablacją a lekami antyarytmicznymi u pacjentów obciążonych i nieobciążonych strukturalną chorobą serca. Proponowane połączenie leczenia AF za pomocą przeskórnej ablacji i leków antyarytmicznych u pacjentów z istotną chorobą serca oraz chorych nieobciążonych w ogóle lub w minimalnym stopniu, w tym z nadciśnieniem tętniczym (HT) bez przerostu lewej komory (LVH). †Może zaistnieć konieczność bardziej rozległej ablacji LA. *Zwyczaj właściwym sposobem zabiegu jest PVI. AF — migotanie przedsionków; CAD — choroba wieńcowa; CHF — zastoinowa niewydolność serca; HT — nadciśnienie tętnicze; LVH — przerost lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*; PVI — izolacja żył płucnych. Leki antyarytmiczne w każdym z pól wymieniono w kolejności alfabetycznej. Należy zwrócić uwagę, że ablacja lewego przedsionka (LA) u pacjentów z napadowym AF oraz bez istotnej choroby serca, jako leczenie pierwszego wyboru (linia przerywana), znajduje się wśród zaleceń klasy IIb, w przypadku istotnych objawów klinicznych związanych z AF mimo właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór oraz u chorych niewyrażających zgody na leczenie farmakologiczne

sowanie organicznej choroby serca, wielkość lewego przedsionka, współistniejące choroby i preferencje pacjenta. Przedstawiono dowody potwierdzające korzyści z ablacji jako metody leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z AF oraz współistniejącą chorobą serca; na przykład u osób z niewydolnością serca po ablacji AF może poprawić się istotnie frakcja wyrzutowa czy funkcjonalne wykładniki wydolności serca w postaci tolerancji wysiłku [93, 94].

U pacjentów bez objawów związanych z AF nie wykazano korzyści wynikających z ablacji.

Postępowanie przed ablacją

Przed zakwalifikowaniem do zabiegu ablacji u wszystkich pacjentów należy wykonać 12-odprowadzeniowe EKG i/lub monitorować EKG metodą Holtera w celu oceny typu arytmii. Wymaga się również wykonania przezklatkowego badania echokardiograficznego w celu rozpoznania/wykluczenia strukturalnej choroby serca. Dodatkowe badania obrazowe, takie jak MRI lub CT, uwidaczniają trójwymiarową geometrię przedsionka i dostarczają ilościowej informacji na temat jego włókien. W celu zmniejszenia ryzyka incydentów zakrzepowozatorowych w trakcie zabiegu ablacji należy wykluczyć obecność skrzepliny w LA, zwłaszcza w obrębie LAA. W czasie od wykluczenia skrzepliny w uszku LA w badaniu TEE do wykonania samego zabiegu ablacji należy zapewnić odpowiedni poziom antykoagulacji, stosując strategię leczenia „pomostowego” (optymalnie ≤ 48 godzin).

Eliminacja ogniska wyzwalającego arytmie poprzez izolację żył płucnych

Strategię izolacji elektrycznej tkanki przedsionków wokół żył płucnych opracowano na podstawie obserwacji, że epizody AF są wyzwalane przez ogniskowe pobudzenia wywodzące się z okolicy żył płucnych. Izolację żył płucnych można osiągnąć poprzez umieszczenie elektrod mapujących w ujściu PV i celowaną segmentalną ablację przepustów między żyłą a przedsionkiem. Ablację można wykonać również przy nieobecności aktywności wyzwalanej, ponieważ charakterystyczne potencjały PV są widoczne również w przypadku rytmu zatokowego. Segmentalne uszkodzenia, mające na celu zniszczenie włókien łączących lewy przedsionek i PV, wykonywano blisko ujścia żyły płucnej, ryzykując powstanie zwężenia lub zamknięcie ujścia. Dodatkowo opisywano nawroty AF wskutek powrotu przewodzenia elektrycznego od PV i z powrotem, a czasami również w wyniku pobudzeń wyzwalanych w ujściu żyły płucnej, w przypadku bardziej dysdalnej izolacji PV.

Linijna izolacja żył płucnych i okrężna ablacja żył płucnych

W celu ułatwienia zabiegu ablacji oraz zmniejszenia ryzyka zwężenia PV, miejsca ablacji przesunięto następnie w kierunku antrum, co prowadzi do powstania długiej linii

uszkodzenia wokół jednej lub obu żył płucnych leżących po tej samej stronie. Umieszczenie w ten sposób linii uszkodzeń potwierdza przypuszczenie, że antrum PV również może być substratem arytmii. Jak potwierdzono w badaniach eksperymentalnych, zarówno antrum, jak i ujście PV odgrywają istotną rolę w podtrzymywaniu arytmii. Stwierdzana różnica między „wyzwalaniem” a „modyfikacją substratu” nie wyjaśnia w pełni roli PV. W następstwie izolacji wszystkich żył płucnych w 54% przypadków następuje trwała eliminacja napadów AF, co sugeruje, że u znacznego odsetka pacjentów z napadowym AF PV stanowią substrat podtrzymujący tę arytmie.

Okrężna ablacja PV stanowi typowo anatomiczny sposób podejścia, skuteczność zabiegu nie wymaga potwierdzenia w postaci elektrycznego wyłączenia „obrysowanego” obszaru. Odkąd nie wykonuje się jednoczesnego mapowania w obrębie PV, do wykonania ablacji wystarczy jedynie pojedyncze nakłucie przegrody międzyprzedsionkowej. Po skutecznej izolacji nie jest wymagany okres oczekiwania, co skraca czas trwania zabiegu. Stosując opisaną technikę, nie udaje się skutecznie izolować do 45% PV. Pozostaje przewodzenie między LA i PV, więc żyły płucne nadal stanowią potencjalne źródło arytmii. Dodatkowo po opisywanym typie ablacji częściej występują zorganizowane zaburzenia rytmu, takie jak częstoskurcz lub trzepotanie lewoprzedsionkowe. Wyniki ostatnio opublikowanego badania wskazują, że nieszczelne linie uszkodzeń („przerwy”) stanowią najsilniejszy czynnik predykcji rozwoju tych regularnych tachyarytmii przedsionkowych. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone przez późniejsze korzyści wynikające z osiągnięcia szczelnych linii uszkodzeń.

Cel izolacji żył płucnych

W ostatnich latach eksperci uzgodnili, że celem większości zabiegów ablacji powinny być żyły płucne i/lub antrum żył płucnych. Jeśli celem są żyły płucne należy dokonać pełnej izolacji elektrycznej [33]. W przypadku tego rodzaju procedur obecnie za ostateczny cel powszechnie uważa się całkowitą izolację żył płucnych. Dalsze badania oceniające nawroty AF po zabiegu ablacji potwierdziły potrzebę izolacji żył płucnych oraz pokazały, że u większości pacjentów z nawrotami AF dochodzi do powrotu przewodzenia przez przepusty między żyłą a przedsionkiem. Powtórna izolacja AF wiązała się z eliminacją nawrotów AF u 90% pacjentów na podstawie obserwacji w krótkim i średnio długim czasie.

Mimo wyłączenia obszarów arytmogennych większość pacjentów z przetrwałym lub przetrwałym długotrwałym AF może potrzebować dodatkowej modyfikacji substratu arytmii. Pomysł modyfikacji substratu arytmii przez podzielenie przedsionków na wiele obszarów opiera się na hipotezie wielu fal (patrz rozdział 2.2.2). W tym celu dokonuje się linijnej ablacji, tworząc łączące się anatomicznie i funkcjonalnie prze-

szkody elektryczne rozdzielające przedsionek, co zapobiega szerzeniu się fali reentry. Badano wiele różnych liniowych konfiguracji; jednak wybór najkorzystniejszych linii ablacji u danego pacjenta pozostaje trudnym zadaniem.

W celu wytworzenia zupełnego dwukierunkowego bloku przewodzenia może być konieczna pełnościenna liniowa ablacja, co często trudno osiągnąć.

Alternatywne techniki ablacji oraz źródła energii w przypadku izolacji żył płucnych

Aby uniknąć ograniczeń związanych z tradycyjną ablacją, w której „punkt po punkcie” dokonuje się uszkodzenia tkanki, oraz zapobiec ryzyku niepełnego zniszczenia tkanki poddawanej ablacji zaproponowano kilka urządzeń, które pozwalają na izolację żył płucnych „za jednym razem”, najlepiej wskutek pojedynczej (lub tylko kilku) aplikacji energii. Oceniano różne urządzenia — oparte na zasadzie techniki balonowej czy też rozprężane w przedsionku elektrody z zakończeniem w kształcie lasa bądź pętli — znajdujące zastosowanie głównie u pacjentów z napadowym AF i bez organicznej choroby serca, z prawidłową wielkością lewego przedsionka. Opisywane urządzenia działają na zasadzie ablacji prądem jedno- lub dwufazowym o częstotliwości fal radiowych, ale istnieją również alternatywne źródła energii ablacji, takie jak niska temperatura, ultradźwięki czy energia laserowa. Obecnie nie przedstawiono danych potwierdzających przewagę tych źródeł energii nad „klasyczną” ablacją sekwencyjną. Ze względu na potencjalną możliwość powodzenia nadmiernych uszkodzeń, takich jak przetoka przedsionkowo-przełykowa, należy dokładniej potwierdzić, że są to techniki bezpieczne i proste.

Ablacja trzepotania przedsionków w prawym przedsionku

W przypadku typowego trzepotania przedsionków linie ablacji powodującej dwukierunkowy blok przewodzenia są wykonywane w obrębie cieśni trójdzielnio-żylniej. Nie opublikowano dotychczas danych potwierdzających taki sposób ablacji jako dodatkowy krok w ablacji AF, poza stwierdzeniem trzepotania przedsionków przed ablacją lub w jej trakcie.

Alternatywne techniki modyfikacji substratu arytmii

Tkanka przedsionków generująca **złożone frakcjonowane elektrogramy przedsionkowe** (CFAE) może zostać zniszczona bez potrzeby izolowania żył płucnych. W jednym z ośrodków opisywano dobre efekty takiego postępowania, jednak w randomizowanych badaniach prospektywnych nie potwierdzono istotnych korzyści. Co ciekawe, nawroty arytmii obserwowane po zastosowaniu opisywanej procedury miały postać głównie arytmii wywodzących się z żył płucnych. Kilka grup badawczych opisało ablację **zwojów nerwowych** prądem o częstotliwości fal radiowych jako dodat-

kowy krok po izolacji żył płucnych. Wartość tej techniki nie została jeszcze powszechnie uznana.

Powikłania

Przezkórna ablacja AF wiąże się z ryzykiem powikłań (tab. 18) [129–131]. Jako poważne definiuje się komplikacje powodujące trwałe następstwa lub zgon, konieczność interwencji terapeutycznej, hospitalizacji bądź przedłużonego pobytu w szpitalu. Należy podkreślić, że po ablacji mogą również występować niektóre rzadsze komplikacje o istotnym znaczeniu, zwłaszcza gdy są stosowane inne źródła energii niż prąd o częstotliwości fal radiowych.

Uwagi dotyczące obserwacji chorych po ablacji

Leczenie przeciwzakrzepowe. Wstępnie po ablacji należy podawać LMWH lub UFH jako leczenie pomostowe przed ponownym włączeniem doustnego antykoagulanta, który należy stosować co najmniej 3 miesiące po zabiegu [136], chociaż w niektórych ośrodkach przed zabiegiem ablacji nie odstawia się leku przeciwzakrzepowego. Następnie należy ocenić indywidualne ryzyko udaru mózgu, które decyduje o potrzebie kontynuowania doustnego leczenia przeciwzakrzepowego. U pacjentów obciążonych ryzykiem udaru mózgu (patrz rozdział 4.1) zasadniczo nie zaleca się zaprzestania leczenia warfaryną po ablacji, ponieważ AF cechuje się przewlekłym postępującym przebiegiem, zwłaszcza u pacjentów obciążonych ryzykiem udaru mózgu (patrz rozdział 3).

Monitorowanie nawrotów migotania przedsionków.

Ocena rokowania na podstawie średnio- i długoterminowej obserwacji po ablacji AF pozostaje przedmiotem dyskusji. Obserwacja na podstawie objawów klinicznych może wystarczyć, ponieważ głównym celem ablacji jest złagodzenie objawów. Natomiast w celu uzyskania informacji umożliwiających porównanie skuteczności różnych procedur czy udoskonalenie technik ablacji należy regularnie monitorować wystandaryzowane zapisy EKG [3]. Na podstawie uzgodnień ekspertów zaleca się pierwszą wizytę kontrolną po 3 miesiącach od ablacji, a następnie co 6 miesięcy przez co najmniej 2 lata [33]. Rzeczywisty odsetek nawrotów arytmii może być niedoszacowany (patrz rozdział 3.4).

Wyniki metaanalizy i randomizowanych badań porównujących ablację z lekami antyarytmicznymi

Chociaż podstawą leczenia AF pozostaje farmakoterapia, jednak przezkórna ablacja odgrywa coraz większą rolę. W ostatnio opublikowanej metaanalizie stwierdzono, że odsetek skutecznych zabiegów ablacji wynosił 77%, podczas gdy leczenie antyarytmiczne okazało się skuteczne w 52% przypadków [131]. Podobne wyniki uzyskano w innych metaanalizach [134, 140, 141], z czego w jednej wykazano, że izolacja żył płucnych w przypadku napadowego lub przetrwałego AF powodowała znacząco podwyższony odsetek elimi-

Tabela 18. Powikłania przezskórnej ablacji AF

Rodzaj powikłań	Typowe objawy	Częstość występowania	Opcje terapeutyczne i rokowanie	Sposoby obniżenia ryzyka powikłań
Epizod zakrzepowo-zatorowy TIA Udar mózgu	Zaburzenia neurologiczne w zależności od miejsca zatoru	0,93% 0,2% (0,6%) 0,3% (0,28%)	Rozważenie leczenia trombolitycznego	Zastosowanie cewników z irygowaną końcówką Monitorowanie ACT co 30 min oraz dostosowanie do wyniku dawki heparyny <i>i.v.</i>
Zwężenie/zamknięcie żyły płucnej	Kaszel, duszność wysiłkowa, oporne zapalenie płuc, krwiopłucie	W zależności od usytuowania miejsca ablacji w stosunku do ujścia PV. Do 10% w przypadku ogniskowej ablacji PV, < 5% w przypadku segmentalnej izolacji PV	Rozszerzenie/rekanalizacja PV, ewentualnie wszczepienie stentu Często występuje restenoza w obrębie stentu	Unikanie ablacji wewnątrz PV oraz ablacji twardą końcówką cewnika
Wytworzenie przetoki przedsionkowo-przełykowej	Niewyjaśnione stany gorączkowe, zaburzenia polykania, drgawki	< 1%	Natychmiastowa korekcja chirurgiczna	Unikanie aplikacji wysokich dawek energii w miejscach sąsiadujących z tylną ścianą LA
Tamponada	Hipotonia	0,8%	Natychmiastowe nakłucie worka osierdziowego	Unikanie bezpośredniego urazu mechanicznego na skutek nakłucia przegrody międzyprzedsionkowej
Ostra Przewłękła (po kilku dniach od zabiegu)	Zatrzymanie krążenia	< 6% wszystkich zabiegów Nieznana		Unikanie rozzerwania tkanek Unikanie nadmiernej siły fizycznej
Uszkodzenie nerwu przeponowego	Porażenie przepony powodujące duszność wysiłkową i spoczynkową	Może być przejściowe	Obserwacja	Rozpoznanie położenia nerwu przeponowego w stosunku do ujść żył płucnych poprzez wykonanie manewru stymulacji Unikanie rozciągnięcia ujścia żyły płucnej (głównie cewnikami balonowymi)
Uszkodzenia okotoprzełykowe	Objawy ze strony przewodu pokarmowego, np. wzdęcia	Mogą być przejściowe Rozwijają się w ciągu godzin lub dni po zabiegu 1% w grupie 367 pacjentów	Jeśli to konieczne, poszerzenie przełyku Iniekcje botuliny	Nieznane
Przetoka tętniczo-żylna	Ból w miejscu nakłucia	0,43%	Ucisk Rzadko konieczność korekcji chirurgicznej	Ostrożne nakłucie naczyń
Wytworzenie tętniaka	Ból w miejscu nakłucia	0,5–0,53%	Obserwacja Iniekcja trombiny	Ostrożne nakłucie naczyń



Tabela 18. Powikłania przezskórnej ablacji AF cd.

Rodzaj powikłań	Typowe objawy	Częstość występowania	Opcje terapeutyczne i rokowanie	Sposoby obniżenia ryzyka powikłań
Uszkodzenia popromienne	Ból i zaczerwienienie miejsca napromienianego	Występują po długim czasie obserwacji Ostre uszkodzenia popromienne występują rzadko	Leczenie jak w przypadku oparzeń	Unikanie nadmiernej ekspozycji na promieniowanie rentgenowskie i zastosowanie najmniejszych możliwych dawek promieniowania Zastosowanie fluoroskopii pulsacyjnej
Uszkodzenie zastawki mitralnej	Uwięźnięcie cewnika, rozległe uszkodzenia po intensywnej ablacji tkanek zastawki	Bardzo rzadko	Ostrożne wycofanie cewnika, jeśli osłonka znajduje się w komorze Usunięcie chirurgiczne	Rozpoznanie anatomicznych relacji LA/LV w technice 3D Ocena położenia cewnika podczas manipulacji
Ostre uszkodzenie tętnic wieńcowych	Ból zamostkowy Uniesienie odcinka ST Hipotonia	Bardzo rzadko 1/356 pacjentów w jednym opisie przypadku	Standardowe leczenie inwazyjne jak w przypadku zamknięcia tętnicy wieńcowej	Unikanie aplikacji nadmiernej dawki energii w pobliżu tętnic wieńcowych. Unikanie, jeśli to możliwe, ablacji zatoki wieńcowej
Zator powietrzny	Ostre niedokrwienie Hipotonia Blok przedsionkowo-komorowy Zatrzymanie krążenia		Aspiracja powietrza z długich introduktorów Obserwacja Stymulacja Przy zatrzymaniu krążenia CPR	Staranna aspiracja powietrza z wprowadzanych introduktorów Stałe dodatnie ciśnienie w cewnikach przezprzegrodowych
Krwik w miejscu nakłucia	Ból Obrzęk Zasinienie	Często	Ucisk, rzadko leczenie chirurgiczne Usuwanie introduktorów po normalizacji ACT	Staranny ucisk Usuwanie introduktorów po normalizacji ACT
Zgon		0,7%		

ACT — czas aktywowanego skrzepu; AF — migotanie przedsionków; CPR — resuscytacja krążeniowo-oddechowa; LA — lewy przedsionek; LV — lewa komora; PV — żyła płucna; TIA — przemijający atak niedokrwienny

nacji arytmii w czasie rocznej obserwacji (OR 9,74; 95% CI: 3,98–23,87; $p < 0,001$) [140].

W kilku prospektywnych badaniach wieloośrodkowych potwierdzono przewagę przezskórnej ablacji w porównaniu z lekami antyarytmicznymi. Wielu pacjentów przydzielonych do ramienia ablacji poddano licznym zabiegom, uwzględniając aktualne ograniczenia metody. Poza wytworzeniem ponownych przepustów między izolowanymi żyłami płucnymi a przedsionkiem najczęstszym powodem poablacyjnej arytmii, wymagającej ponownego zabiegu, było występowanie jatrogennego częstoskurczu przedsionkowego wskutek nieuszczelnności linii ablacji. Oczekiwane są wyniki trwających wieloośrodkowych badań (takich jak CASTLE-AF czy AMICA) oceniających skuteczność ablacji wśród pacjentów z AF i niewydolnością serca. Jak dotąd, nie udowodniono, aby skuteczna ablacja przyczyniała się do obniżenia śmiertelności, ale obecnie trwa duże prospektywne badanie na skalę światową

(CABANA) oceniające ten problem. Sugeruje się, że korzyści z ablacji, jako interwencji pozwalającej na skuteczną kontrolę rytmu serca, są największe, gdy zostanie ona wykonana wcześniej w przebiegu choroby [23]. W badaniu EAST są oceniane kliniczne korzyści wynikające z „wczesnej terapii kontrolującej rytm serca”. Wyniki obu wspomnianych badań są spodziewane w 2015 roku.

4.3.5.3. Ablacja chirurgiczna

Migotanie przedsionków stanowi niezależny czynnik ryzyka niekorzystnego rokowania po operacji kardiologicznej i wiąże się z wyższym odsetkiem śmiertelności okołoperacyjnej, zwłaszcza u pacjentów z frakcją wyrzutową LV $> 40\%$ [139]. Występowanie AF przed operacją kardiologiczną zwiększa ryzyko w przypadku operacji naprawczej zastawki mitralnej oraz stanowi czynnik predykcyjny późnych incydentów sercowych i udaru mózgu.

Zalecenia dotyczące ablacji lewego przedsionka

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W przypadku udokumentowania przed ablacją AF lub wystąpienia w trakcie ablacji AF typowego trzepotania przedsionków zaleca się ablację trzepotania przedsionków jako część zabiegu ablacji AF	I	B	[33]
U pacjentów z napadowym AF, u których występują objawy związane z AF oraz zawiodło leczenie farmakologiczne, należy rozważyć wykonanie przeszskórnej ablacji	IIa	A	[96, 131–133, 135, 137, 138]
U pacjentów z przetrwałym AF opornym na leczenie antyarytmiczne należy rozważyć ablację AF jako opcję terapeutyczną	IIa	B	[33]
Po ablacji AF należy rozważyć leczenie LMWH lub UFH <i>i.v.</i> jako terapię pomostową przed włączeniem doustnej antykoagulacji, którą należy kontynuować co najmniej przez 3 miesiące. Następnie należy ocenić indywidualne czynniki ryzyka udaru mózgu w celu podjęcia decyzji o dalszym leczeniu przeciwzakrzepowym	IIa	C	
U pacjentów po ablacji zaleca się kontynuowanie doustnej antykoagulacji w przypadku występowania co najmniej 1 dużego (ostatecznego) lub ≥ 2 klinicznie istotnych małych czynników ryzyka (np. wynik $CHA_2DS_2VASc \geq 2$)	IIa	B	[136]
U pacjentów z niewydolnością serca, u których leczenie farmakologiczne, w tym stosowanie amiodaronu, nie pozwala na kontrole objawów, można rozważyć przeszskórną ablację AF	IIb	B	[93, 94]
Przeszkórną ablację jako leczenie pierwszego wyboru można rozważyć u pacjentów z objawami związanymi z AF, występującymi mimo właściwej kontroli częstotliwością, rytmu komór z napadowym objawowym AF, oraz bez istotnej choroby serca	IIb	B	[131]
Przeszkórną ablację AF można rozważyć u pacjentów z przetrwałym długotrwałym AF opornym na leczenie lekami antyarytmicznymi	IIb	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danychAF — migotanie przedsionków; *i.v.* — dożylnie; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana

Zalecenia dotyczące ablacji chirurgicznej AF

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Chirurgiczną ablację AF należy rozważyć u pacjentów z objawowym AF poddawanych operacji kardiochirurgicznej	IIa	A	[139, 141, 142]
Chirurgiczną ablację AF, jeśli nie wiąże się to z podwyższonym ryzykiem, można wykonać u pacjentów z bezobjawowym AF poddawanych operacji kardiochirurgicznej	IIb	C	
Dopuszczalne jest wykonanie minimalnie inwazyjnej chirurgicznej ablacji AF u pacjentów bez współistniejącej choroby serca z objawowym AF po niepowodzeniu zabiegu przeszskórnej ablacji	IIb	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

Chociaż nie wiadomo na pewno, czy AF jest niezależnym czynnikiem ryzyka wpływającym na odległe rokowanie, jednak przywrócenie rytmu zatokowego poprawia rokowanie [139]. W porównaniu z przeszskórnymi metodami wykonanie chirurgicznej ablacji pozwala łatwo osiągnąć całkowitą izolację żył płucnych oraz umożliwia wyłączenie/odcięcie LAA.

Linie cięcia chirurgicznego

W celu izolacji żył płucnych wykorzystuje się technikę „cięcia i szycia”, w której linie uszkodzenia są przedłużone do pierścienia mitralnego, uszka prawego i lewego przedsionka oraz zatoki wieńcowej. Opisana technika określana jest mianem labiryntowania, co obrazuje drogę krążenia impulsu pobudzenia od węzła zatokowego do węzła p-k.

W ciągu 15 lat po zabiegu chirurgicznej ablacji u 75–95% pacjentów nie obserwowano nawrotów AF. U pacjentów z chorobą zastawki mitralnej sama operacja zastawki nie obniża częstości nawrotów AF ani ryzyka udaru mózgu, ale wykonana w czasie operacji procedura ablacji powoduje poprawę rokowania do poziomu porównywalnego z rokowaniem u pacjentów z rytmem zatokowym oraz korzystnie wpływa na powrót skutecznej funkcji skurczowej przedsionka.

Zabieg ablacji chirurgicznej jest skomplikowaną, trudną technicznie, dlatego też rzadko wykonywaną procedurą [143, 144]. Chirurgiczna izolacja żył płucnych pozwala skutecznie przywrócić rytm zatokowy w przypadku utrwalonego AF związanego z mitralną wadą serca.

Alternatywne źródła energii

Alternatywne źródła energii pozwalają wytworzyć linie labiryntu blokującego przewodzenie w przedsionku, bez wykonywania chirurgicznych nacięć, co ułatwia przeprowadzenie zabiegu i nie wymaga zatrzymania rytmu serca. W niewielkich badaniach randomizowanych, stosując opisywane techniki, częściej uzyskiwano trwały powrót rytmu zatokowego, poprawę wydolności wysiłkowej obniżenie poziomu mózgowego peptydu natriuretycznego w osoczu i zmniejszenie częstości występowania udarów mózgu [140].

Fale radiowe: powrót rytmu zatokowego utrzymujący się u około 85% pacjentów w ciągu roku i 52% w trakcie 5 lat. Za czynniki predykcyjne nawrotu AF uważa się czas trwania AF oraz wielkość LA.

Krioabłacja powoduje pełnościennie zniszczenie tkanki przedsionków poprzez zamrażanie. W ciągu roku nie obserwowano nawrotu AF u 87% pacjentów.

Zogniskowane fale ultradźwiękowe o wysokiej częstotliwości powodują zniszczenie tkanki przez wysoką temperaturę, martwicę skrzepową i blok przewodzenia. W ciągu 18 miesięcy nie obserwowano nawrotu AF u 86% pacjentów.

Wśród czynników ograniczających skuteczność procedury należy wymienić powiększenie LA, podeszły wiek, dłuższy czas trwania AF (utrwalone w porównaniu z napadowym AF), nadciśnienie tętnicze oraz bezdech senny [33].

Inne techniczne nowości, takie jak dostęp poprzez torakoskopię czy wideotorakoskopię, stanowią obiecujące ułatwienia, ale formalnie nie zostały jeszcze porównane z zabiegiem chirurgicznym, który ma uznane miejsce w leczeniu.

Rola autonomicznego układu nerwowego

Ablacja splotów nerwowych oraz przecięcie nerwu błędnego stanowią potencjalne metody kontroli czy leczenia napadów AF. Nie potwierdzono, jak do tej pory, skuteczności powyższych metod w dłuższym okresie obserwacji, a wstępne badania nie dowodzą przewagi nad izolacją żył płucnych.

Leczenie po chirurgicznej ablacji

Po chirurgicznej ablacji dochodzi do przebudowy ściany przedsionków, czego następstwem często bywają zaburzenia rytmu serca. Przez przynajmniej 3 miesiące po ablacji należy stosować leki przeciwzakrzepowe oraz antyarytmiczne i wycofywać je na podstawie oceny klinicznej EKG oraz badania echokardiograficznego wykonywanego po 3, 6 oraz 12 miesiącach obserwacji.

4.4. LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

Leczenie uzupełniające, którego celem jest zapobieganie i opóźnianie procesu przebudowy mięśnia sercowego związanej z nadciśnieniem, niewydolnością serca czy procesem zapalnym (np. po operacji kardiochirurgicznej), może zahamować rozwój AF *de novo* (profilaktyka pierwotna) lub, jeśli arytmia już występuje, zmniejszać częstość nawrotów i opóźniać postęp choroby do utrwalonego AF (profilaktyka wtórna) [143].

Mianem leczenia uzupełniającego w przypadku AF określa się terapię za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny (ARB), antagonistów aldosteronu, statyn i nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (PUFA).

4.4.1. Inhibitory konwertazy angiotensyny oraz antagoniści receptora angiotensyny

Inhibitory ACE oraz ARB hamują arytmogenny wpływ angiotensyny II, która stymuluje włóknienie i przerost przedsionków, tworzenie połączeń międzykomórkowych typu „gap junction”, zaburzenia gospodarki wapniowej, zmiany dotyczące kanałów jonowych, aktywację mediatorów stresu oksydacyjnego i nasilenie procesów zapalnych. Na podstawie wielu doświadczalnych modeli AF dobrze udokumentowano wpływ ACEI oraz ARB przeciwdziałający włóknieniu przedsionków i występowaniu AF [144, 145].

Profilaktyka pierwotna

Zastoinowa niewydolność serca. W kilku retrospektywnych analizach randomizowanych badań dotyczących zaburzeń funkcji LV i niewydolności serca udokumentowano mniejszą częstość występowania *de novo* AF u pacjentów leczonych ACEI lub ARB, w porównaniu z placebo. W kilku metaanalizach obejmujących dane z powyższych badań wykazano istotne zmniejszenie ryzyka AF (30–48%) w przypadku leczenia ACEI i ARB [145–148]. U pacjentów z objawami niewydolności serca i zachowaną funkcją skurczową LV korzyści ze stosowania ACEI i ARB nie są tak oczywiste [149].

Nadciśnienie tętnicze. Na podstawie metaanaliz zaobserwowano ogólną tendencję wskazującą na korzyści wynikające z leczenia ACEI i ARB, ale tylko w jednej metaanalizie wykazano istotne statystycznie 25-procentowe obniżenie ryzyka względnego wystąpienia AF [147]. Zaobserwowany trend wynikał głównie ze znacznego obniżenia częstości występowania nowych przypadków AF w przypadku leczenia losar-

tanem, w porównaniu z atenololem (6,8 v. 10,1/1000 pacjentolat), który zanotowano w badaniu LIFE, obejmującym pacjentów z przerostem LV [150]. Niemniej wyniki kolejnych badań, takich jak VALUE [151] czy dwie retrospektywne analizy administracyjnych baz danych w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii, sugerowały, że leczenie nadciśnienia tętniczego za pomocą ACEI i ARB może opóźnić wystąpienie AF także w codziennej praktyce klinicznej.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku obciążenia wieloma czynnikami ryzyka, w tym: nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, chorobą wieńcową, chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych, hipercholesterolemią itd., jak to obserwowano u pacjentów objętych badaniami HOPE i TRANSCEND [143], wpływ stosowanych leków nie jest tak oczywisty. W badaniach tych nie wykazano ochronnego wpływu, odpowiednio, ramiprylu i telmisartanu na występowanie po raz pierwszy AF.

Profilaktyka wtórna

W kilku względnie niewielkich randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych udokumentowano, że leczenie ACEI lub ARB, stosowane łącznie z leczeniem preparatami antyarytmicznymi, głównie amiodaronem, dodatkowo korzystnie wpływa na ryzyko nawrotu AF po kardiowersji w porównaniu z terapią tylko antyarytmiczną [152, 153]. Na podstawie metaanalizy danych pochodzących z powyższych badań stwierdzono istotne obniżenie ryzyka względnego nawrotu AF (45–50%) [145–148]. Przeciwnie w badaniu CAPRAF, kontrolowanym podwójnie ślepą próbą oraz z zastosowaniem placebo, u pacjentów, którzy nie otrzymywali leków antyarytmicznych, nie wykazano korzyści w postaci utrzymania rytmu zatokowego po kardiowersji, wynikających z leczenia kandesartanem [154].

Dowody potwierdzające korzyści ze stosowania ACEI i ARB u pacjentów z napadowym lub utrwalonym AF, którzy nie byli poddawani KE, pozostają kontrowersyjne. Na podstawie wyników randomizowanego, kontrolowanego badania, przeprowadzonego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, wykazano mniejszą częstość występowania nawrotów napadowego AF u chorych leczonych ARB lub ACEI, w porównaniu z pacjentami stosującymi atenolol lub amlodypinę, dodanymi do amiodaronu [145]. W kilku względnie niewielkich badaniach udokumentowano pewne korzyści wynikające z leczenia ACEI/ARB u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową o niewielkim nasileniu (głównie nadciśnieniem tętniczym, bez cech przerostu LV) i napadowym lub przetrwałym AF, ale o niedługim czasie trwania [155, 156]. Jednak w największym badaniu dotyczącym profilaktyki wtórnej (GISSI-AF, *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca Atrial Fibrillation*), obejmującym 1442 pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (głównie nadciśnieniem, 85%) i napadowym AF lub z niedawno przywróconym rytmem zato-

kowym, nie wykazano wpływu walsartanu, stosowanego jako lek dodatkowy do optymalnej terapii (w tym leczenia antyarytmicznego), na występowanie pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci nawrotu AF (HR 0,99; 95% CI: 0,85–1,15; $p = 0,84$) oraz na odsetek pacjentów, u których w okresie rocznej obserwacji wystąpił więcej niż jeden nawrót AF (26,9% v. 27,9% w grupie placebo) [157]. Nie zauważono również dodanych korzyści ze stosowania walsartanu w niewielkiej podgrupie pacjentów nieobciążonych chorobą układu sercowo-naczyniowego, ale z powiększonym lewym przedsionkiem.

Wstępne wyniki badania J-RHYTHM II (*Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation*), prowadzonego u 318 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz napadowym AF, nie wykazały korzyści wypływających z leczenia kandesartanem w porównaniu z amlodypiną, w odniesieniu do częstości i czasu trwania nawrotów AF wykrywanych na podstawie telefonicznego monitorowania czy rozwoju przetrwałego AF w ciągu rocznej obserwacji (8% v. 14%). W analizach retrospektywnych nie odnotowano korzystnego działania ACEI lub ARB zapobiegającego nawrotom AF po ablacji żył płucnych.

Wpływ na poważne incydenty sercowo-naczyniowe

Za ważną informację wynikającą z badania LIFE należy uznać fakt, że u pacjentów z AF leczenie losartanem, w porównaniu z atenololem, poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe. Częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w postaci śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału serca została obniżona o 42%, podobnie jak poszczególne składowe (częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była niższa o 42%, a udarów mózgu o 45%); zauważono również tendencję do obniżonej śmiertelności całkowitej. Jednak ani w badaniu VALUE [151], ani GISSI-AF [157] nie wykazano poprawy rokowania wskutek leczenia za pomocą ARB w porównaniu z amlodypiną lub placebo. W badaniu ACTIVE I (*Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*), obejmującym 9016 pacjentów z AF obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, nie stwierdzono, aby leczenie irbesartanem obniżało częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, na który składały się wystąpienie udaru mózgu, zawału serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale zauważono obniżenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Podsumowując, u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. upośledzoną funkcją i przerostem LV), leczonych za pomocą ACEI lub ARB, potwierdzono obniżenie częstości występowania AF stwierdzanego po raz pierwszy, ale dane dotyczące pacjentów z umiarkowanie nasiloną chorobą serca i nawracającym AF są mniej oczywiste. Nie udokumentowano przewagi żadnej z klas leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron nad inną [146, 147, 155]. W kil-

ku wciąż trwających badaniach klinicznych dotyczących zachorowalności i śmiertelności ocenia się antyarytmiczny wpływ ACEI i ARB u pacjentów z AF.

4.4.2. Antagoniści aldosteronu

Pacjenci, u których występuje pierwotny hiperaldosteronizm, są 12-krotnie bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia AF w porównaniu z chorymi o podobnym profilu klinicznym z prawidłowym stężeniem aldosteronu. U pacjentów z AF stwierdzano podwyższone stężenie aldosteronu. W badaniach na zwierzęcym modelu AF (u psów) obserwowano, że wstępne leczenie spironolaktonem zmniejsza włóknienie tkanki przedsionków oraz podatność na wywołanie AF. W badaniach prowadzonych u ludzi nie oceniano szczególnie roli antagonistów aldosteronu, ale wstępne dane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i łagodnym upośledzeniem funkcji LV wskazują, że spironolakton obniża częstość nawrotów AF po KE. Wciąż trwają badania dotyczące spironolaktonu oraz eplerenonu.

4.4.3. Statyny

W niektórych postaciach AF procesy zapalne odgrywają podstawową rolę. W badaniach epidemiologicznych oraz obserwacyjnych u pacjentów ze stwierdzonym po raz pierwszy lub nawracającym AF obserwowano podwyższone stężenie białka C-reaktywnego oraz cytokin zapalnych (interleukiny 1- β i 6 oraz czynnika martwicy nowotworów alfa).

Uważa się, że profilaktyczny wpływ statyn wynika ze złożonego działania w postaci poprawy metabolizmu lipoprotein, zapobiegania rozwojowi miażdżycy, działania przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego, poprawy funkcji śródbłonna, zmniejszenia pobudzenia neurohormonalnego, zmian przepuszczalności błon komórkowych oraz przewodzenia przez kanały jonowe [158]. Statyny regulują aktywność wielu metaloproteinaz, co może odgrywać rolę w regulacji strukturalnej przebudowy tkanki przedsionków związanej z AF, na przykład powiększeniu i zwłóknieniu. Na modelach zwierzęcych AF wykazano, że statyny hamują elektryczną i strukturalną przebudowę przedsionków oraz zmniejszają podatność na powstanie AF [159].

Zalecenia dotyczące profilaktyki pierwotnej AF w ramach leczenia uzupełniającego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz nowo rozpoznany AF należy rozważyć leczenie ACEI i ARB	IIa	A	[145–149]
Należy rozważyć leczenie ACEI oraz ARB w celu zapobiegania wystąpienia AF u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a zwłaszcza przerostem lewej komory	IIa	B	[147, 150, 151]
U pacjentów po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego, łącznie z operacją zastawki lub bez interwencji na zastawce, należy rozważyć stosowanie statyn w profilaktyce wystąpienia AF	IIa	B	[161, 162]
Można rozważyć zastosowanie statyn w profilaktyce pierwotnej AF u pacjentów ze współistniejącą chorobą serca, zwłaszcza niewydolnością serca	IIb	B	[164, 165]
U pacjentów nieobciążonych chorobą układu sercowo-naczyniowego nie zaleca się leczenia uzupełniającego ACEI, ARB oraz statyną w profilaktyce pierwotnej AF	III	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensyny

Zalecenia dotyczące profilaktyki wtórnej AF w ramach leczenia uzupełniającego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z nawracającym AF oraz otrzymujących leki antyarytmiczne, można rozważyć wstępne leczenie ACEI oraz ARB	IIb	B	[145–147, 152, 153]
ARB oraz ACEI, zalecane z innych przyczyn (np. nadciśnienie tętnicze) mogą skutecznie zapobiegać nawrotom napadowego AF lub skutecznie działać u pacjentów z przetrwałym AF poddawanych KE w przypadku nieobecności istotnej strukturalnej choroby serca	IIb	B	[145, 155, 156]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB — antagonist receptorów angiotensyny

Profilaktyka pierwotna

Nie opublikowano wyników wielu badań wysokiej jakości dotyczących roli statyn w przypadku AF; większość dowodów pochodzi z badań obserwacyjnych oraz retrospektywnych analiz [159]. W niektórych z badań, zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną funkcją LV oraz objawami niewydolności serca, wykazywano obniżenie o 20–50% częstości występowania stwierdzonego po raz pierwszy AF, ale dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową czy ACS są mniej przekonujące, chociaż zanotowano ogólną tendencję na korzyść statyn [159]. Udowodniono, że statyny mogą zmniejszać częstość występowania AF u pacjentów z wszczepionymi rozrusznikami serca o 57%, ale na podstawie niewielkich retrospektywnych badań, co nie pozwala na formalne zalecenie stosowania leków z tej grupy w profilaktyce AF u pacjentów leczonych stymulacją stałą [160].

Migotanie przedsionków w okresie pooperacyjnym.

W kilku randomizowanych badaniach obserwacyjnych, jak również w randomizowanych badaniach kontrolowanych [159], w tym w badaniu ARMYDA-3 (*Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery*) [161] oraz w najnowszym systematycznym badaniu przeglądowym [162], wykazano zmniejszenie częstości występowania AF w okresie pooperacyjnym w związku z leczeniem statynami. Jednak w kilku dużych retrospektywnych analizach nie potwierdzono zmniejszenia częstości występowania AF w okresie pooperacyjnym, a nawet zauważono potencjalne działanie proarytmiczne statyn. Niemniej podsumowując dane ze wszystkich prac dotyczących pooperacyjnego AF (3 randomizowane kontrolowane badania oraz 10 badań obserwacyjnych, obejmujących łącznie 17 643 pacjentów), stwierdzono, że w przypadku leczenia statynami wartość OR dla wystąpienia każdej postaci AF ogólnie wynosi 0,78 (95% CI: 0,67–0,90; $p < 0,001$) oraz 0,66 w przypadku AF stwierdzonego po raz pierwszy (95% CI: 0,51–0,84; $p < 0,001$) [162]. Obserwowano, że wpływ statyn zależy od dawki leku.

Profilaktyka wtórna

Opisywano, że statyny mogą działać skuteczniej u pacjentów z napadowym AF lub o niedługim czasie trwania AF u chorych z nawracającym przetrwałym AF czy po ablacji LA [159]. W randomizowanych badaniach kontrolowanych nie udowodniono korzyści wynikających ze stosowania leczenia statyną po kardiowersji [163]. Metaanalizy dotyczące skuteczności statyn w profilaktyce AF w różnych warunkach klinicznych dostarczały różnych wniosków, w zależności od rodzaju analizowanych badań i badanych populacji [164, 165]; największy wpływ zauważano we wcześniejszych badaniach obserwacyjnych.

Podsumowując, dowody potwierdzające skuteczność statyn w profilaktyce pierwotnej i wtórnej AF, z wyjątkiem pooperacyjnego AF, nie są wystarczające, aby sformułować

obowiązujące zalecenia. Nie uzgodniono dotychczas, jak długo powinno trwać leczenie, ani też który z leków tej grupy stosować i w jakiej dawce.

4.4.4. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 lub n-3 (głównie eikozapentaenowy oraz dokozaheksaenowy) są powszechnie występującymi składnikami błon biologicznych, w których obrębie działają stabilizująco, przeciwdziałają skracaniu okresu refrakcji wywołanym rozciąganiem włókien mięśnia sercowego, zmniejszają stopień anizotropii poprzez wzrost płynności błon oraz redukują nasilenie stresu oksydacyjnego [161]. Dodatkowo PUFA wywierają bezpośredni wpływ elektrofizjologiczny na wiele kanałów jonowych, w tym kanały sodowe, ultraszybkie kanały potasowe i wymienniki wapniowe. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że PUFA zmniejszają przebudowę elektryczną i hamują zmiany strukturalne w obrębie przedsionków [159].

Profilaktyka pierwotna

Populacja ogólna. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych nie są zgodne [159]. W badaniach *Cardiovascular Health Study* oraz *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* odnotowano istotne (o 30–35%) zmniejszenie ryzyka wystąpienia AF w związku ze zwiększoną podażą PUFA, podczas gdy w innych dużych badaniach populacyjnych nie potwierdzono takiego związku. Na podstawie wyników niewielkich badań sugerowano, że profilaktyczne działanie PUFA wiąże się ze stosowaniem konkretnego kwasu tłuszczowego (np. dokozaheksaenowego).

Pooperacyjne AF. Chociaż na podstawie wstępnych wyników 2 otwartych badań sugerowano, że leczenie za pomocą PUFA wiąże się z istotnie niższą częstością występowania AF po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego, nie udało się potwierdzić tego w randomizowanych badaniach kontrolowanych podwójnie ślepą próbą z użyciem placebo [166, 167]. Nie obserwowano różnicy długości hospitalizacji ani okresu trwania AF między porównywanymi grupami chorych.

Profilaktyka wtórna

Dowody potwierdzające skuteczność PUFA we wtórnej profilaktyce AF są ograniczone, a wyniki badań — kontrowersyjne. W jednej retrospektywnej analizie wykazano, że suplementacja PUFA wiąże się z mniejszą częstością nawrotów AF po zabiegu izolacji żył płucnych. Wstępne wyniki 2 niewielkich randomizowanych badań kontrolowanych nie wykazały wpływu leczenia PUFA, które rozpoczynano 1–4 tygodni przed planowaną kardiowersją, na częstość występowania nawrotów AF w okresie obserwacji trwającym od 6 miesięcy do roku. Obecnie dostępne dane nie uzasadniają zalecenia stosowania PUFA w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce AF.

Zalecenia dotyczące kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF i niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z niewydolnością serca oraz niską LVEF zaleca się stosowanie preparatów beta-adrenolitycznych jako leków pierwszego wyboru w celu kontroli częstotliwości rytmu komór	I	A	[169, 171]
W przypadku nieskuteczności monoterapii w celu kontroli częstotliwości rytmu komór zaleca się dołączenie digoksyny	I	B	[171, 172]
U pacjentów z ostrą niewydolnością serca oraz niską LVEF, niestabilnych hemodynamicznie, jako wstępne leczenie zaleca się podanie amiodaronu	I	B	[173]
U pacjentów z ostrą skurczową niewydolnością serca, po wykluczeniu obecności drogi dodatkowej, w celu kontroli częstotliwości rytmu komór zaleca się stosowanie digoksyny jako alternatywę dla amiodaronu	I	C	
U pacjentów z utrwalonym AF i wskazaniami do terapii resynchronizującej (klasa III lub IV wg NYHA, LVEF ≤ 35% oraz szerokość QRS ≥ 130 ms), gdy inne metody kontroli częstotliwości rytmu komór zawodzą lub są przeciwwskazane, należy rozważyć ablację węzła p-k	IIa	B	[105, 109, 110, 174]
U pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną LVEF można rozważyć stosowanie niedihydropidynowych antagonistów wapnia	IIb	C	
U pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną LVEF można rozważyć stosowanie leków beta-adrenolitycznych, alternatywnie do niedihydropidynowych antagonistów wapnia	IIb	C	
Nie zaleca się stosowania niedihydropidynowych antagonistów wapnia w celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca	III	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; NYHA — *New York Heart Association*

5. Szczególne grupy pacjentów

5.1. NIWYDOLNOŚĆ SERCA

U pacjentów z niewydolnością serca do wystąpienia AF może się przyczyniać kilka mechanizmów — zarówno poprzez wytworzenie substratów, jak i wyzwalenie arytmii [44, 168]. Migotanie przedsionków stanowi silny niezależny czynnik ryzyka rozwoju niewydolności serca, a oba schorzenia często współwystępują [44], częściowo z powodu wspólnych, mocno rozpowszechnionych czynników ryzyka.

Rozwój AF u pacjentów z niewydolnością serca często prowadzi do zaostrzenia objawów niewydolności serca, nasila ryzyko epizodów zakrzepowo-zatorowych i pogarsza odległe rokowanie. Na wstępnym etapie leczenia AF u chorych z niewydolnością serca należy rozważyć następujące kwestie:

1. identyfikacja i, w miarę możliwości, likwidacja potencjalnych czynników wywołujących oraz wtórnych przyczyn AF;
2. optymalizacja leczenia podstawowego niewydolności serca.

Podobnie jak w innych przypadkach, jest konieczna kontrola częstotliwości rytmu komór, zaleca się raczej leki beta-adrenolityczne niż glikozydy naparstnicy, ponieważ te pierwsze pozwalają kontrolować częstotliwość rytmu komór nie

tylko w spoczynku, ale również podczas wysiłku fizycznego. Terapia skojarzona lekiem beta-adrenolitycznym oraz digoksyną pozwala bardziej skutecznie kontrolować częstotliwość rytmu komór w spoczynku niż monoterapia. Połączenie leku beta-adrenolitycznego oraz digoksyny lub leczenie tylko pierwszym z tych preparatów wiąże się z mniejszą śmiertelnością niż monoterapia digoksyną [169]. Leki beta-adrenolityczne korzystnie wpływają na współczynniki śmiertelności oraz zachorowalności u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca. W ostatniej metaanalizie wykazano obniżenie częstości występowania nowo rozpoznanego AF o 27% u pacjentów ze skurczową niewydolnością serca, leczonych preparatami beta-adrenolitycznymi [170].

Choć diltiazem skutecznie kontroluje nadmiernie przyspieszony rytm serca podczas wysiłku, to działa niekorzystnie, obniżając kurczliwość mięśnia sercowego i zwiększając ryzyko wystąpienia niewydolności serca. Niemniej u pacjentów z niewydolnością serca i zachowaną LVEF leki z tej grupy, stosowane w skojarzeniu z digoksyną, jak się wydaje, pozwalają skuteczniej kontrolować częstotliwość rytmu komór w ciągu doby, jak również w czasie wysiłku fizycznego, w porównaniu z monoterapią wyłącznie niedihydropidynowymi antagonistami kanałów wapniowych czy też wyłącznie digoksyną.

Zalecenia dotyczące utrzymywania rytmu zatokowego w przypadku AF u pacjentów z niewydolnością serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W przypadku AF z szybkim rytmem komór, nieodpowiadającym na leczenie farmakologiczne, oraz objawami niedokrwienia mięśnia sercowego, hipotonii lub zastojem w płucach zaleca się wykonanie bezpośredniej kardiowersji elektrycznej	I	C	
U pacjentów z AF oraz objawami ciężkiej niewydolności serca (III lub IV wg NYHA) lub niedawnym zaostrzeniem (≤ 4 tygodni) objawów niewydolności serca, leki antyarytmiczne stosowane w celu utrzymania rytmu zatokowego należy ograniczyć do amiodaronu	I	C	
Podanie amiodaronu w celu farmakologicznej kardiowersji lub ułatwienia KE stanowi rozsądny wybór	IIa	B	[46, 74, 80, 175]
U pacjentów z AF i stabilnymi objawami niewydolności serca (I lub II wg NYHA) można rozważyć podanie dronedaronu w celu obniżenia częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych	IIa	C	
U pacjentów z niewydolnością serca oraz przetrwałym AF związanym z objawami klinicznymi, mimo właściwej kontroli częstotliwości rytmu komór, można rozważyć KE oraz strategię utrzymywania rytmu zatokowego	IIb	B	[90, 93, 94, 97, 176]
U pacjentów z niewydolnością serca oraz objawami związanymi z AF opornymi na leczenie można rozważyć przeszskórną ablację (izolację żył płucnych)	IIb	B	[93, 94]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

NYHA — *New York Heart Association*

Udowodniono, że u pacjentów z niewydolnością serca i AF strategia utrzymywania rytmu zatokowego jest korzystniejsza niż kontrola częstotliwości rytmu komór [90]. U wybranych pacjentów z niewydolnością serca zabiegi przeszskórnej ablacji LA mogą poprawiać funkcję LV, tolerancję wysiłku, jak i jakość życia (patrz rozdział 4.3.5.3) [93, 94].

Zapobieganie incydentom zakrzepowo-zatorowym opisano w rozdziale 4.1, a obecność niewydolności serca spowodowanej upośledzoną funkcją skurczową sama w sobie stanowi czynnik ryzyka udaru mózgu i incydentu zakrzepowo-zatorowego, stąd konieczność doustnej antykoagulacji w przypadku AF. Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w skojarzeniu z leczeniem przeciwzakrzepowym oraz opisywane w niektórych pracach podwyższone zagrożenie hospitalizacją związaną z zaostrzeniem objawów niewydolności serca.

5.2. SPORTOWCY

W badaniach populacyjnych wykazano zależność w kształcie litery „U” między częstością występowania AF a intensywnością aktywności fizycznej, co może wskazywać, że pozytywny wpływ antyarytmiczny aktywności fizycznej zostaje częściowo zlikwidowany poprzez zbyt intensywny wysiłek fizyczny [177, 178]. Coraz więcej danych potwierdza, że AF występuje 2–10-krotnie częściej u aktywnych i byłych wyczynowych sportowców oraz osób intensywnie uprawiających sport amatorsko [179, 180]. Taki stan może mieć zarówno przyczyny funkcjonalne (zwiększona aktywność układu współczulnego, wzrost obciążenia objętościowego w trak-

cie wysiłku, wago-tonia w spoczynku), jak również strukturalne (przerost i rozstrzeń przedsionków). Nieznana jest rola preparatów wzmacniających stosowanych przez sportowców.

U sportowców trudno osiągnąć terapeutyczne wartości docelowe częstotliwości rytmu komór. Leki beta-adrenolityczne często są źle tolerowane (a w przypadku niektórych dyscyplin wyczynowych przeciwwskazane), a digoksyna i niedihydrodypidynowi antagoniści wapnia nie działają wystarczająco silnie, aby zwolnić częstotliwość rytmu komór w czasie AF związanego z wysiłkiem fizycznym. Przy akceptowalnej częstotliwości rytmu komór w czasie maksymalnego wysiłku fizycznego oraz braku objawów upośledzenia funkcji hemodynamicznej (zawroty głowy, omdlenie, nagłe zmęczenie), u danego sportowca można powrócić do (wyczynowego) uprawiania sportu.

U sportowców z AF należy zwrócić szczególną uwagę na leczenie antagonistami sodu w monoterapii [181]. Leki z tej grupy mogą powodować (wolne) trzepotanie przedsionków przewodzone do komór 1:1 w czasie wzmożonego napięcia układu współczulnego. Dlatego też u sportowców z udokumentowanym trzepotaniem przedsionków może być konieczna przeszskórna ablacja. Mimo skutecznego zabiegu ablacji jest konieczna kontynuacja leczenia farmakologicznego AF (terapia hybrydowa).

U niektórych sportowców z napadowym AF w celu doraźnego przywrócenia rytmu zatokowego można stosować doustnie flekainid lub propafenon (zasada „tabletki podręcznej”, patrz rozdział 4.2.1.2) [67]. Ci pacjenci nie powinni podejmować aktywności sportowej tak długo, jak długo utrzy-

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku AF u sportowców

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
W przypadku stosowania zasady „tabletki podręcznej” w postaci antagonistów sodu należy rozważyć zaprzestanie aktywności sportowej na czas trwania zaburzeń rytmu do upływu 1–2 okresów półtrwania przyjmowanego leku antyarytmicznego	IIa	C	
U sportowców wyczynowych lub amatorów, u których udokumentowano trzepotanie przedsionków, można rozważyć ablację cieśni, zwłaszcza w przypadku leczenia flekainidem lub propafenonem	IIa	C	
W przypadku istnienia wskazań u sportowców należy rozważyć ablację AF, w celu zapobiegania nawrotom AF	IIa	C	
W przypadku rozpoznania u sportowca specyficznej przyczyny AF (np. w postaci nadczynności tarczycy) nie zaleca się wyczynowego czy amatorskiego uprawiania sportu, dopóki przyczyna AF nie zostanie usunięta	III	C	
Nie zaleca się uprawiania sportu, jeśli występują objawy związane z zaburzeniami hemodynamicznymi (np. zawroty głowy)	III	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

mują się zaburzenia rytmu serca, oraz do upływu czasu równego dwóm okresom półtrwania leku. U innych należy rozważyć nefarmakologiczne metody leczenia, takie jak przezskórna ablacja [182].

W zależności od obecności czynników ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (patrz rozdział 4.1) może być konieczne stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. Jednak u osób uprawiających sporty kontaktowe, związane z dużym ryzykiem uszkodzeń ciała, nie należy stosować leków przeciwzakrzepowych.

5.3. ZASTAWKOWE WADY SERCA

Migotanie przedsionków często towarzyszy zastawkowym wadom serca. Wczesnym objawem postępującej wady zastawki mitralnej, pozwalającym na zakwalifikowanie chorego do przezskórnej lub chirurgicznej interwencji, jest poszerzenie LA oraz występowanie napadowego lub utrwalonego AF [64]. Migotanie przedsionków często również stwierdza się w późnych stadiach wady zastawki aortalnej, gdy poszerzenie LV oraz zwiększone ciśnienie końcoworozkurczowe wtórnie wpływają na funkcję LA.

W przypadku AF w przebiegu choroby zastawkowej serca postępowanie nie różni się od standardowych zaleceń, chociaż zazwyczaj stosuje się strategię kontroli częstotliwości rytmu komór, ze względu na małe prawdopodobieństwo utrzymania rytmu zatokowego przez dłuższy czas. Głównym problemem u pacjentów z zastawkową chorobą serca jest wysokie ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego, stąd konieczność doustnego leczenia przeciwzakrzepowego (patrz rozdział 4.1).

5.4. OSTRE ZESPOŁY WIĘĆCOWE

U 2–21% pacjentów w przebiegu ACS występuje AF [49]. Rozpowszechnienie leczenia interwencyjnego, zwłaszcza

cza w ostrej fazie choroby, wiąże się ze spadkiem częstości występowania AF. Podobnie zastosowanie ACEI, ARB oraz leków beta-adrenolitycznych we wczesnej fazie zawału serca przyczynia się do obniżenia częstości występowania AF [49]. Migotanie przedsionków częściej występuje w przebiegu ACS u pacjentów w podeszłym wieku, u chorych z objawami niewydolności serca, szybszym rytmem serca w chwili przyjęcia do szpitala oraz upośledzeniem funkcji LV, niezależnie od sposobu leczenia reperfuzyjnego (leczenie zachowawcze, tromboliza czy PCI) [49]. Migotanie przedsionków włączające ACS wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą oraz zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w czasie hospitalizacji i dalszej obserwacji. Szczególne zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z AF w przebiegu ACS opierają się głównie na uzgodnieniach, bowiem brakuje danych z randomizowanych badań prospektywnych.

U pacjentów z AF w przebiegu ACS można rozważyć pilną KE w przypadku opornego na leczenie niedokrwienia czy niestabilności hemodynamicznej. W celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z ACS, co zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, może być wskazane dożylnie podanie leku beta-adrenolitycznego lub niedihydropidynowego antagonisty wapnia. U pacjentów z ACS oraz zaburzeniami funkcji LV i niewydolnością serca alternatywnym lekiem mogą być digoksyna lub amiodaron podane *i.v.* Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z AF oraz ACS przedstawiono w rozdziale 4.1.

5.5. CUKRZYCA

Cukrzyca i AF często współistnieją, ponieważ oba schorzenia wiążą się z chorobą wieńcową, nadciśnieniem tętni-

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku AF w przebiegu wady zastawkowej serca

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów ze stenozą mitralną oraz AF (napadowym, przetrwałym, utrwalonym) zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem (INR 2,0–3,0)	I	C	
U pacjentów z istotną klinicznie niedomykalnością zastawki mitralnej oraz AF zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem (INR 2,0–3,0)	I	C	
U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej oraz odpowiednią anatomią zastawki, u których jest nowo rozpoznane AF, bez skrzepliny w obrębie LA, należy rozważyć przeszskórną balonową walwulotomię zastawki mitralnej	IIa	C	
U pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki mitralnej, zachowaną funkcją LV oraz nowo rozpoznanym AF, nawet przy braku objawów klinicznych należy rozważyć wczesną operację zastawki, zwłaszcza jeśli jest możliwa naprawa	IIa	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

INR — międzynarodowy wskaźnik znormalizowany; LA — lewy przedsionek; LV — lewa komora

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku AF w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U chorych z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi i opornym na leczenie niedokrwieniem lub przy braku skutecznej kontroli częstotliwości rytmu komór za pomocą leków antyarytmicznych u pacjentów z ACS oraz AF zaleca się wykonanie KE	I	C	
U chorych z ACS zaleca się dożylnie podanie amiodaronu w celu zwolnienia szybkiego rytmu komór w przebiegu AF	I	C	
U pacjentów z ACS zaleca się dożylnie podanie leku beta-adrenolitycznego w celu zwolnienia szybkiego rytmu komór w przebiegu AF	I	C	
U pacjentów z ACS, bez klinicznych objawów niewydolności serca, można rozważyć dożylnie podanie niedihydropinowego antagonisty wapnia w celu zwolnienia szybkiego rytmu komór w przebiegu AF	IIa	C	
U pacjentów z ACS, z objawami niewydolności serca, można rozważyć dożylnie podanie digoksyny w celu zwolnienia szybkiego rytmu komór w przebiegu AF	IIb	C	
U pacjentów z AF w przebiegu ACS nie zaleca się stosowania flekainidu i propafenonu	III	B	[124]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

ACS — ostry zespół wieńcowy

czym i zaburzeniami funkcji LV oraz prawdopodobnie wynikają z dysfunkcji układu autonomicznego i kanałopatii. W badaniach populacyjnych wykazano obecność cukrzycy u 13% pacjentów z AF. Cukrzyca stanowi niezależny czynnik ryzyka (RR 1,4–1,8) wystąpienia AF. Obecność cukrzycy wiąże się z gorszym rokowaniem w przypadku AF ze względu na zwiększone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Kompleksowy sposób postępowania obejmuje między innymi kontrolę ciśnienia tętniczego, leczenie statynami itd., jeśli to konieczne. Ryzyko związane z cukrzycą uwzględniają wszystkie skale stratyfikacji ryzyka, a u pacjentów z cukrzycą i AF zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe (patrz rozdział 4.1).

5.6. OSOBY W STARSZYM WIEKU

Częstość występowania AF u pacjentów wieku 80 lat wynosi około 10%, natomiast ≥ 85 . roku życia — 18%. W badaniu SAFE (*Screening for AF in the Elderly*) [43], prowadzonym w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, stwierdzono, że okazjonalna ocena przez lekarza rodzinnego i wykonanie EKG w przypadku stwierdzenia niemiernego tętna pozwalają równie skutecznie wykrywać AF, co systematyczna ocena zapisów EKG.

U pacjentów z AF > 75. roku życia roczne ryzyko wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego wynosi > 4%, co stanowi wskazanie do włączenia VKA, chyba że istnieją przeciwwskazania do leczenia doustnym antykoagulantem.

Zalecenia dotyczące cukrzycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U chorych na cukrzycę zaleca się kompleksową ocenę i standardowe postępowanie w przypadku wszystkich stwierdzonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym ciśnienia tętniczego, lipidogramu itd.	I	C	

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych**Zalecenia dotyczące AF u osób w podeszłym wieku**

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo ^c
U każdego pacjenta w wieku ≥ 65 lat zgłaszającego się do lekarza pierwszego kontaktu należy poszukiwać AF poprzez zbadanie tętna, a w przypadku niemierności — wykonanie elektrokardiogramu	I	B	[43]

^aKlasa zaleceń^bPoziom wiarygodności danych

Spośród wszystkich czynników w skali CHADS₂ wiek ≥ 75 lat wiąże się z najgorszym rokowaniem w odniesieniu do ryzyka udaru mózgu oraz śmiertelności, w porównaniu z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz niewydolnością serca (patrz skala CHA₂DS₂VASc w rozdziale 4.1.1).

Uogólniając, leczenie VKA u pacjentów w podeszłym wieku zazwyczaj jest dobrze tolerowane i możliwe do zaakceptowania [56]. W randomizowanych badaniach kontrolowanych, oceniających leczenie VKA, w przypadku AF wykazano istotne obniżenie częstości udarów niedokrwiennych oraz incydentów sercowo-naczyniowych, a tylko niewielki wzrost występowania poważnych krwawień, wynikający z wyraźnym pozytywnym wpływem leczenia VKA u pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym. W przeciwieństwie do tego korzystny wpływ leczenia przeciwplatekowego w odniesieniu do ryzyka udaru niedokrwiennego może się obniżyć wraz z wiekiem i u pacjentów w wieku 77 lat nie jest już widoczny (zalecenia przedstawiono w rozdziale 4.1).

U pacjentów w podeszłym wieku trudno utrzymać rytm zatokowy, stąd ograniczone wskazania do KE u chorych w tej grupie wiekowej [183]. W celu kontroli częstotliwości rytmu komór zaleca się stosowanie niedihydropidynowych antagonistów wapnia. U pacjentów w podeszłym wieku z POChP należy zachować szczególną ostrożność, stosując leki beta-adrenolityczne.

Pacjenci w podeszłym wieku różnią się istotnie od młodszych chorych następującymi cechami:

- liczne choroby współistniejące, w tym schorzenia układu sercowo-naczyniowego;
- duża chorobowość i zachorowalność z powodu AF;
- wyższe ryzyko krwawień oraz incydentów zakrzepowozatorowych;

- częściej utrwalone i nienawracające (napadowe i/lub przetrwałe) AF;
- często nietypowe objawy;
- ograniczona odpowiedź częstotliwości rytmu komór na wpływ układu współczulnego („starzenie się” układu przewodzącego);
- większa wrażliwość na działania proarytmiczne leków (upośledzona funkcja wątroby i nerek);
- częściej nierozpoznawana arytmia niż u młodszych pacjentów.

5.7. CIĄŻA

U kobiet, u których wcześniej nie rozpoznawano AF ani choroby serca, AF w czasie ciąży występuje rzadko. Kolejnych epizodów arytmii w czasie ciąży doświadcza 52% pacjentek z AF w wywiadzie; co więcej, u kobiet, u których arytmia rozwinęła się w czasie ciąży, istnieje większe ryzyko powikłań ze strony płodu. Większość kobiet w ciąży nieobciążonych wrodzoną wadą serca lub wadą zastawkową dobrze toleruje AF.

Leki kontrolujące częstotliwość rytmu komór

Leki beta-adrenolityczne przenikają przez łożysko, a ich stosowanie wiąże się z wieloma różnymi działaniami niepożądanymi, w tym z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, zaburzeniami oddechowymi, bradykardią i hipoglikemią u noworodka, zwłaszcza jeśli leczenie rozpoczęto we wczesnym etapie ciąży (np. w 12.–24. tygodniu). W przypadku ciąży powikłanych nadciśnieniem, leczonych za pomocą propranololu, nie obserwowano wrodzonych wad u dziecka [184], ale opisywano zahamowanie wzrostu płodu. Podawanie atenololu w I trymestrze, ale nie później, wiązało się zahamowaniem wzrostu płodu. W metaanalizie oceniającej ryzyko leczenia

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku AF u kobiet w ciąży

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
Kardiowersję elektryczną można bezpiecznie wykonać na każdym etapie ciąży; zaleca się wykonanie KE u pacjentek niestabilnych hemodynamicznie oraz w przypadkach, kiedy uważa się, że trwające AF może stanowić zagrożenie dla matki lub dziecka	I	C	
W czasie ciąży u pacjentek z AF i z wysokim ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego zaleca się profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe; wyboru leku (heparyna lub warfaryna) należy dokonać w zależności od etapu ciąży	I	C	
Podawanie doustnego antagonisty witaminy K można rozpocząć od II trymestru ciąży i kontynuować do 1 miesiąca przed oczekiwanym rozwiązaniem	I	B	[185]
W ciąży I trymestru ciąży oraz ostatniego miesiąca przed porodem zaleca się podawanie LMWH w dawkach dostosowanych. Alternatywnie można podawać UFH w dawkach pozwalających na 1,5-krotne wydłużenie aktywowanego czasu częściowej trombolasty	I	B	[185]
W przypadku konieczności kontroli częstotliwości rytmu komór należy rozważyć zastosowanie leku beta-adrenolitycznego lub niedihydropinowego antagonisty wapnia. Stosując leki beta-adrenolityczne w czasie I trymestru ciąży, należy uwzględnić zarówno korzyści, jak i potencjalnie negatywny wpływ na płód	IIa	C	
U pacjentek stabilnych hemodynamicznie, bez strukturalnej choroby serca, można rozważyć dożylną podanie flekainidu lub ibutyliidu w celu przerwania AF o niedawnym początku, jeśli jest konieczne przywrócenie rytmu zatokowego, a nie istnieją wskazania do wykonania KE	IIb	C	
W przypadku wskazań do kontroli częstotliwości rytmu komór i przeciwwskazań do podawania leków beta-adrenolitycznych lub niedihydropinowych antagonistów wapnia można rozważyć zastosowanie digoksyny	IIb	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

KE — kardiowersja elektryczna; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; UFH — heparyna niefrakcjonowana

nadciśnienia u kobiet w ciąży za pomocą antagonistów receptorów beta-adrenergicznych stwierdzono granicznie podwyższone ryzyko urodzenia „noworodka mniejszego w stosunku do wieku ciążowego”. Digoksyna bez ograniczeń przenika przez łożysko, a zatrucie tym lekiem u matki może spowodować zgon płodu. Dane dotyczące werapamilu i diltiazemu są ograniczone, ale doustne stosowanie w celu kontroli częstotliwości rytmu komór uważa się za bezpieczne.

Farmakologiczne przerwanie migotania przedsionków

W przypadku arytmii u płodu do przywrócenia rytmu zatokowego można zastosować flekainid. Udowodniono, że amiodaron, zastosowany u kobiet w ciąży, wpływa niekorzystnie na płód i należy go podawać jedynie w stanach nagłych. W okresie organogenezy, w I trymestrze ciąży, jeśli to możliwe, należy unikać jakichkolwiek leków.

Kardiowersja elektryczna

W kilku przypadkach obserwowano skuteczną kardiowersję AF u matki, nieprzynoszącą szkody dziecku. Podczas kardiowersji u kobiet w ciąży stosuje się standardową dawkę energii.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Antagoniści witaminy K mogą działać teratogenicznie, dlatego też w wielu przypadkach w I trymestrze ciąży zastępuje się doustny antykoagulant UFH lub LMWH [185]. W jednym z systematycznych przeglądów opisywano wady płodu w 6,4% przypadków stosowania warfaryny podczas ciąży, natomiast jeśli między 6. a 12. tygodniem zmieniano leczenie na heparynę, nie obserwowano występowania wad wrodzonych. Warfaryna przenika przez łożysko i istnieje ryzyko przedawkowania u płodu, nawet jeśli u matki poziom INR znajduje się w przedziale wartości terapeutycznych.

Heparyna drobnocząsteczkowa nie przechodzi przez barierę łożyska, lek powszechnie stosuje się w celu terapii i profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży, bez niekorzystnego wpływu na płód. W III trymestrze są konieczne częste laboratoryjne oznaczenia układu krzepnięcia (np. co 10–14 dni) i odpowiednie dostosowywanie dawki, ponieważ u niektórych kobiet konieczne może być zastosowanie wysokich dawek zarówno VKA, jak i heparyny w celu skutecznej antykoagulacji.

U kobiet w ciąży z wszczepioną mechaniczną protezą zastawkową, u których planuje się zatrzymanie leczenia VKA między 6. a 12. tygodniem ciąży, należy zastosować ciągły

wlew i.v. UFH w dawkach dostosowanych lub LMWH s.c. w dawkach dostosowywanych, a następnie jest możliwy powrót do leczenia VKA w II trymestrze, związany z nieznacznie podwyższonym ryzykiem wad wrodzonych u płodu.

5.8. MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW W OKRESIE POOPERACYJNYM

Migotanie przedsionków jest najczęściej występującym powikłaniem po operacji kardiologicznej [30% po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) oraz 40% po operacji zastawkowej i 50% po operacji zastawkowej łącznie z CABG]. Pooperacyjne AF najczęściej występuje między 2. a 4. dniem po zabiegu. Na podstawie systematycznego przeglądu 58 badań, obejmujących 8565 pacjentów, wykazano, że interwencje mające na celu zapobieganie i/lub leczenie AF w okresie pooperacyjnym za pomocą leków beta-adrenolitycznych, sotalolu czy amiodaronu, a także stymulacji przedsionka, przynoszą korzyści rokownicze (pod względem występowania AF, udaru mózgu, długości hospitalizacji) (OR 0,43; 95% CI: 0,37–0,51) [186].

Zapobieganie migotaniu przedsionków w okresie pooperacyjnym

Terapia **lekiem beta-adrenolitycznym** przed operacją kardiologiczną oraz po niej jest skuteczniejsza niż podawanie tego leku tylko przed zabiegiem lub jedynie po zabiegu [186, 187, 196]. Zaprzestanie podawania leku beta-adrenolitycznego stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia AF w okresie pooperacyjnym, dlatego należy unikać takiego postępowania. Stosowanie leku beta-1-adrenolitycznego z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną należy rozpocząć co najmniej na tydzień przed planowanym zabiegiem operacyjnym.

Profilaktyczne podawanie **amiodaronu** obniża częstość występowania AF w okresie pooperacyjnym (OR 0,50; 95% CI: 0,42–0,59) oraz istotnie skraca czas hospitalizacji, a także obniża częstość występowania udarów mózgu i pooperacyjnych tachyarytmii, ale nie wpływa na śmiertelność w okresie pooperacyjnym [188]. Stwierdzono, że u pacjentów w wieku < 65 oraz ≥ 65. roku życia po operacji CABG lub operacji zastawkowej serca oraz u chorych leczonych przed operacją lekiem beta-

Zalecenia dotyczące AF w okresie pooperacyjnym

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów poddawanych operacji kardiologicznej, przy braku przeciwwskazań, zaleca się zastosowanie doustnych leków beta-adrenolitycznych w celu zapobiegania AF w okresie pooperacyjnym	I	A	[186, 187]
Po włączeniu preparatów beta-adrenolitycznych (lub innych leków antyarytmicznych kontrolujących AF) należy kontynuować podawanie leków do dnia operacji	I	B	[187, 196]
Kontrolę częstotliwości rytmu komór zaleca się u pacjentów z AF stabilnych hemodynamicznie	I	B	[196]
U pacjentów, u których w okresie pooperacyjnym wystąpiło AF, z objawami zaburzeń hemodynamicznych, zaleca się przywrócenie rytmu zatokowego poprzez wykonanie KE	I	C	
U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia AF w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie amiodaronu przez zabiegiem operacyjnym	IIa	A	[186–188]
W przypadku czasu trwania pooperacyjnego AF ≥ 48 h, przy braku przeciwwskazań, należy rozważyć leki przeciwzakrzepowe	IIa	A	[195]
W przypadku skutecznego przywrócenia rytmu zatokowego leczenie przeciwzakrzepowe powinno wynosić ≥ 4 tygodnie w przypadku obecności czynników ryzyka udaru mózgu	IIa	B	[195]
W celu utrzymania rytmu zatokowego u pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie AF w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leków antyarytmicznych	IIa	C	
W celu profilaktyki AF po operacjach kardiologicznych można rozważyć stosowanie sotalolu, co jednak wiąże się ze zwiększonym ryzykiem proarytmii	IIb	A	[186]
W celu profilaktyki AF po operacjach kardiologicznych można rozważyć stymulację dwuprzedsionkową	IIb	A	[186]
W celu zmniejszenia częstości występowania AF po operacjach kardiologicznych można rozważyć stosowanie kortykosteroidów, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem	IIb	B	[192]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

-adrenolitycznym bądź niestosujących tego leczenia AF rzadziej występowało u osób przyjmujących amiodaron niż u pacjentów, którym podawano placebo (OR 0,52; 95% CI: 0,34–0,69). Wśród działań niepożądanych okołoperacyjnej profilaktyki amiodaronem *i.v.* wymieniono pooperacyjną bradykardię oraz hipotonię [189]. W metaanalizie 14 randomizowanych badań nie wykazano, aby stosowana dawka amiodaronu wpływała na zahamowanie występowania AF w okresie pooperacyjnym [190]. Korzystny wpływ amiodaronu potwierdzały zgodnie wyniki kolejnych systematycznych przeglądów [186].

Opisywano, że **sotalol** w porównaniu z placebo obniża o 64% częstość występowania AF w okresie pooperacyjnym, ale nie wpływa na długość hospitalizacji, ryzyko udaru mózgu czy śmiertelność [186]. Ponieważ leczenie sotalolem naraża pacjentów, zwłaszcza osoby z zaburzeniami elektrolitowymi, na ryzyko bradykardii lub wystąpienia częstoskurczu *torsade de pointes*, zastosowanie leku w okresie pooperacyjnym jest ograniczone.

Hipomagnezemia stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia AF w okresie pooperacyjnym. W metaanalizie 20 randomizowanych badań, obejmujących łącznie 2490 pacjentów, wykazano, że profilaktyczne podanie **magnezu *i.v.*** zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia AF w okresie pooperacyjnym (OR 0,54; 95% CI: 0,38–0,75). Nie udokumentowano jeszcze wystarczająco klinicznego znaczenia tego faktu.

Zastosowanie **statyn** zmniejsza ryzyko wystąpienia AF w okresie pooperacyjnym o 22–34% (patrz rozdział 4.4).

W kilku badaniach retrospektywnych nie wykazano wpływu **ACEI** oraz **ARB** na występowanie AF po operacji kardiologicznej. Podawanie ACEI i ARB we wczesnym okresie pooperacyjnym wiąże się również z potencjalnym ryzykiem uszkodzenia funkcji nerek.

Ze względu na silne działanie przeciwzapalnie badano użyteczność **kortykosteroidów** w profilaktyce AF po operacji kardiologicznej. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że leczenie kortykosteroidami wiąże się z obniżeniem częstości występowania AF w okresie pooperacyjnym o 26–45% oraz skróceniem czasu hospitalizacji [192]. Wpływ kortykosteroidów zależał od dawki leku i był największy u chorych otrzymujących pośrednie dawki leków z tej grupy (50–210 mg ekwiwalentu deksametazonu), w porównaniu z pacjentami leczonymi niższymi i wyższymi dawkami. Ze względu na potencjalnie niekorzystny wpływ na metabolizm glukozy, gojenie się ran czy obniżenie odporności, zastosowanie kortykosteroidów w profilaktyce pooperacyjnego AF pozostaje kontrowersyjne.

W jednej z metaanaliz 8 badań klinicznych wykazano, że profilaktyczne zastosowanie **stymulacji przedsionkowej** obniża częstość występowania pooperacyjnego AF, w zależności od miejsca stymulacji czy stosowanego algorytmu stymulacji (OR 0,57; 95% CI: 0,38–0,84; $p < 0,005$) [186], ale w innych badaniach nie zostało to potwierdzone [193]. Nieprawidłowe funkcjonowanie przedsionków prowadzi do niewłaściwego wyczuwania pobudzeń przedsionkowych przez

stymulator i może powodować proarytmiczną, dodatkową stymulację przedsionków, co zwiększa ryzyko wystąpienia AF.

Inne leki

W niewielkich populacjach oceniano wpływ leków, takich jak: digoksyna, werapamil, diltiazem czy naproksen, uzyskując sprzeczne wyniki.

Leczenie w przypadku wystąpienia migotania przedsionków w okresie pooperacyjnym

U większości pacjentów stabilnych hemodynamicznie w ciągu 24 godzin od wystąpienia AF samoistnie powraca rytm zatokowy. Wstępne leczenie obejmuje, jeśli to możliwe, eliminację czynników predysponujących (w postaci usmierzania bólu, optymalizacji parametrów hemodynamicznych, obniżenia dawki leków inotropowo dodatnich podawanych *i.v.*, wyrównania stężenia elektrolitów i kontroli zaburzeń metabolicznych oraz niedokrwistości czy hipoksji) [194].

U pacjentów z poważnymi objawami lub u osób, u których trudno kontrolować częstotliwość rytmu komór można wykonać kardiowersję. Kardiowersja elektryczna działa skutecznie w 95% przypadków, ale powszechnie stosuje się również kardiowersję farmakologiczną. Wykazano, że w przypadku wystąpienia AF w okresie pooperacyjnym amiodaron i ibutyliid skutecznie niż placebo przywracają rytm zatokowy (rozdział 4.2.1.3).

Szczególnie użyteczne w przypadku zaburzeń hemodynamicznych są krótkodziałające leki beta-adrenolityczne (np. esmolol). Alternatywnie można stosować inne preparaty blokujące przewodzenie w węzle p-k, na przykład niedihydropidynowych antagonistów wapnia, ale już digoksyna nie działa skutecznie w przypadku znacznego pobudzenia układu współczulnego. Preparaty stosowane w celu kontroli częstotliwości rytmu komór w przypadku AF po operacji kardiologicznej wymieniono w tabeli 15.

W kilku badaniach u pacjentów po operacji kardiologicznej wykazano zwiększone ryzyko udaru mózgu. Właściwym sposobem postępowania jest zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą heparyny lub VKA, jeśli AF trwa dłużej niż 48 godzin [195]. Należy zastosować typowe leczenie przeciwzakrzepowe zalecane u pacjentów przed kardiowersją i po kardiowersji (patrz rozdział 4.1).

5.9. NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Migotanie przedsionków występuje u 10–25% pacjentów z nadczynnością tarczycy, zwłaszcza u mężczyzn i u chorych w podeszłym wieku. Celem leczenia jest przede wszystkim przywrócenie właściwej funkcji tarczycy, co może spowodować spontaniczny powrót rytmu zatokowego. Jeśli wybrano strategię utrzymywania rytmu zatokowego, przed kardiowersją należy znormalizować funkcję tarczycy, aby obniżyć ryzyko nawrotu arytmii. Leki antyarytmiczne oraz KE przy wysokim stężeniu hormonów tarczycy na ogół zawodzą.

Zalecenia dotyczące AF w przypadku nadczynności tarczycy

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z aktywną chorobą tarczycy zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe na podstawie oceny innych czynników ryzyka udaru mózgu	I	C	
W celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF w przebiegu nadczynności tarczycy, przy braku przeciwwskazań, zaleca się stosowanie leków beta-adrenolitycznych	I	C	
W celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z AF w przebiegu nadczynności tarczycy, u których leki beta-adrenolityczne są przeciwwskazane, zaleca się stosowanie niedihydropidynowych antagonistów wapnia	I	C	
Jeśli jest niezbędna strategia kontroli utrzymywania rytmu zatokowego, przed kardiowersją jest konieczna normalizacja funkcji tarczycy, gdyż w przeciwnym wypadku istnieje duże ryzyko nawrotu arytmii	I	C	
Po osiągnięciu eutyreozy zalecenia dotyczące profilaktyki zakrzepowo-zatorowej są takie same jak u pacjentów bez nadczynności tarczycy	I	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Leki beta-adrenolityczne często skutecznie kontrolują częstotliwość rytmu komór, a dożylnie zastosowanie preparatu z tej grupy w wysokiej dawce pomaga w opanowaniu przelomu tarczycowego. Alternatywą są leki z grupy niedihydropidynowych antagonistów wapnia, takie jak diltiazem czy werapamil.

Przy obecności czynników ryzyka udaru mózgu zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem, aby zapobiec incydentom zatorowym, chociaż nie zostało to potwierdzone dowodami z randomizowanych badań klinicznych. Kontrowersje budzi pytanie, czy pacjenci z AF związanym z nadczynnością tarczycy (leczoną) są obciążeni podwyższonym ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego przy braku czynników ryzyka.

W praktyce klinicznej często nie uwzględnia się faktu, że zarówno objawowa nadczynność tarczycy, jak i bezobjawowe nieprawidłowości funkcji tego gruczołu wynikają z leczenia amiodaronem. Wyróżnia się 2 postaci nadczynności tarczycy wywołanej amiodaronem: typ I, w którym dochodzi do nadmiernej produkcji T4 i T3 indukowanej podażą jodu, oraz typ II, gdy wskutek zapalenia tarczycy następuje przejściowy wzrost T4 i T3, uwalnianych ze zniszczonej tkanki, a następnie upośledzenie funkcji tego gruczołu. Leczenie amiodaronem w przypadku niedoczynności tarczycy można kontynuować, stosując jednocześnie suplementację hormonów tarczycy, natomiast w przypadku nadczynności tarczycy należy zrezygnować z podawania amiodaronu. Nadczynność tarczycy może również wystąpić w przypadku odstawienia amiodaronu.

5.10. ZESPÓŁ WOLFFA–PARKINSONA–WHITE'A

Ponieważ u większości pacjentów z drogą dodatkową węzeł p-k nie stanowi bariery przewodzenia impulsów z przedsionków do komór, chorzy z cechami zespołu preekscytacji są narażeni na ryzyko przewodzenia AF drogą dodatkową, co powoduje szybki rytm komór i może prowadzić do nagłego zgonu sercowego (SCD) z powodu wystąpienia migotania komór.

Wśród chorych z zespołem preekscytacji AF stanowi arytmie potencjalnie zagrażającą życiu. Informacje dotyczące doraźnego i długotrwałego postępowania u pacjentów z AF w przebiegu zespołu preekscytacji w celu kontroli częstotliwości rytmu komór przedstawiono w rozdziale 4.3.3.

Nagły zgon oraz stratyfikacja ryzyka

Częstość występowania SCD u pacjentów z zespołem Wolffa–Parkinsona–White'a w czasie 3–22-letniej obserwacji oceniano na 0,15–0,39%. Wśród czynników pozwalających zidentyfikować pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem należy wymienić: najkrótszy odstęp RR z cechami preekscytacji < 250 ms w czasie spontanicznego lub wyindukowanego AF, wywiad w kierunku objawowej tachykardii, obecność kilku dróg dodatkowych czy anomalia Ebsteina.

W przypadku preekscytacji także inne tachyarytmie nadkomorowe, takie jak częstoskurcz przedsionkowy czy trzepotanie przedsionków, mogą być przewodzone przez drogę dodatkową z częstością 1:1, co powoduje szybki rytm komór i ryzyko wystąpienia migotania komór.

Ponieważ skuteczność przeszskórnej ablacji drogi dodatkowej wynosi około 95%, postępowanie takie jest leczeniem z wyboru u pacjentów ze zstępującym przewodzeniem drogą dodatkową i AF [30]. U pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia i z obecną drogą dodatkową istnieją wskazania do pilnej ablacji. Skuteczna ablacja eliminuje ryzyko SCD, a po zabiegu nie wymaga się wszczęcia kardiowertera-defibrylatora. U pacjentów z jawnymi cechami preekscytacji i wysokim ryzykiem wystąpienia AF lub osób wykonujących zawody o wysokim ryzyku, takie jak kierowca transportu publicznego, pilot samolotu czy zawodowy sportowiec, należy rozważyć przeszskórną ablację.

Wskazania do przeszskórnej ablacji u pacjentów z jawnymi cechami preekscytacji, ale bez objawów klinicznych, wciąż

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku AF w zespole Wolffa–Parkinsona–White'a

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z AF zaleca się przeskórną ablację jawnej drogi dodatkowej w celu zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu	I	A	[30]
Zaleca się pilne przeniesienie pacjentów, którzy przebyli nagły zgon sercowy wskutek przewodzenia drogą dodatkową, do doświadczonego ośrodka, w którym wykonuje się przeskórne ablacje	I	C	
U pacjentów wykonujących zawody wysokiego ryzyka (np. piloci, kierowcy transportu publicznego) w przypadku obecności jawnych cech preekscytacji w powierzchniowym elektrokardiogramie, bez objawów klinicznych, zaleca się wykonanie przeskórnej ablacji	I	B	[30]
U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia AF, w przypadku obecności jawnych cech preekscytacji w powierzchniowym elektrokardiogramie, bez objawów klinicznych, zaleca się wykonanie przeskórnej ablacji	I	B	[198]
U pacjentów bez objawów klinicznych, u których dowiedziono obecności drogi dodatkowej, można rozważyć wykonanie przeskórnej ablacji jedynie po pełnym wyjaśnieniu choremu ryzyka i korzyści zabiegu	Ila	B	[198]

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

pozostają kontrowersyjne (zwłaszcza u dzieci) [197]. U większości pacjentów z bezobjawowym zespołem preekscytacji rokowanie jest dobre; rzadko pierwszym objawem choroby jest SCD. U około 20% pacjentów bez wcześniejszych objawów klinicznych udaje się wywołać szybkie rytmy komór w czasie badania elektrofizjologicznego. W trakcie odległej obserwacji tylko u nielicznych pacjentów występują objawowe zaburzenia rytmu lub SCD. Uważa się, że wartość predykcyjna dodatniego wyniku inwazyjnego badania elektrofizjologicznego nie wystarczy, aby uzasadnić jego rutynowe wykonywanie u pacjentów bez objawów klinicznych. W tej grupie chorych przeskórna ablacja może być wykonywana u wybranych osób, po poinformowaniu pacjenta (i rodziny) o ryzyku SCD w porównaniu z ryzykiem samego zabiegu ablacji.

5.11. KARDIOMIOPATIA PRZEROSTOWA

Pacjenci z kardiomiopatią przerostową (HCM) są obciążeni wyższym ryzykiem wystąpienia AF niż populacja ogólna, gdyż u około 20–25% dochodzi do rozwoju AF, z częstością około 2% rocznie. Migotanie przedsionków stanowi główną determinantę pogorszenia stanu klinicznego. U pacjentów, u których niedawno wystąpiło AF, a w badaniu echokardiograficznym nie uwidacznia się skrzepliny w przedsionku, wskazane jest przywrócenie rytmu zatokowego na drodze kardiowersji elektrycznej lub farmakologicznej.

Leczenie amiodaronem najskuteczniej zmniejsza częstość występowania napadowego AF i zapobiega nawrotom arytmii. Nieznana jest rola dronedaronu. Leczenie skojarzone dizopiramidem oraz lekiem beta-adrenolitycznym wiąże się z dodatkową korzyścią w postaci zmniejszenia gradientu w drodze odpływu. W przypadku przewlekłego AF częstość rytmu komór najskuteczniej kontrolują leki beta-adrenolityczne oraz werapamil. U wybranych pacjentów ko-

rzyści może przynieść ablacja węzła p-k wraz ze stałą stymulacją komór. U pacjentów z HCM oraz napadowym, przetrwałym czy utrwalonym AF, przy braku przeciwwskazań, zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem.

Opisywano korzystne rokowanie u pacjentów z HCM po ablacji AF, chociaż zabieg cechuje się mniejszą skutecznością niż w przypadku populacji ogólnej. Wyniki ablacji LA są istotnie lepsze w przypadku napadowego AF, w porównaniu z przetrwałym AF. Poza tym pacjenci ze znacznym powiększeniem przedsionków oraz istotnym upośledzeniem funkcji rozkurczowej są obciążeni dużym ryzykiem nawrotu AF. Opisywano, że u pacjentów z HCM oraz opornym AF, nawracającym mimo stosowania leków antyarytmicznych, w tym amiodaronu, ablacja prądem o częstotliwości fal radiowych powoduje przywrócenie rytmu zatokowego u 67% chorych oraz znaczącą poprawę funkcjonalną w klasie według NYHA w ciągu 3 lat po zabiegu ablacji.

Opublikowano pojedyncze prace dotyczące ablacji chirurgicznej u pacjentów z HCM. Największe badanie obejmowało 10 pacjentów, u których wykonano zabieg labiryntowania (maze-III), w przypadku zawężania drogi odpływu łącznie z miktomią. Nie obserwowano wzrostu śmiertelności w trakcie zabiegu operacyjnego, średnio po 15 miesiącach stwierdzono natomiast wysoki odsetek pacjentów, u których utrzymywał się rytm zatokowy [199]. Mimo sprzecznych danych wydaje się, że częstość napadów AF u pacjentów z HCM zmniejsza głównie wykonany zabieg miktomii.

Decyzję o wszczęciu kardiowertera-defibrylatora u pacjentów z AF należy podejmować ostrożnie, ponieważ wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem nieadekwatnych wyładowań, zwłaszcza w ciągu pierwszego roku po wszczęciu urządzenia.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku AF u pacjentów z kardiomiopatią przerostową

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
U pacjentów z HCM, u których występuje AF o niedawnym początku, zaleca się przywrócenie rytmu zatokowego przez kardiwersję farmakologiczną lub KE	I	B	[200]
U pacjentów z HCM, u których występuje AF, przy braku przeciwwskazań zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem (INR 2,0–3,0)	I	B	[200]
W celu kontroli rytmu serca oraz utrzymywania rytmu zatokowego u pacjentów z HCM należy rozważyć stosowanie amiodaronu (lub, alternatywnie, dizopiramidu łącznie z lekiem beta-adrenolitycznym)	IIa	C	
U pacjentów z objawami związanymi z AF i opornością na farmakoterapię należy rozważyć przeszkońną ablację AF	IIa	C	
U pacjentów z HCM i opornym AF można rozważyć procedury ablacji (łącznie z mikiotomią przegrody, jeśli istnieją wskazania)	IIa	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

KE — kardiwersja elektryczna; HCM — kardiomiopatia przerostowa; INR — międzynarodowy znormalizowany wskaźnik

5.12. CHOROBY PŁUC

Migotanie przedsionków powszechnie występuje u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc i niekorzystnie wpływa na rokowanie ze względu na zaostrzenia związane z hipoksją. Podstawowym celem jest leczenie współistniejącej choroby płuc i wyrównanie zaburzeń metabolicznych, ponieważ zarówno terapia antyarytmiczna, jak i KE prawdopodobnie okażą się nieskuteczne, jeśli nie uda się wyrównać zaburzeń oddechowych. W ciężkiej POChP często występuje wieloogniskowy częstoskurcz przedsionkowy, który można pomylić z AF.

Leki stosowane w celu rozkurczu oskrzeli, zwłaszcza teofilina oraz beta-mimetyki, mogą wywoływać AF i utrudniać

kontrolę częstotliwości rytmu komór. Nieselektywne leki beta-adrenolityczne, sotalol, propafenon i adenozyzna, zasadniczo są przeciwwskazane u pacjentów ze skurczem oskrzeli, alternatywnie preferuje się niedihydropirydynowych antagonistów wapnia. Selektywne leki beta 1-adrenolityczne (np. bisoprolol) w małych dawkach często są dobrze tolerowane i działają skutecznie. W celu przywrócenia rytmu zatokowego można podać dożylnie flekainid, a u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie należy rozważyć KE. W opornych przypadkach w celu kontroli częstotliwości rytmu komór konieczna może być ablacja węzła przedsionkowo-komorowego i stymulacja komorowa.

Zalecenia dotyczące AF w przypadku chorób płuc

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b	Piśmiennictwo
We wstępnym leczeniu pacjentów z AF w przebiegu ostrej choroby płuc lub zaostrzenia przewlekłej choroby płuc zaleca się wyrównanie hipoksji i kwasicy	I	C	
Próbę KE należy podjąć u pacjentów z chorobą płuc i zaburzeniami hemodynamicznymi w przebiegu AF	I	C	
W celu kontroli częstotliwości rytmu komór u pacjentów z obturacyjną chorobą płuc, u których wystąpiło AF, należy rozważyć zastosowanie niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (diltiazemu lub werapamilu)	IIa	C	
Jako alternatywę w celu kontroli częstotliwości rytmu komór należy rozważyć zastosowanie selektywnych leków beta 1-adrenolitycznych (np. bisoprololu) w małych dawkach	IIa	C	
U pacjentów z chorobą płuc, ze skurczem oskrzeli, u których wystąpiło AF, nie zaleca się stosowania teofiliny i leków z grupy beta-mimetyków	III	C	
U pacjentów z obturacyjną chorobą płuc, u których wystąpiło AF, nie zaleca się stosowania nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych, sotalolu, propafenonu i adenozyzny	III	C	

^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

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

Uwagi ze strony CME dotyczące niniejszego artykułu są dostępne na stronach internetowych *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oupme_node;ehj) oraz *European Society of Cardiology* (<http://www.escardio.org/guidelines>).

Większość stwierdzeń prezentowanych w powyższych zaleceniach potwierdzają opublikowane dowody naukowe. Tylko część publikacji, na których opiera się niniejszy tekst, przedstawiono poniżej. Pełna lista piśmiennictwa, podzielona według rozdziałów, jest dostępna na stronie internetowej *European Society of Cardiology* poświęconej zaleceniom dotyczącym migotania przedsionków (www.escardio.org/guidelines).

Piśmiennictwo

- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 2001; 86: 516–521.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA 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.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J 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.
- Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*, 1997; 47: 285–289.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006; 114: 119–125.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2006; 27: 949–953.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1534–1539.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004; 110: 1042–1046.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002; 113: 359–364.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1019–1026.
- Knecht S, Oelschlager C, Duning T et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2125–2132.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2010; 31: 967–975.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 2006; 119: 448 e1–e19.
- Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ 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.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 2009; 11: 423–434.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2006; 113: 1807–1816.
- Goette A, Bukowska A, Dobrev D et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1411–1420.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. *Physiol Rev*, 2010 (w druku).
- Daoud EG, Bogun F, Goyal R et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*, 1996; 94: 1600–1606.
- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997; 96: 1180–1184.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998; 339: 659–666.
- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, 2004; 291: 2851–2855.
- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. *Eur Heart J*, 2009; 30: p2969–2977c.
- Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2008; 359: 158–165.
- Olson TM, Michels VV, Ballew JD et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA*, 2005; 293: 447–454.
- Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*, 2003; 299: 251–254.
- Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*, 2009; 41: 876–878.
- Packer DL, Bardy GH, Worley SJ et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 563–570.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*, 2009; 373: 155–166.
- Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM 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: 1493–14531.
- Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J 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.
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA 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.
- Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of

- Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2007; 9: 335–379.
34. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2004; 35: 1647–1651.
 35. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*, 2005; 112: 307–313.
 36. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 47–52.
 37. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm*, 2006; 3: 1445–1452.
 38. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*, 2010; 121: 1904–1911.
 39. Brignole M, Vardas P, Hoffman E et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*, 2009; 11: 671–687.
 40. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L 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.
 41. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 218–224.
 42. Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1411–1420.
 43. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S 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.
 44. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388–2442.
 45. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1216–1231.
 46. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2005; 352: 1861–1872.
 47. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*, 2008; 99: 295–304.
 48. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*, 2007; 69: 546–554.
 49. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1038–1045.
 50. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehcher M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285: 2864–2870.
 51. Go AS, Hylek EM, Chang Y et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 2003; 290: 2685–2692.
 52. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010; 137: 263–272.
 53. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke*, 2010 (w druku).
 54. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007; 146: 857–867.
 55. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke*, 2006; 37: 447–451.
 56. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K 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.
 57. Connolly S, Pogue J, Hart R 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.
 58. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2066–2078.
 59. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
 60. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*, 2010; March 18 [Epub ahead of print].
 61. Lip GY, Huber K, Andreotti F et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost*, 2010; 103: 13–28.
 62. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG 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.
 63. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133: 546S–592S.
 64. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 230–268.
 65. Fang MC, Go AS, Hylek EM et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc*, 2006; 54: 1231–1236.
 66. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Mana-

- gement in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*, 2010; 27: 92–137.
67. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2384–2391.
 68. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB 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.
 69. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2008; 117: 1518–1525.
 70. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S 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*, 2010 (w druku).
 71. Reisinger J, Gatterer E, Lang W et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1318–1324.
 72. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 542–547.
 73. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 950–953.
 74. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 255–262.
 75. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest*, 2000; 117: 1538–1545.
 76. Bianconi L, Castro A, Dinelli M et al. Comparison of intravenously administered dofetilide versus amiodarone in the acute termination of atrial fibrillation and flutter. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*, 2000; 21: 1265–1273.
 77. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation*, 1997; 96: 4298–4306.
 78. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P et al. Anterior–posterior versus anterior–lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomized trial. *Lancet*, 2002; 360: 1275–1279.
 79. Oral H, Souza JJ, Michaud GF et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*, 1999; 340: 1849–1854.
 80. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM et al. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003; 17: 31–39.
 81. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28: 700–706.
 82. Gulamhusein S, Ko P, Carruthers SG, Klein GJ. Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff–Parkinson–White syndrome after verapamil. *Circulation*, 1982; 65: 348–354.
 83. Fetsch T, Bauer P, Engberding R et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1385–1394.
 84. Cosio FG, Aliot E, Botto GL et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace*, 2008; 10: 21–27.
 85. Kirchhof P. Can we improve outcomes in atrial fibrillation patients by early therapy? *BMC Med*, 2009; 7: 72.
 86. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1825–1833.
 87. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002; 347: 1834–1840.
 88. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al, and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythmcontrol in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1690–1696.
 89. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. 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.
 90. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2667–2677.
 91. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J*, 2009; 73: 242–248.
 92. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation — Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*, 2000; 356: 1789–1794.
 93. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2004; 351: 2373–2383.
 94. Khan MN, Jais P, Cummings J et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 359: 1778–1785.
 95. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 668–678.
 96. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P 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.
 97. Talajic M, Khairy P, Levesque S et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1796–1802.
 98. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1363–1373.
 99. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 2007; 357: 987–999.
 100. Segal JB, McNamara RL, Miller MR et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract*, 2000; 49: 47–59.
 101. Hou ZY, Chang MS, Chen CY 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.

102. Redfearn DP, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Use of medications in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2005; 6: 955–963.
103. Davy JM, Herold M, Högglund C et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*, 2008; 156: 527.e1–527.e9.
104. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 1999; 99: 2765–2770.
105. Gasparini M, Auricchio A, Metra M et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1644–1652.
106. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA 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.
107. Weerasooriya R, Davis M, Powell A et al. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1697–1702.
108. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1239–1246.
109. Auricchio A, Metra M, Gasparini M et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 232–238.
110. Dong K, Shen WK, Powell BD et al. Atrioventricular nodal ablation predicts survival benefit in patients with atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2010; Feb 17 [Epub ahead of print].
111. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 4: CD005049.
112. McNamara RL, Bass EB, Miller MR et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment). In: Agency for Healthcare Research and Quality. 2001, Publication No. AHRQ 01–E026.
113. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*, 1999; 100: 2025–2034.
114. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 143–149.
115. Kääh S, Hinterseer M, Näbauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome—a casecontrol pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J*, 2003; 24: 649–657.
116. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010; 21: 597–605.
117. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2678–2687.
118. Karlson BW, Torstensson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J*, 1988; 9: 284–290.
119. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. *PRODIS Study Group. Cardiovasc Drugs Ther*, 1996; 10: 145–152.
120. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 352: 225–237.
121. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1089–1095.
122. Singh D, Cingolani E, Diamon GA, Kaul S. Dronedarone for atrial fibrillation: have we expanded the antiarrhythmic armamentarium. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1569–1576.
123. Freemantle N, Mitchell S, Orme M, Eckert L, Reynolds MR. Morbidity and mortality associated with anti-arrhythmic drugs in atrial fibrillation: a systematic review and mixed treatment meta-analysis (abstract). *Circulation*, 2009; 120: S691–S692.
124. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB et al. Investigators and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*, 1991; 324: 781–788.
125. Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*, 2000; 342: 913–920.
126. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG 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.
127. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 1317–1321.
128. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008; 19: 661–667.
129. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 2005; 111: 1100–1105.
130. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1798–1803.
131. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 349–361.
132. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 581–586.
133. Jais P, Cauchemez B, Macle L et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 2008; 118: 2498–2505.
134. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 2005; 293: 2634–2640.
135. Pappone C, Augello G, Sala S et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2340–2347.
136. Blanc JJ, Almendral J, Brignole M et al. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. *Europace*, 2008; 10: 513–527.

137. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 2: 626–633.
138. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2009; 20: 138–144.
139. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ 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 442–443.
140. Gaita F, Riccardi R, Caponi D et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and longterm clinical results. *Circulation*, 2005; 111: 136–142.
141. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*, 1991; 266: 1976–1980.
142. Gaita F, Riccardi R, Gallotti R. Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*, 2002; 6: 401–405.
143. Savelieva I, Camm AJ. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J*, 2007; 154: 403–406.
144. Goette A, Staack T, Rocken C 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.
145. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2299–2307.
146. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E 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.
147. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*, 2008; 15: 36–43.
148. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*, 2006; 152: 217–222.
149. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA 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; 151: 985–991.
150. Wachtell K, Lehto M, Gerds E 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.
151. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*, 2008; 26: 403–411.
152. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM 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.
153. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC 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.
154. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 1544–1548.
155. Yin Y, Dalal D, Liu Z et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1841–1846.
156. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 24–29.
157. Disertori M, Latini R, Barlera S et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1606–1617.
158. Savelieva I, Camm AJ. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008; 5: 30–41.
159. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2010; 381: 1–13.
160. Santangeli P, Ferrante G, Pelargonio G et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace*, 2010; 12: 649–654.
161. Patti G, Chello M, Candura D et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation*, 2006; 114: 1455–1461.
162. Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009; 138: 678–686 e1.
163. Almqvist H, Högland N, Boman K et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J*, 2009; 30: 827–833.
164. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 828–835.
165. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol*, 2008; 126: 160–170.
166. Saravanan P, Bridgewater B, West AL, O'Neill SC, Calder PC, Davidson NC. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009; 3: 46–53.
167. Heidarsdottir R, Arnar DO, Skuladottir GV et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace*, 2010; 12: 356–363.
168. Bertini M, Borleffs JW, Delgado V et al. Prediction of atrial fibrillation in patients with implantable cardioverter-defibrillator and heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2010 (w druk).
169. Fauchier L, Grimard C, Pierre B et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 248–254.
170. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2007; 28: 457–462.

171. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1944–1951.
172. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 33: 304–310.
173. Kumar A. Intravenous amiodarone for therapy of atrial fibrillation and flutter in critically ill patients with severely depressed left ventricular function. *South Med J*, 1996; 89: 779–785.
174. Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, Ceriotti C, Cappelleri A. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Europace*, 2009; 11 (suppl 5): v82–v86.
175. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*, 1998; 98: 2574–2579.
176. Shelton RJ, Clark AL, Goode K et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart*, 2009; 95: 924–930.
177. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 1572–1577.
178. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*, 2008; 118: 800–807.
179. Mont L, Sambola A, Brugada J et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2002; 23: 477–482.
180. Heidbuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol*, 2006; 107: 67–72.
181. Heidbuchel H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D 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.
182. Calvo N, Mont L, Tamborero D et al. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace*, 2010; 12: 30–36.
183. Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 2009; 25: 25–29.
184. Eliahou HE, Silverberg DS, Reisin E, Romem I, Mashiach S, Serr DM. Propranolol for the treatment of hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1978; 85: 431–436.
185. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008; 133: p844S–886S.
186. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; 4: CD003611.
187. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2846–2857.
188. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1927–1937.
189. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*, 2006; 63: 829–837.
190. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy*, 2007; 27: 360–368.
191. Miller S, Crystal E, Garfinkle M, Lau C, Lashevsky I, Connolly SJ. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart*, 2005; 91: 618–623.
192. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*, 2009; 119: 1853–1866.
193. Daoud EG, Snow R, Hummel JD, Kalbfleisch SJ, Weiss R, Augostini R. Temporary atrial epicardial pacing as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14: 127–132.
194. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 30: 852–872.
195. Daoud EG. Management of atrial fibrillation in the post-cardiac surgery setting. *Cardiol Clin*, 2004; 22: 159–166.
196. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*, 2004; 291: 1720–1729.
197. Wellens HJ. Should catheter ablation be performed in asymptomatic patients with Wolff–Parkinson–White syndrome? When to perform catheter ablation in asymptomatic patients with a Wolff–Parkinson–White electrocardiogram. *Circulation*, 2005; 112: 2201–2297; discussion 2216.
198. Pappone C, Santinelli V, Manguso F 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.
199. Chen MS, McCarthy PM, Lever HM, Smedira NG, Lytle BL. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 373–375.
200. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 301–307.