

PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ PRO LÉČBU FIBRILACE SÍNÍ

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Fibrilace síní je nejčastější setrvalou arytmií a nezávislým rizikovým faktorem pro vznik CMP v důsledku trombembolizmu. Je podána klinická klasifikace, patofyziologie a mechanismus fibrilace síní. Je diskutována strategie léčby a doporučení léčby jednotlivých strategií. Jsou podána doporučení pro elektrickou kardioverzi, farmakologickou kardioverzi, farmakologické i nefarmakologické přístupy udržení sinusového rytmu, farmakologickou i nefarmakologickou kontrolu srdeční frekvence a strategií prevence trombembolie.

Klíčová slova: Fibrilace síní – rizikové faktory, patofyziologie a mechanismus, strategie farmakologické i nefarmakologické léčby, prevence trombembolie.

PRACTICAL GUIDELINES FOR ATRIAL FIBRILLATION TREATMENT

Atrial fibrillation is the most worldwide-sustained arrhythmia and independent risk factor for thromboembolic stroke. Clinical classification, pathophysiology and mechanisms of atrial fibrillation are presented. Treatment strategy and guidelines for each treatment strategy are discussed. Guidelines for electrical cardioversion, pharmacologic cardioversion, pharmacologic and nonpharmacologic approaches for maintenance of sinus rhythm, pharmacologic and nonpharmacologic control of frequency and strategy of thromboembolic prevention are proposed.

Key words: Atrial fibrillation – risk factors, pathophysiology and mechanisms, strategy of pharmacological and nonpharmacological treatment, thromboembolic prevention.

Úvod

Fibrilace síní (FIS) je nejčastější setrvalá arytmie ze všech poruch rytmu, její výskyt roste s věkem a prevalence dále stoupá v souvislosti s prodloužováním věku populace. Výskyt se dnes odhaduje na 1 % populace a v populaci nad 80 let činí asi 9% (35, 46). FIS je supraventrikulární tachykardie (SVT) charakterizovaná nekoordinovanou rychlou síňovou aktivitou, která je spojena se zhoršením mechanické funkce síní, což je sekundárně spojeno s vyšším rizikem trombembolických příhod (63). U nemocných s FIS při trombemboliích dochází v 80 % k embolizacím do centrálního nervového systému. Rozborem ischemických iktů bylo zjištěno, že u nemocných s FIS jde v 80 % o embolizační etiologii. FIS je díky tomu nezávislým rizikovým faktorem (RF) pro vznik cévní mozkové příhody (CMP) a tedy zvýšené mortality i morbidity v důsledku trombembolické nemoci (TEN) u všech forem FIS (41, 43).

Klasifikace

Existuje několik klasifikací FIS, ale nejprávnější dělení by mělo být co nejjednodušší podle klinické důležitosti. V klinické praxi se dnes rozlišuje první epizoda FIS. Pokud epizoda recidivuje, ale je ukončena spontánně (většinou do 48 hodin, což však není podmínkou), označuje se jako paroxysmální. Pokud je k převedení epizody třeba elektrické nebo farmakologické verze, pak se FIS označuje jako perzistující. Pokud FIS trvá i přes snahu o kardioverzi, nebo trvá-li déle než rok – lze ji

považovat za chronickou. Asymptomaticnost některých paroxysmů FIS připouští možnost předchozích nepoznaných epizod a zamlžuje stanovení délky trvání FIS. O klinické závažnosti však výrazně spolurozhoduje přítomnost strukturálního onemocnění srdce (SOS), především pak přítomnost chlopňové vady.

Patofyziologie a mechanismus vzniku fibrilace síní

Fibrilace síní jsou nejčastěji spouštěny z jednoho nebo více ektopických fokusů a udržují se přítomností mnoha elektrických okruhů ve vlastní svalovině síní. Ektopická ložiska jsou nejčastěji uložena v plicních žilách, kam zasahují rukávce síňové svaloviny, ale mohou být i kdekoli jinde v síních či v okolních strukturách se síněmi souvisejícími (29). Impulzy bývají nejčastěji v salvách, ale mohou být i jednotlivé. Postupně na to síně reagují remodelací, kdy v důsledku fibrozních přeměn dochází k vytváření četných elektrických okruhů (2). Čím pokročilejší je remodelace, tím méně účinná bude léčba a FIS přejde do chronicity.

Péče o nemocné s fibrilací síní

Péče o nemocné s fibrilací síní zahrnuje dvě roviny

1. péče o vlastní arytmií
2. prevence trombembolie

Péče o vlastní arytmií má dva aspekty

1. kontrola rytmu
2. kontrola frekvence komor při FIS

Kontrola rytmu zahrnuje rovněž dva aspekty

1. kardioverzi FIS na sinusový rytmus (SR)
2. udržení SR

Strategie léčby

V léčbě FIS jsou k dispozici 2 hlavní strategické přístupy. V první řadě je to kontrola srdečního rytmu a alternativním řešením je kontrola srdeční frekvence. Preference mezi těmito přístupy je stále diskutovaná otázka. Zásadní obtížnost v rozhodování o způsobu léčení nemocných s FIS přinesly studie, které srovnávaly nemocné, kde byla snaha o zachování sinusového rytmu (SR), s nemocnými, kde byla FIS ponechána a byla sledována jen přiměřená frekvence komor. Byly to studie AFFIRM, PIAF a RACE.

Studie ukázaly, že mezi těmito 2 léčebnými postupy není statisticky významný rozdíl v mortalitě a závažných kardiovaskulárních komplikacích, jako je cévní mozková příhoda (CMP), srdeční slabost, a ani v krvácivých komplikacích. Proto kontrola srdeční frekvence může být alternativním přístupem u nemocných, kde jsou časté paroxysmy FIS a dosavadní metody k udržení rytmu byly vyčerpány, nebo z jakéhokoli důvodu nejsou indikovány. Paroxysmální FIS samotná vede k nižší kvalitě života v relativně vysokém procentu nemocných (68%) a vnímání arytmie nezáleží zásadnějším způsobem na délce trvání arytmie (26). Dlouhodobá antikoagulační terapie je dalším faktorem snižujícím kvalitu života (71). Zlepšená kvalita života byla konstatována u pacientů, kde byla provedena ablace atrioventrikulární

ho (AV) uzlu, ponechána FIS a implantován trvalý kardiostimulátor (11, 36, 54, 64). Co se týká efektu obou přístupů ve vztahu k symptomatické, nezdá se být mezi nimi klinický rozdíl, nicméně tolerance námahy je lepší u alternativy s kontrolou rytmu (5, 31). Proto kvalita života a přidružené strukturální postižení srdce budou zřejmě 2 hlavní faktory, které povedou ke hledání optimálního způsobu léčby u nemocných s FIS a k rozhodování mezi těmito 2 přístupy. Současné závěry z výše uvedeného lze shrnout takto:

- kontrola frekvence je alternativním postupem s kontrolou rytmu
- kontrola srdečního rytmu není nutná za každou cenu
- v éře zvyšujících se možností kontroly srdečního rytmu pomocí selektivní radiofrekvenční ablace FIS by měla být kontrola srdečního rytmu upřednostněna u mladších symptomatických nemocných (jasná horší kvalita života).

Kardioverze fibrilace síní na sinusový rytmus

Pokud je potřeba kardioverzi provést bezprostředně, což je v případě, že arytmie je hlavním faktorem odpovědným za akutní srdeční slabost, hypotenzi nebo zhoršení anginy pectoris, pak se výhradně používá elektrická kardioverze. Nicméně kardioverze nese s sebou riziko tromboembolizace, pokud nebyla zahájena profylaxe. Toto riziko je zvláště vysoké, pokud FIS trvá déle jak 48 hod. Na druhou stranu, velká část (50–60%) pacientů s čerstvě vzniklou FIS se převede spontánně na SR během 48 hod (6, 12). Po 7 dnech trvání FIS pravděpodobnost spontánní konverze na SR výrazně klesá.

V případě perzistující FIS je většina kardioverzí plánována. Plánované konverze na sinusový rytmus může být dosaženo farmakologicky podáním antiarytmik (AA) nebo elektrickou kardioverzí. Farmakologická kardioverze je i přes vznik nových AA stále méně účinná proti elektrické kardioverzi, navíc antiarytmika představují také potenciální riziko proarytmogenního efektu. Nevýhodou elektrické kardioverze je zase nezbytnost krátkodobé anestezie.

Elektrická kardioverze

Efektivita elektrické kardioverze závisí na mnoha faktorech:

1. na délce trvání FIS
2. na fyzikálních faktorech:
 - velikosti defibrilačních elektrod – optimálně průměr 12–13 cm (17, 38)
 - poloze defibrilačních elektrod – lehce větší efektivita v anteroposteriorní konfiguraci (10)
 - vzdálenosti mezi elektrodami (37)

- způsobu provedení – interní a zevní bifazická kardioverze je účinnější než zevní monofazická kardioverze (47, 58)
- velikosti defibrilačního výboje – optimum 2–7 J u interní kardioverze, 70–170 J u zevní bifazické kardioverze a 200–360 J u zevní monofazické kardioverze (47, 58)
- odporu hrudníku
- časovém odstupu od předchozího výboje – mezi jednotlivými výboji se doporučuje interval 3 minut

Dnes jsou k dispozici 2 základní možnosti elektrické kardioverze – externí a interní. Nevýhodou interní kardioverze je semiinvasivita a relativní složitost výkonu. Pokud uvážíme efektivitu jednotlivých metod (externí monofazická 60–92%, zevní bifazická až 94% a interní až 98% (47, 58, 60), pak se zdá z praktického hlediska optimální metodou 1. volby zevní bifazická kardioverze.

Farmakologická kardioverze

Farmakologická verze je neúčinnější v prvních 7 dnech po vzniku FIS (78). Účinnost však závisí také na typu AA, jeho dávce a rychlosti podání. Neúčinnější AA užívaná ke konverzi FIS na SR jsou AA třídy IC a třídy III. Z IC třídy je nejefektivnější propafenon a flecainid (používá se převážně v USA – 3, 6, 12), které dokáží konvertovat FIS do SR v 70–93% v závislosti na délce trvání FIS. Podobně AA III. třídy (amiodaron, dofetilid) mají efektivitu až 88% (49, 81). Na druhou stranu je třeba počítat s proarytmogenním efektem všech AA (0–3,5%), jehož výskyt je u jednotlivých AA různý a je signifikantně vyšší v přítomnosti strukturálního onemocnění srdečního (SOS, 79, 81, 85). U některých AA (sotalol, flecainid) roste také s dávkou podaného AA (85). Právě pro vyšší výskyt proarytmogenního účinku nejsou ke konverzi FIS na SR indikována AA třídy IA (21, 42). Vzhledem k těmto vedlejším účinkům se doporučuje provádět farmakologickou verzi za monitorace EKG – tedy hospitalizačně. Ambulantně je možno doporučit převedení jen nižší dávkou amiodaronu (600 mg denně do celkové dávky 10 g per os), nebo v případě, že lze vyloučit přítomnost SOS, pak i propafenonem 450–600 mg jednorázově nebo 900 mg během 24 hod. (6, 9, 82, 84) V případě podání AA IC se doporučuje před jejich aplikací podání kalciových blokátorů (Isoptin 1 amp. i.v.) k prevenci rychlé frekvence komor v případě, že by se FIS konvertovala na flutter síní a tento by se mohl rychle převádět na komory. Doporučované dávky AA ke konverzi FIS na SR (8, 39, 68, 84) ukazuje tabulka 1.

Pokud je pokus o elektrickou verzi neúspěšný, pak se účinek elektrické verze zvyšuje

podáním antiarytmika před opakovanou verzí. Vhodná jsou stejná antiarytmika, jaká jsou indikována k farmakologické verzi (propafenon, flecainid, amiodaron, sotalol). U nemocných se závažnějším SOS má z bezpečnostních důvodů přednost podání amiodaronu před všemi ostatními AA.

Závěr: Elektrická kardioverze je účinnější a má méně komplikací než farmakologická kardioverze, proto je upřednostňována, a z praktického hlediska je optimální zevní bifazická kardioverze.

Ambulantní versus hospitalizační nasazení trvalé antiarytmické léčby

Dle pohledu rizika vzniku maligní arytmie a ekonomických nákladů se řeší i problematika bezpečného ambulantního či hospitalizačního nasazení AA. K maximalizaci bezpečnosti ambulantního nasazení AA léčby je třeba znát rizikové faktory pro vznik proarytmie, které mohou sloužit jako jedno z vodítek k rozhodnutí o potřebě hospitalizačního nasazení AA třídy IC nebo III (57).

Známé rizikové faktory pro vznik maligní komorové arytmie – proarytmogenní efekt antiarytmik

- ženské pohlaví má 2–3× vyšší riziko vzniku „Torsade de Pointes“ (TdP) proti mužskému pohlaví (51, 72)
- srdeční slabost v anamnéze zvyšuje riziko TdP trojnásobně (45, 50, 57)
- preexistující komorová tachykardie (KT) nebo fibrilace komor (FIK, 72)
- hypokalemie, vyšší riziko je dokonce i v normálním rozmezí 3,5–3,9 mmol/l (52, 57, 76)
- léčba diuretiky (57, 72)
- U vlna, která je stejně velká nebo vyšší než T vlna (55, 56)
- velikost dávky AA (nejmarkantněji u sotalolu – 15,30).

Vysoké riziko proarytmie v přítomnosti závažného SOS představuje ejekční frakce levé komory pod 40%, nebo srdeční slabost (SS) v anamnéze, nebo maligní arytmie v anamnéze. U těchto nemocných a u nemocných s přítomnými několika proarytmogenními rizi-

Tabulka 1. Doporučované dávky antiarytmik používaných ke konverzi fibrilace síní na sinusový rytmus

amiodaron	1,2–1,8 g/den v dělených dávkách do 10 g celkem per os 5–7 mg/kg/1hod a 1,2–1,8 g/den do celkové dávky 10 g kontinuálně i.v.
propafenon	1,5–2,0 mg/kg/10–20min. i.v.
flecainid	1,5–3 mg/kg/10–20min.

kovými faktory uvedenými výše, by se měla AA léčba zahajovat za hospitalizace.

Udržení sinusového rytmu

K udržení SR máme k dispozici 2 přístupy – farmakologický a nefarmakologický.

Farmakologický přístup

Všeobecné poznámky

Před nasazením jakéhokoli AA je třeba zjistit přítomnost reverzibilního kardiiovaskulárního (KV) onemocnění, které může být podkladem arytmie. AA obvykle nejsou nasazována po úpravě 1. zachyceného paroxysmu FIS. Podobně nemocní, kteří mají nečetné paroxysmy, jež spontánně končí, a navíc jsou asymptomatictí nebo oligosymptomatictí, nepotřebují nutně AA léčbu, nebo pokud ji již mají, pak ji není třeba měnit. V případě, že FIS vznikají jen při námaze, pak jsou indikovány betablokátory jako lék 1. volby následovaný sotalolem a amiodaronem.

U nemocných s FIS bez přítomného SOS lze na počátku vyzkoušet betablokátory, i když propafenon, sotalol a flecainid jsou podstatně efektivnější. Teprve u rezistentní formy lze nasadit amiodaron nebo dofetilid. Jiná antiarytmika nejsou doporučována především z důvodu poměru menší účinnosti a větších vedlejších účinků. Jen v případě vagální FIS je vhodné vyzkoušet disopyramid a naopak propafenon je relativně u této formy kontraindikován (slabá vnitřní betablokující aktivita).

Všeobecně by se mělo postupovat od AA s co nejmenšími vedlejšími účinky po AA s nejmohutnějšími vedlejšími účinky, což však jde ruku v ruce s jejich efektivitou. Pokud nestačí monoterapie, lze přistoupit ke kombinované léčbě více AA – nejčastěji se kombinují betablokátory nebo sotalol nebo amiodaron s AA třídy IC (u nás propafenon). Opatrnost při vyšších dávkách a kombinacích AA by měla narůstat se závažností SOS, především ischemické choroby srdeční (ICHS) a SS. Léčba AA by měla být sledována EKG parametry a to tak, že při podávání třídy IC by se měla sledovat šíře QRS, která by neměla přesáhnout 150% původní šíře QRS komplexu. Při podávání AA třídy III by neměl QT interval přesáhnout 520ms. Základními sledovanými parametry by měla být hladina K⁺, Mg²⁺, renální funkce a u nemocných se SOS funkce levé komory. Udržovací dávky a vedlejší účinky AA doporučené k udržení SR ukazuje tabulka 2.

Nefarmakologické přístupy udržení sinusového rytmu

Nefarmakologická léčba udržení SR je indikována u symptomatických nemocných, kde se farmakoterapie stává neúčinná, nebo není nemocným tolerována. V současné době

máme tyto nefarmakologické možnosti udržení SR.

- radiofrekvenční ablace
- chirurgická léčba
- síňová stimulace
- síňový defibrilátor

Radiofrekvenční ablace

Jak bylo zmíněno výše, značná část FIS je spouštěna fokusy umístěnými kdekoli v síních i v blízkosti mimo vlastní síně. Tyto fokusy buď způsobují rychlé nepravidelné depolarizace síní, nebo vyvolávají skutečnou FIS (34). Až 95 % fokusů je umístěno v plicních žilách a většina z nich v horních plicních žilách. Jedná se o svalové snopce s abnormální automaticí, které zasahují longitudinálně, šikmo nebo spirálně v průměru 10–20 mm do nitra horních plicních žil a cca 5–10 mm do nitra dolních plicních žil (29). V dnešní době proto metodicky dominuje izolace plicních žil. Efekt těchto metod se udává až v 90 % (24). Ke zvýšení účinnosti dnes některá pracoviště přidávají tzv. lineární léze, což je léze spojující izolace mezi sebou a s mitrálním prstencem (25, 67).

Závěr: Indikací pro ablační řešení jsou výsoce symptomatictí nemocní s paroxysmální formou FIS, která je rezistentní na vyčerpávající farmakoterapii, a u nichž FIS zatím nevedla k přílišné dilataci levé síně. Upřednostňování by měli být mladší nemocní především z kapacitních důvodů technicky a ekonomicky náročného výkonu. Alternativní indikací ablačního řešení jsou i a/oligosymptomatictí nemocní s častými paroxysmy FIS, u nichž je kontraindikována nebo není tolerována antikoagulační léčba.

Chirurgická léčba

Série síňových incisí vytváří anatomické bariéry v síních a může snížit počet cirkulačních vln na takovou míru, že FIS není schopna se udržet a nemocní mohou v dlouhodobém sledování být na SR bez recidiv FIS (14). Tyto „maze“ operace se provádějí především ve spojitosti s operací mitrální chlopně. Po této operaci je 74–90 % nemocných na sinusovém

rytmu 2–3 roky po operaci. Operační mortalita je ≤1 %, ale až 6 % vyžaduje implantaci trvalého kardiostimulátoru. Více než 90 % nemocných znovu nabývá mechanickou funkci pravé i levé síně (13). „Maze“ operace provedená u idiopatické FIS má úspěšnost kolem 95 %.

Lineární kryodestrukce spojující plicní žíly a mitrální anulus vede u nemocných s chronickou FIS podstupujících operaci chlopně k nastolení a dlouhodobému udržení SR v 69 % (22). Pokud byla provedena pouze vizuální endokardiální radiofrekvenční izolace plicních žil u pacientů s dilatovanými síněmi podstupujících operaci mitrální chlopně, pak po 1 roce mělo sinusový rytmus 30 % nemocných. To ukazuje, že plicní žíly mohou hrát důležitou roli i u těchto nemocných v důsledku remodelace síní, která vede k fixaci FIS na chronickou formu nezávislou na plicních žilách.

Chirurgická léčba FIS je nevhodnější u pacientů vyžadujících chirurgickou operaci z jiné indikace. U těchto pacientů je často FIS eliminována prakticky bez zvýšeného rizika morbidit nebo mortality, proto by měla být provedena prakticky u všech nemocných podstupujících operaci chlopně a majících symptomatickou FIS v anamnéze.

Síňová stimulace jako prevence recidiv fibrilace síní

Běžně používaná stimulace síní nebrání paroxysmům FIS (48, 65) a pouze u nemocných, kde FIS je spouštěna bradykardií v klidu, ve spánku nebo po jídle, může být indikována. Jde jen o tzv. vagotonickou FIS, která je charakterizována paroxysmálním průběhem, dominantně u mužů bez sick sinus syndromu nebo strukturálního poškození srdce, kde selhala léčba disopyramidem. Síňová stimulace je indikována i u nemocných se sick sinus syndromem, kde nebrání paroxysmům FIS, nicméně je preferována před komorovou stimulací z důvodu nižšího rizika vzniku CMP, SS a celkové mortality (65). V prevenci recidiv FIS je efektivnější biatriální stimulace (48), nicméně toto bylo zatím potvrzeno jen u nemocných vyžadujících stimulaci z důvodu bradykardie. Přestože biatriální stimulace je efektivnější

Tabulka 2. Udržovací dávky a vedlejší účinky antiarytmik používaných k udržení sinusového rytmu

Lék	Dávkování		Vedlejší účinky
propafenon	450–900 mg	3x 150–3x 300 mg	KT, SS, deblokovaný FLS
sotalol	240–320 mg	2x 120–2x 160 mg	TdP, SS, bradykardie, bronchospasmus
flecainid	200–300 mg	2x 100–2x 150 mg	KT, SS, deblokovaný FLS
amiodaron	100–400 mg	1x 100–1x 400 mg	fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řídké TdP, polyneuropatie
dofetilid	500–1000 µg	2x 250–2x 500 µg	TdP

Vysvětlivky:

KT – komorová tachykardie, FLS – flutter síní, TdP – torsades de pointes, SS – srdeční selhání

v prevenci recidiv FIS proti konvenční síňové stimulaci, její definitivní efektivitu a poměr nákladnosti k efektivitě bude třeba stanovit dalšími studiemi.

Síňový defibrilátor

Úvaha je založena na tom, že časná konverze FIS brání remodelaci síní a tím recidivám FIS, čímž prodlužuje intervaly mezi paroxysmy FIS (83). Síňové defibrilátory mají 80 % účinnost v konverzi na SR (86). Nevýhodou je dyskomfort nemocných způsobený bolestivými šoky při častých paroxysmech FIS i technické problémy s vlastním přístrojem. Pokud by přicházela do úvahy indikace k implantaci síňového defibrilátoru, pak jen u nemocných, kde FIS je refrakterní na farmakoterapii, paroxysmy FIS jsou velmi řídké a bez spontánní verze na SR. I v těchto případech je oprávněnost implantace přístroje diskutabilní.

Kontrola srdeční frekvence

Ke kontrole srdeční frekvence máme k dispozici farmakologické řešení a nefarmakologické řešení spočívající v radiofrekvenční ablaci samotné nebo ve spojení s trvalou kardiostimulací.

Farmakologické řešení

Farmakologické řešení spočívá v optimální blokádě AV převodu. Za kontrolovanou frekvenci komor se považuje frekvence 60–80/min. v klidu a 90–115/min. při mírné námaze (73, 74). K tomuto účelu se používají digitalisové preparáty, kalciové blokátory a betablokátory. Všechny tyto preparáty používané ke zpomalení převodu v AV uzlu mají současně inhibiční vliv na sinusový uzel, i když tento vliv je u každého z nich rozdílné intenzity. Tento kombinovaný vliv má za následek možné nechtěné vedlejší účinky ve formě sinusové bradykardie nebo sinusové zástavy. Tento tzv. tachy-brady syndrom je častější u starších nemocných a musí se s ním počítat především při potřebě urgentního podání AA, kdy používáme parenterální formu. Kalciové blokátory a betablokátory mají současně negativní inotropní efekt, proto extrémní opatrnost vyžaduje jejich podání u nemocných se SS v anamnéze, resp. při zhoršené funkci levé komory. Pokud není efekt monoterapie, pak je vhodné tato antiarytmika spolu kombinovat až do trojkombinace. Se vzrůstajícím počtem AA v kombinační léčbě roste riziko výskytu vedlejších účinků především ve formě sinusové bradykardie, sinusové zástavy nebo vyššího stupně AV blokády po konverzi FIS na sinusový rytmus. Z toho důvodu se nedoporučuje přejít z monoterapie v jednom kroku hned ke trojkombinaci farmakologické léčbě. Dávkování a vedlejší účinky AA používaných k urgentní parenterální

Tabulka 3. Dávkování a vedlejší účinky antiarytmik používaných k urgentní parenterální kontrole srdeční frekvence

Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
verapamil	0,075–0,15 mg/kg během 3 min.	hypotenze, SAB či AVB, SS
diltiazem	0,25 mg/kg během 3 min	hypotenze, SAB či AVB, SS
digoxin	0,25 mg á 2 hod. do 1,5 g	SAB, AVB, SB, digitální intoxikace
	0,5 mg á 4 hod. do 1,5 g	
metoprolol	2,5–5 mg bolus á 3 min. max. 3x	hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
esmolol	0,5 mg/kg během 1 min.	hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.

Vysvětlivky: SAB – sinoatriální blokáda, AVB – atrioventrikulární blokáda, SS – srdeční selhání, SB – sinusová bradykardie, b. – bronchiální

Tabulka 4. Obvyklé dávkování a vedlejší účinky orálně užívaných antiarytmik k dlouhodobé kontrole srdeční frekvence

Lék	Dávkování	Vedlejší účinky
verapamil	120–360 mg/den	hypotenze, SAB či AVB, SS
diltiazem	120–360 mg/den	hypotenze, SAB či AVB, SS
digoxin	0,125–0,25 mg/den	SAB, AVB, SB, digit. intoxikace
metoprolol	25–200 mg/den	hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
atenolol	25–100 mg/den	hypotenze, SB, SAB, AVB, SS, astma b.
amiodaron	200 mg/den po nasycení	fotosenzitivita, dysfunkce štítné žlázy, hepatotoxicita, plicní fibróza, řidce TdP, polyneuropatie

Vysvětlivky: SAB – sinoatriální blokáda, AVB – atrioventrikulární blokáda, SS – srdeční selhání, SB – sinusová bradykardie, b. – bronchiální, TdP – torsades de pointes

kontrole srdeční frekvence ukazuje tabulka 3. Obvyklé dávkování a vedlejší účinky orálně používaných AA k dlouhodobé kontrole srdeční frekvence ukazuje tabulka 4.

Nefarmakologické řešení

Kombinace radiofrekvenční ablace s trvalou kardiostimulací

Ablace AV uzlu s trvalou kardiostimulací je vysoce efektivní prostředek ke zlepšení symptomatiky nemocných, kde se nedaří farmakologicky kontrolovat srdeční frekvenci, a především u těch nemocných, kde se začíná vyvíjet tachykardická kardiomyopatie (KMP – 11, 36, 88). Výskyt náhlých úmrtí po ablaci AV junkce v důsledku vzniku komorové tachykardie nebo fibrilace komor byl minimalizován postablační stimulací komor o vyšší (80–90/min.) frekvenci (77). Hlavní výhodou radiofrekvenční (RFA) AV junkce je prakticky 100% efektivita. Zlepšení kvality života, zlepšení funkce levé komory a nižší náklady na léčbu v dlouhodobém sledování proti farmakoterapii potvrdily prospektivní i retrospektivní studie (36). Meta-analytická studie neprokázala vyšší mortalitu u nemocných, kteří podstoupili RFA AV junkce proti ostatním, pokud byli stejně antikoagulováni (88). Toto řešení však nezbavuje nemocné trvalé antikoagulační léčby, nemocní jsou trvale závislí na stimulatoru, mají reálné, i když malé riziko náhlé smrti v důsledku TdP (16) a navzdory nemocného zbavuje možnosti využít v budoucnu jiných nových nefarmakologických metod.

Na rozdíl od uvedené úplné ablace AV uzlu lze radiofrekvenční ablací provést jen určitou modifikaci AV uzlu k trvalému snížení frekvence komor bez potřeby trvalé kardiostimulace. Tato metoda léčby však není příliš používána, především proto, že často dochází k recidivě nekontrolované frekvence, často přetrvávají symptomy nemocného a přitom až ve 21 % s odstupem času vzniká kompletní AV blokáda (87).

Prevence trombembolie (TE)

Není pochyb o tom, že FIS je nezávislým RF pro vznik CMP, a to jak chronická, tak i paroxysmální forma (75). Nezávislými RF pro ischemickou CMP u pacientů s FIS v nepřítomnosti chlopňové vady je hypertenzní nemoc (HN), SS, vzrůstající věk a diabetes mellitus (27, 59, 69, 75). V přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění se riziko vzniku CMP výrazně zvyšuje (40, 69, 70, 75). Na druhé straně starší lidé mají vyšší riziko krvácení v důsledku antikoagulační léčby (44). To jsou důvody neustálého hledání optimální antikoagulační léčby u nemocných s FIS, která má maximálně chránit před vznikem CMP a přitom minimalizovat krvácivé komplikace.

Míru rizika výrazně upřesnil rozvoj jícnové echokardiografie (TEE). Snížená funkce LK je jediným nezávislým prediktorem CMP u pacientů s FIS. Tromby levé síně (LS) a ouška LS, spontánní echokонтast, snížení rychlosti toku v oušku LS a komplexní ateromatozní pláty v aortě jsou nálezy TEE spojené s tromboembolizmem. Zjištění trombu v LS či oušku je kontraindikací plánované kardioverze. Nepřítomnost trombu nevylučuje embolizaci po verzi, pokud pacient nebyl antikoagulován (7, 19). Konverze FIS na SR vede k přechodné dysfunkci levé síně včetně ouška a je jedno, jakým způsobem byla FIS ukončena (4, 18, 19). Přitom délka zotavení závisí do velké míry na délce trvání FIS před verzí. Z toho vychází doporučení pro antikoagulační léčbu 3–4 týdny před i po verzi, pokud je trvání FIS delší jak 48 hodin. V případě akutní kardioverze z hemodynamických důvodů je třeba podat heparin či nízkomolekulární heparin před verzí. Výsledky kardioverze ve smyslu tromboembolických i krvácivých komplikací jsou srovnatelné u nemocných připravených k verzi třítydenní antikoagulací a následnou čtyřtydenní antikoagulací po verzi ve srovnání s nemocnými indikovanými k verzi na základě negativní TEE (studie Acute I). TTE tedy určuje důvod FIS – srdeční vady či KMP a zároveň poskytuje další informace pro stratifikaci rizika TEN (53).

Nejsilnějšími prediktory většího krvácení jsou věk a intenzita antikoagulace (20, 23, 32). Snížující intenzita efektivní antikoagulační léčby by měla být adekvátní se vrůstajícím věkem. Největší protekce proti CMP je pravděpodobně při INR 2–3. INR 1,6–2,5 není úplně účinná (1, 33, 66). Kyselina acetylsalicylová má jen mírný vliv na prevenci CMP a selhává v prevenci TEN po kardioverzi (62, 80).

Doporučení při nutnosti přerušování antikoagulace

Nemocní bez mechanické chlopně mohou v případě potřeby (operace) přerušit antikoagulaci max. na 1 týden. Pokud je třeba přerušit antikoagulaci déle, pak je třeba toto období překrýt nízkomolekulárním heparinem (NMH). U nemocných s umělou chlopenní náhradou je třeba následující den po vysazení antikoagulace nasadit NMH, který

má mnoho výhod proti nefrakcionovanému heparinu (28, 61).

Doporučení pro prevenci masej vycházejí z dosavadních výsledků a musejí být jednoduchá, aby se dala prakticky aplikovat. Na základě dosavadních studií lze pro antitrombotickou léčbu stanovit následující doporučení.

Doporučení pro prevenci trombembolie U nemocných mladších 65 let bez rizikových faktorů – kyselina acetylsalicylová U všech ostatních antikoagulační léčba dle následujícího algoritmu.

- v přítomnosti chlopňové vady a/nebo výrazněji snížené funkce levé komory (pod 40%) optimální INR 2,5–3,5, ve věku nad 75 let INR 2–3 (s narůstajícím počtem přítomných rizikových faktorů blíže k hornímu limitu intervalu)
- v nepřítomnosti chlopňové vady a/nebo snížené funkce levé komory optimální INR 2–3, ve věku nad 75 let 1,8–2,5 (s narůstajícím počtem přítomných rizikových faktorů blíže k hornímu limitu intervalu)

Za prokázané rizikové faktory trombembolie se považují hypertenzní choroba (i léčená), diabetes mellitus, SS v anamnéze, přechodná mozková ischemie nebo CMP v anamnéze. Rizikový faktor rostoucího věku a přítomnosti chlopňové vady je již zakalkulován v základních doporučeních.

Závěry

- léčbou 1. volby u nemocných s fibrilací síní zůstává farmakoterapie
- v případě selhání farmakoterapie máme k dispozici řadu nefarmakologických přístupů, jejichž výběr je třeba individualizovat podle klinické závažnosti a charakteru fibrilace síní
- při rozhodování mezi kontrolou rytmu a kontrolou frekvence, dokud nebudou k dispozici přesvědčivé analýzy obou přístupů, bude vhodné u mladších symptomatických nemocných upřednostnit snahu o kontrolu srdečního rytmu
- prevence trombembolie musí být vždy součástí farmakologických i nefarmakologických přístupů péče o nemocné s fibrilací síní

Literatura

1. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633–638.
2. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodelling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230–246.
3. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BG, et al. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: a multicenter, double blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. *Circulation* 1989; 80: 1557–1570.
4. Antonioli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1092–1110.

5. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management-the AFFIRM study design. The Planning and Steering Committees of the AFFIRM study for the NHLBI AFFIRM investigators. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1198–1202.
6. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1649–1654.
7. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89: 2509–2513.
8. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, Sanguinetti M, Magnani B. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355–358.
9. Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997; 58: 55–61.
10. Botto GL, Politi A, Bonini W, Broffoni T, Bonatti R. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart* 1999; 82: 726–730.
11. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2617–2624.
12. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69–72.
13. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 12: 15–19.
14. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Five year experience with the Maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1993; 56: 814–824.
15. Crijns HJGM. Torsade de pointes – the achilles' heel of arrhythmia therapy with drugs that prolong the cardiac action potential. *Eur. Heart J* 1993; 14: H88–92.
16. Evans GT, Jr., Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991; 84: 1924–1937.
17. Ewy GA, Dahl OF. Effectiveness of direct current defibrillation: Role of paddle electrode size. *Am Heart J* 1977; 93: 463–469.
18. Falcone RA, Morady F, Arnsstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 435–439.
19. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for „atrial stunning“ as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 307–316.
20. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970–979.
21. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *Am J Coll Cardiol* 1992; 20: 527–532.
22. Gaita F, Gallotti R, Calo L, et al. Limited posterior left atrial cryoablation in patients with chronic atrial fibrillation undergoing valvular heart surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 159–166.
23. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAF) study groups. *Neurology* 1999; 53: 1319–1327.
24. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000; 101: 1409–1417.
25. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996; 7: 1132–1144.
26. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett EL. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 826–829.
27. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30: 1223–1229.
28. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S–94S.
29. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999; 10: 1525–1533.
30. Hohnloser S, Arentz W, Quart B. Incidence, type and dose-dependence of proarrhythmic events during sotalol therapy in patient treated for sustained VT/VF. *PACE* 1992; 15: 551.
31. Hohnloser SH, Kuck KH. Atrial fibrillation-maintaining sinus rhythm versus ventricular rate control: the PIAF trial. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 5121–5126.
32. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897–902.
33. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335: 540–546.
34. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997; 95: 572–576.
35. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018–1022.
36. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121–135.
37. Kerber RE, Grayzel J, Hoyt R, et al. Transthoracic resistance in human defibrillation. *Circulation* 1981; 63: 676–682.
38. Kerber RE, Jensen SR, Grayzel J, Kennedy J, Hoyt R. Elective cardioversion: influence of paddle-electrode location and size on success rates and energy requirements. *New Engl J Med* 1981; 305: 658–662.
39. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Kaleboubas MD, Chlouverakis GI, Vardas PE. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 58–61.
40. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669–674.
41. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.
42. Kulbertus HE. Antiarrhythmic treatment of atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 32–35.
43. Lake FR, Cullen KJ, deKlerk NH, et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust NZ J Med* 1989; 19: 321–326.
44. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144–152.
45. Lehman MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2534–2541.
46. Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294–1320.
47. Levy S, Lauribe P, Dolla E, et al. A randomized comparison of external and internal cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1992; 86: 1415–1420.
48. Levy T, Walker S, Rochelle J, et al. Evaluation of biatrial pacing, right atrial pacing, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 426–429.
49. Lukl J, Řezáčová M, Černošek B, Heinc P. Užití amiodaronu v léčbě mihání síní odolného proti digoxinu. I. Schopnost amiodaronu převést mihání síní na sinusový rytmus a jeho krátkodobé udržení. *Vnitř Lék* 1985; 31: 177–181.
50. MacNeil DJ. The side effect profile of class III antiarrhythmic drugs; focus on d,l-sotalol. *Am J Cardiol* 1997; 80: 90G–98G.
51. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590–2597.
52. Marcus FI. Risks of initiating therapy with sotalol for treatment of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 177–180.
53. Marek D, Fiala M, Kociánová E, Sovová E, Mráz T, Heinc P, Lukl J. Flutter síní a intrakardiální tromboza před radiofrekvenční ablací – TEE studie. *Cor Vasa* 2003; 45: Kardio 139.
54. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Gammage MD. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998; 79: 543–547.
55. Maruyama T, Ohe T, Kurita T, et al. Physiological and pathological responses of TU waves to class Ia antiarrhythmic drugs. *Eur Heart J* 1995; 16: 667–673.
56. McKibbin JK, Pocock WA, Barlow JB. Sotalol, hypokalaemia, syncope, and torsade de pointes. *Br Heart J* 1984; 51: 157–162.
57. Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LA, et al. Amiodarone and torsades de pointes in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 499–502.
58. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 1282–1286.
59. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991; 91: 156–161.
60. Murgatroyd FD, Slade AKB, Sopher SM, et al. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1347–1353.
61. Murray RD, Deitcher SR, Shah A, et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 200–208.
62. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, Patel HM, Luck JC. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 36D–45D.
63. Narayan SM, Cain ME, Smith JM. Atrial fibrillation. *Lancet* 1997; 50: 943–950.
64. Natale A, Zimerman L, Tomassoni G, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1634–1639.
65. Novák M, Kamarýt P, Dvořák I Jr, Vykypěl T, Müllerová J, Mach P, Reška M. Is the atrial pacemaker a reliable solution in the treatment of patients with the sick sinus syndrome? *Cor Vasa* 2002; 44: 509–512.
66. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 5–10.
67. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999; 100: 1203–1208.

68. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lijja M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000; 85: 462–465.
69. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1–5.
70. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6–12.
71. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000; 320: 1380–1384.
72. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–2461.
73. Rawles JM. What is meant by a „controlled“ ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157–161.
74. Resnekov L, McDonald L. Electroversion of lone atrial fibrillation and flutter including haemodynamic studies at rest and on exercise. *Br Heart J* 1971; 33: 339–350.
75. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–1457.
76. Roden D, Woosley R, Primm R. Incidence and clinical features of the quinidine associated long QT syndroms: Implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111: 1088–1093.
77. Scheinman MM, Huang S. The NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 1998: 23: 1020–1028.
78. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie AII, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1722–1727.
79. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators: Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 332: 406–412.
80. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1237–1240.
81. Thibault B, Nattel S. Optimal management with class I and class III antiarrhythmic drugs should be done in the outpatient setting: Protagonist. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 472–481.
82. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997; 79: 53–57.
83. Timmermans C, Levy S, Ayers GM, et al. Spontaneous episodes of atrial fibrillation after implantation of the Metrix Atrioverter: observations on treated and nontreated episodes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1428–1433.
84. 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.
85. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7–12.
86. Wellens HJJ, Lau C-P, Luederitz B, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998; 98: 1651–1656.
87. Williamson BD, Man CK, Daoud E, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1994; 331: 910–917.
88. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138–1144.