

STRATEGIE ANTITROMBOTICKÉ LÉČBY U FIBRILACE SÍNÍ

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.¹, doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.²

¹Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

²II. interní klinika, 1. LF UK, Praha

Fibrilace a flutter síní jsou charakterizovány dezorganizací šíření vzruchu v srdečních síních. Ta vede ke ztrátě kontraktility síní, krevní stáza aktivuje hemostázu a zvyšuje se riziko tromboembolické mozkové příhody. Toto riziko je zvýšeno u nemocných po překonané mozkové příhodě, u diabetiků, hypertoniků, u nemocných se srdečním selháním, u starších osob, u nemocných s porematickými chlopenními vadami, s ICHS a u žen. Podle výše stanoveného rizika je indikována antitrombotická léčba, zejména léčba antikoagulační warfarinem. V souladu s doporučenými postupy je probrána strategie léčby a základní situace, se kterými se v praxi setkáváme.

Klíčová slova: fibrilace síní, flutter síní, antitrombotická léčba, warfarin.

STRATEGY OF ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Atrial fibrillation and flutter are characterized by disorganization of impulse conduction in cardiac atria. It results in decreased contractility; blood stagnation activates hemostasis and increases risk of thromboembolic stroke. This risk is increased in patients after a stroke, diabetic patients, patients with hypertension, heart failure and older patients, in patients with postreumatic valve disease, coronary heart disease and females. According the risk antithrombotic treatment is indicated, especially anticoagulation treatment with warfarin. In consistence with guidelines strategy of treatment and frequent situations from daily practice are discussed.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, antithrombotic treatment, warfarin.

Interní Med. 2008; 10(3): 134–137

Fibrilace síní je nejčastější závažnou arytmií, se kterou se v denní praxi setkáváme. Díky stárnutí populace je výskyt stále frekventnější. Též z pohledu nemocného se jedná o onemocnění významné – v dospělém věku je pravděpodobnost, že se během života objeví, 1:3 (v paroxysmu či trvale), od 8. dekády se trvalá fibrilace síní vyskytuje téměř u 10 % populace (4, 6).

Absolutní riziko úmrtí je zvýšeno při fibrilaci síní u mužů asi o 50 %, u žen dokonce o 90 % (2). Hlavní komplikací, která nemocné ohrožuje, je tromboembolická mozková příhoda. Odhaduje se, že asi 17 % mozkových příhod vzniká na podkladě fibrilace síní (9). V kvalitě života se projeví i hemodynamický dopad při poklesu srdečního výdeje, neboť kontrakce síní zlepšuje plnění komor a systolický výdej po ztrátě příspěvku síní asi o pětinu klesá (12). Při srdeční nedostatečnosti může být takový pokles velice významný. Léčebná opatření jsou přitom relativně jednoduchá: optimalizovat srdeční frekvenci a poskytnout antitrombotickou léčbu, u rozhodující části nemocných léčbu antikoagulační.

Ač fibrilace či flutter síní ovlivňuje nejen kvalitu života, ale i zvyšuje riziko úmrtí, velmi často význam těchto tachyarytmií podceňujeme. Nedávná analýza stavu v zemích Evropské unie (Euro Heart Survey) ukázala, že jen polovina z indikovaných nemocných je správně léčena, je jim poskytnuta antikoagulační léčba (7). Vzhledem k tomu, že i u nás je stav srovnatelný, tedy rovněž neuspokojivý, měl by tento přehled shrnout, kdy a komu tuto léčbu poskytnout a jak optimálně antitrombotickou léčbu vést. Uvedená do-

poručení vycházejí z recentních postupů péče o nemocné s fibrilací síní (guidelines), vypracovaných experty ESC a AHA/ACC (3).

Při fibrilaci síní je spuštěn ektopický vzruch zpravidla z oblasti plicních žil a v myokardu síní se šíří jako mnohočetné vzájemně interferující krouživé vlny s rychlou frekvencí (350–900/min.). Vlastní kontrakce je při této rychlosti neuskutečnitelná a síně se jen chvějí. Převodní systém, tedy jeho AV uzel, nedovolí takovýto fatálně rychlý převod na komory a výsledná frekvence komor je limitována frekvencí do 170/min. (1). Při porušení převodního systému, jak je tomu často u ischemie či při degenerativních procesech v převodním systému, je převod výrazně zpomalen a za této situace je převod podstatně pomalejší, dokonce může být výsledná frekvence komor i pod 40/min. Také řada léků, zejména betablokátory, digoxin, verapamil, diltiazem či antiarytmika III. třídy (např. amiodaron, sotalol či dofetilid), síňo-komorový převod významně zpomalují a tato vlastnost je využívána terapeuticky. Fibrilace či flutter síní se mohou objevovat paroxysmálně (vertující se zpravidla spontánně do 24 hodin), mohou být perzistentní (tj. přetrvávající více než 7 dní), či permanentní, tj. přetrvávající trvale (buď pro neúspěch kardioverze či pokud verze nebyla prováděna). Čím déle fibrilace síní trvá, tím obtížněji se vertuje na sinusový rytmus zpět a tím častěji recidivuje, proto se snažíme provést verzi rytmu co nejdříve.

Jistě optimálním přístupem je převedení nemocného zpět na sinusový rytmus a následné dlouhodobé udržení rytmu. Tím zlepšíme hemodynamiku

srdeční činnosti a snížíme riziko tromboembolických komplikací. Nicméně v praxi se nám verze často nezdaří a i po počátečním úspěchu fibrilace často spontánně recidivuje. Úspěšnost moderních antiarytmik udržet sinusový rytmus totiž nepřesahuje 40–60 % (1). Z těchto důvodů často stojíme před nutností se smířit s přítomností fibrilace síní, optimalizovat odpověď srdečních komor a *zabránit tromboembolickým komplikacím*.

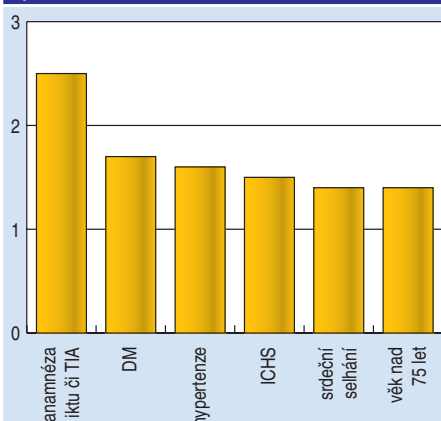
Indikace antitrombotické léčby u fibrilace a flutteru síní

Riziko tromboembolické příhody, komplikující fibrilaci či flutter síní, vychází z krevní stázy v oblasti srdečních oušek. Oblnění krevního proudu, spolu s často přítomným hyperkoagulačním stavem (daným často přítomným somatickým onemocněním, jako diabetes, endoteliální dysfunkce, aktivací sympato-adrenálního a renin-angiotenzinového systému či např. febrilním stavem) vyústí v aktivaci hemokoagulace, tedy sekundární hemostázy. Naopak primární, destičková hemostáza se uplatňuje v procesu jen okrajově. Velká většina trombů a tromboembolů má původ v levé síni, zejména v jejích ouškách. Důležité je upozornit, že ne každá ischemická mozková příhoda u nemocného s fibrilací síní má podklad v tromboembolii z oblasti síní, asi čtvrtina příhod je původu primárně cévního, tedy nejčastěji jde o embolizaci z plátů v oblasti karotid (1). Tento etiopatogenetický děj ovlivňujeme protideštičkovými léky (kyselina acetylsalicylová či klopidoagrel, resp. tiklopidin). Samotné protideštičkové léky neovlivňují vývoj trombu v síních,

jejich přínos je právě jen zabráněním tromboembolie z jiných zdrojů nežli ze síní.

Trombotickými komplikacemi nejsou všichni nemocní ohroženi stejně. Více jsou ohroženi starší lidé, ženy, diabetici, hypertenici, osoby se srdečním selháním či s anamnézou ischemické mozkové příhody nebo tranzitorní mozkové ischemie. Též fibrilace síní vzniklé na podkladě revmatického poškození chlopní jsou spojeny s vyšším rizikem tromboembolie. Na základě analýzy studií bylo stanoveno riziko příhody u různých skupin nemocných, dle prvních písmen z jednotlivých faktorů (Congestive Heart failure, hypertension, Age $\geq$ 75 years, Diabetes, Stroke) je skóre označováno akronymem CHADS₂. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je anamnéza iktu či tranzitorní mozkové ischemie, které zvyšují relativní riziko další mozkové tromboembolické příhody asi 2,5násobně, ostatní faktory, jako je cukrovka, hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání či každá věková dekáda nad 60 let, zvyšují riziko asi o polovinu (obrázek 1). Z těchto důvodů byl jednotlivým faktorům klasifikace CHADS₂ přiřazen jeden bod, pouze stav po iktu je hodnocen dvěma body (tabulka 1). Je-li stav nemocného hodnocen jako nerizikový, tj. nezískal-li žádný bod, a je-li ve věku pod 60 let, jeho absolutní riziko tromboembolické mozkové příhody v následujícím desetiletí se pohybuje pouze mezi 1–2% (5, 13). Naopak překonaná mozková příhoda v anamnéze zvyšuje riziko recidivy na 12% ročně. Stoupající věk zvyšuje riziko rovněž velmi výrazně: od 1,5% v 6. dekádě k 23% v dekádě deváté, kdy již jsou zpravidla přítomny i další faktory.

Obrázek 1. Relativní riziko iktu při přítomnosti rizikového faktoru u fibrilace síní ve srovnání s nemocným bez tohoto faktoru



Fuster V, et al. Guidelines ASC, AHA, ESC, 2001

Tabulka 1. Skóre CHADS₂

rizikový faktor	body
srdeční selhání	1
hypertenze	1
věk $\geq$ 75 let	1
diabetes mellitus	1
anamnéza iktu či TIA	2

Vznikla-li fibrilace síní na podkladě chlopní vady, zejména vady revmatické, zvyšuje se riziko tromboembolického iktu opět nejméně dvojnásobně (10).

K antitrombotické léčbě by měli být indikováni nemocní s perzistentní nebo permanentní fibrilací síní na základě skóre CHADS₂. Nepřítomnost žádného faktoru zakládá indikaci k léčbě acetylsalicylovou kyselinou (optimálně 100 mg denně). Je-li přítomen jeden méně významný faktor (s jedním bodem), pak je možno volit mezi antikoagulační léčbou antivitaminem K a kyselinou acetylsalicylovou. V úvahu vezmeme přání nemocného a antikoagulační přístup podporuje přítomnost sekundárních rizikových faktorů, tj. je-li nemocná žena, je-li přítomna chlopní vada či ICHS. Všichni ostatní nemocní se skóre nad jedna mají být léčeni lege artis vedenou antikoagulační léčbou (3).

Strategie péče o nemocné s paroxysmální fibrilací síní se při indikaci antikoagulační léčby mnoho neliší. Riziko tromboembolie je totiž při změně rytmu velmi vysoké, kontrakce síní po obnovení sinusového rytmu totiž může uvolnit případný trombus, ke kterému došlo v době fibrilace. Tedy u všech nemocných, kteří jsou v klasifikaci CHADS₂ skóre 1 a více, bychom měli k antikoagulační léčbě indikovat (3). I u nemocných s méně častými paroxysmy bychom se měli přiklonit k antikoagulační léčbě, vedle manifestních paroxysmů se totiž mohou vyskytovat i paroxysmy němé, vyskytující se v noci. Tyto noční záchvaty fibrilace síní se často objevují u osob pyknických se syndromem spánkové apnoe.

Relativně často se vyskytující chybou je, že neindikujeme antikoagulační léčbu u nemocných s fibrilací síní (i paroxysmální) při implantovaném kardiostimulátoru. Přitom i tito nemocní jsou tromboembolickými komplikacemi ohroženi. Výpis rytmu získaný ze sofistikovaných přístrojů nás přitom často o paroxysmech fibrilace či flutteru síní včas informuje.

Indikace antikoagulační léčby před elektrickou či farmakologickou kardioverzí

Jak bylo zdůrazněno, obnovení kontrakce síní může vést k vypuzení trombu z uška síně do oběhu. Proto musíme buď spolehlivě vyloučit přítomnost trombu v síních, nebo snížit pravděpodobnost jeho vytvoření na minimum. Nejschůdnější možností, kterou v praxi užíváme k vyloučení trombu, je transesofageální echokardiografie, samotné transthorakální vyšetření ke spolehlivé detekci trombu nestačí. Nicméně vzhledem k tomu, že i při úspěšné kardioverzi a obnovení sinusového rytmu nemůžeme vyloučit časnou recidivu, a zejména k tomu, že při déletrvajících fibrilaci mohou být síně omráčené a kontrakce se obnoví až po několika dnech či týdnech, je nutno v období bezprostředně před výkonem a v ně-

kolika týdnech po kardioverzi nemocného antikoagulační léčbou zajistit. Doporučené postupy udávají, že optimálně zahajujeme nízkomolekulárním heparinem a současně podáváme antikoagulaci antivitaminem K (3). Teprve po dosažení účinné hladiny antikoagulace (INR 2–3) nízkomolekulární heparin vynecháváme. V antikoagulační léčbě pokračujeme při obnoveném sinusovém rytmu zpravidla 4 týdny, snížit pravděpodobnost němých paroxysmů fibrilace bychom měli provedením ambulantního monitorování EKG podle Holtera.

Není-li dostupné či není-li indikované provedení transesofageální echokardiografie, pak připravíme nemocného ke kardioverzi nejméně čtyřtýdenní antikoagulační léčbou s hodnotami INR mezi 2–3, ojediněle vyšší hodnoty INR nejsou na závadu, nicméně na dolní hranici nutno trvat. Po úspěšném výkonu pokračujeme v antikoagulaci ještě nejméně 4 týdny, při neúspěšné trvale (3). Prvou výjimkou jsou nemocní s rizikovým skóre CHADS₂ 1 a méně, zde indikujeme pouze protidestičkovou léčbu acetylsalicylovou kyselinou. Druhou jsou pacienti, u kterých prokazatelně trvala fibrilace či flutter síní méně než 48 hodin. Riziko přítomnosti trombu v těchto situacích je minimální a z tohoto důvodu antikoagulační léčba před výkonem není racionální, a není proto doporučena (3).

Strategie antitrombotické léčby u nemocných s ICHS a po cévních intervencích

Na rozdíl od předchozích situací v této oblasti máme daleko méně spolehlivých dokladů o optimálním přístupu. U akutních forem ICHS je indikována kombinace protidestičkové léčby s antikoagulační, zde není pochyb o nejlepší strategii – jistě podáme acetylsalicylovou kyselinu a/nebo blokátor ADP receptorů (optimálně klopido-grel) a pokračujeme či zahájíme antikoagulaci (10). Po překonané příhodě typu nestabilní anginy pectoris či infarktu bez elevace úseku ST (NSTEMI, tedy bez transmuralní léze) je indikována duální protidestičková léčba acetylsalicylovou kyselinou a klopido-grelem po dobu jednoho roku. Z důvodu fibrilace síní je indikována léčba antikoagulační. Přístup může být individuální, vzhledem k tomu, že riziko recidivy koronární příhody je největší v prvních třech měsících po příhodě, lze doporučit kombinaci duální protidestičkové léčby s antikoagulací pouze po tuto dobu a dále možno pokračovat pouze v kombinaci acetylsalicylové kyseliny s antikoagulanciem. Delší pokračování v kombinaci ještě s klopido-grelem je rizikové pro možnost navození závažné krvácivé příhody. Ta se pohybuje v obdobných případech kolem 2% ročně. Samotná duální protidestičková léčba při fibrilaci síní není dostatečná (studie ACTIVE W), je proto při koincidenci ICHS

s fibrilací síní výhodnější kombinace protidestičkové léčby s antikoagulací. Podobná situace nastává po intervencích s implantací stentu v koronárním či periferálním řečišti. I zde je výhodné kombinovat po dobu jednoho měsíce duální protidestičkovou léčbu tiklopidinem nebo klopidoogrelem s acetylsalicylovou kyselinou spolu s léčbou antikoagulační. Lékový stent, vyžadující pravděpodobně dlouhodobou duální protidestičkovou léčbu, je lépe u nemocného s fibrilací síní v danou chvíli neindikovat. Riziko krvácivé příhody zde může totiž výrazně převážit přínos léčby.

Nemocní s chronickými formami ICHS, zejména po překonaném infarktu myokardu, mohou být úspěšně a relativně bezpečně léčeni kombinací acetylsalicylové kyseliny a perorální antikoagulační léčby (10). Přínos, jak bylo doloženo v několika klinických studiích, významně převyšil riziko krvácení, které se pohybovalo kolem 1 % ročně. Není tudíž problém indikovat při koincidenci stavu po infarktu či u anginy pectoris s fibrilací síní kombinaci protidestičkové léčby a perorální antikoagulaci aktivita-minem K. Bohužel v praxi se velmi často setkáváme s obavami z této kombinace a nemocní nejsou lege artis léčeni. Doporučené postupy bohužel jednoznačně tuto závažnou problematiku neřeší a kombinace protidestičkové a antikoagulační léčby odráží pouze logický postup.

Intenzita antikoagulační léčby

Řada klinických studií řešila optimální intenzitu antikoagulace. Nízká úroveň je spojena s rizikem tromboembolické komplikace, naopak vysoká s rizikem krvácení. U léků s tak velkou interindividuální a intraindividuální variabilitou účinku, jak je tomu u antagonistů vitamínu K typu warfarinu, je určení optimální dávky zvláště důležité. Výsledky jednoznačně ukázaly, že intenzita s úrovní INR pod 2 je v prevenci tromboembolických příhod zcela neúčinná a hodnota nad 4 je naopak spojena s vyšším výskytem krvácení (8). Z důvodu maximální bezpečnosti proto udržujeme optimálně INR v rozmezí hodnot 2–3. Po implantaci mechanické chlopenní protězy či při přítomnosti porevmatické mitrální stenózy je výhodnější intenzivnější antikoagulační léčba s hodnotami INR mezi 2,5 až 3,5. Optimální intenzitu antikoagulace je nutno respektovat i při komedikaci s protidestičkovou léčbou.

Současný stav a perspektivy antikoagulační léčby

V současné době máme k dispozici několik léků vhodných k vedení antikoagulační léčby s možností parenterálního podávání (hepariny, zejm. nízkomolekulární, hirudiny a pentasacharidy), ale pouze jeden lék určený k perorální, dlouhodobé aplikaci (warfarin).

Užívaná antikoagulancia inhibují sekundární hemostázu (vytvoření fibrinové sítě) různým mechanismem: bloádou účinku trombinu (hepariny a hirudiny), bloádou účinku faktoru Xa (pentasacharidy a nízkomolekulární hepariny) a snížením syntézy koagulačních faktorů závislých na vitamínu K v játrech (antivitaminy K). Inhibitory trombinu rozlišujeme podle mechanismu účinku na přímé a nepřímé. Nepřímé působí zprostředkovaně aktivací antitrombinu (nefrakcionovaný heparin či nízkomolekulární hepariny – bemiparin, certoparin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin a reviparin). Přímé inhibují trombin obsazením katalytického místa (hirudiny – lepirudin a bivalirudin). Selektivními blokátory aktivovaného faktoru X jsou pentasacharidy, syntetická analoga polysacharidového řetězce heparinu (fondaparinux). Antivitaminy K tlumí hepatální syntézu nejen řady prokoagulačních faktorů, ale též antikoagulačních proteinů C a S.

Parenterálně aplikovaná antikoagulancia se k dlouhodobému vedení antitrombotické léčby mnoho nehodí, užíváme je proto pouze k zahájení léčby do nástupu účinku warfarinu. V této indikaci jsou výhodné nízkomolekulární hepariny.

Jedinými perorálně účinnými antikoagulancii jsou v současné době antivitaminy K, jediným dostupným přípravkem je warfarin. Jen málo lékových skupin je tak problematických jako tato skupina. Hlavní nevýhodou je úzká terapeutická šíře: podávání vede k selhání léčebného efektu, předávání zvyšuje riziko krvácení. To, ve spojení s velmi variabilním metabolismem a řadou lékových a potravinových interakcí, vede k nutnosti pečlivé monitorace účinku pravidelným stanovením INR. Účinná hladina antikoagulace se pohybuje v rozmezí INR 2 až 3, u zvláště rizikových mezi 2,5 až 3,5. Stanovovat INR musíme zprvu opakovaně po několika dnech do stabilizace hladiny, později vystačíme u neproblematických osob se sledováním vždy jedenkrát za 3–4 týdny. Léčbu ukončujeme postupně převedením nemocného na dávku poloviční a posléze poloviční obden, tak se vyvarujeme navození hyperkoagulačního stavu po rychlém vysazení.

Díky rozdílnému plazmatickému poločasu prokoagulačních a antikoagulačních proteinů je nutno počítat v prvních dnech po nasazení léčby warfarinem s prokoagulačním stavem, zprvu klesá hladina proteinů C a S. Proto bychom měli prvé dny léčby vždy kryt nízkomolekulárním heparinem. S dosažením plného antikoagulačního účinku je možno počítat až 4. či 5. den.

Velmi důležitou problematikou spojenou s podáváním warfarinu je jeho metabolismus a lékové interakce. Warfarin je degradován oxidázou CYP2C9, která vykazuje výrazný polymorfismus, 5–10 % nemocných má systém hyperaktivní (rychlí meta-

bolizátoři) a asi stejná část prakticky neaktivní (pomalí metabolizátoři). Proto odhad iniciální dávky je nespolehlivý, většina populace (střední metabolizátoři) je úspěšně léčena dávkou kolem 5 mg, pomalí metabolizátoři však vyžadují často dávku pod 3 mg a naopak rychlí dávku až 10 mg denně.

Prakticky velmi důležité jsou lékové interakce. Řada léků, které často podáváme s warfarinem, zejména klopidoogrel, fluvastatin, amiodaron a nesteroidní antirevmatika, jsou účinnými inhibitory metabolického systému CYP2C9 a významně zvyšují hladinu warfarinu (tabulka 2), proto musíme po nasazení těchto inhibitorů hladinu INR sledovat výrazně častěji a počítat s nutností snížení dávky, naopak po vysazení je nutno dávku zpravidla zvýšit. Při změně léčby je vhodné se informovat o riziku lékové interakce např. v Kompendiu lékových interakcí (11). Bezpečným analgetikem pro komedikaci je paracetamol, i ve vyšších dávkách (2–3 g denně). Rovněž přísun vitamínu K v potravě má dopad na účinnost antikoagulace, zejména zelená zelenina má obsah vyšší. Pacienta je vhodné upozornit, že je nutno dodržovat vyrovnaný přísun zeleniny a vyvarovat se excesům. Vzhledem k rozdílným v dostupnosti jednotlivých přípravků (warfarinu a lawarinu) není vhodné přecházet z jednoho na druhý.

Perspektivou, kterou lze očekávat během nejbližších let, je zavedení přímých inhibitorů faktorů Xa s perorálním účinkem. Ve fázi pokročilého kli-

Tabulka 2. Nejdůležitější lékové a potravinové interakce warfarinu

zvýšení účinku	snížení účinku
LÉKY	
amiodaron cimetidin ciprofloxacín erythromycin fenytoin flukonazol fluvastatin klopidoogrel mikonazol metronidazol nesteroidní antirevmatika norfloxacín ofloxacín omeprazol propafenon chinidin salicyláty tamoxifen trimetoprim/sulfametyazol vankomycin	azatioprin barbituráty cyklosporin cholestyramin karbamazepin rifampicin sukralfát
POTRAVINY	
česnek	brokolice kapusta listová zelenina (salát, špenát) zelený čaj zelenina obecně třešalka tečková (čaj)

nického hodnocení jsou například rivaroxaban či apixaban. Podobně slibný je nový přímý inhibitor trombinu – dabigatran, který má být zaveden do praxe již v tomto roce. Výhodou těchto perspektivních léčebných přístupů je větší bezpečnost, tj. nižší výskyt krvácivých komplikací, větší spolehlivost efektu nevyžadující průběžné monitorování intenzity antikoagulace a méně lékových interakcí. Doufejme proto, že snadnější a bezpečnější antikoagulační léčba, kterou lze brzo očekávat, s sebou přinese i rozšíření antikoagulační léčby na větší počet indikovaných nemocných.

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
Ústav farmakologie, 3. LF UK
Ruská 87, 110 00 Praha 10
e-mail: jbult@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Andrews M, et al. Atrial fibrillation. *Mt Sinai J Med.* 2006; 73 (1): 482–492.
2. Benjamin EJ, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998, 8; 98 (10): 946–952.
3. ESC guidelines desk reference – Atrial Fibrillation, Compendium of ESC Guidelines, 2007: 259–277.
4. Furberg CD, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994, 1; 74(3): 236–241.
5. Kopecky SL, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med.* 1987, 10; 317 (11): 669–674.
6. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 31; 110(9): 1042–1046.
7. Nieuwlaet R, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2006; 27 (24): 3018–3026.
8. Reynolds MW, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2004; 126 (6): 1938–1945.
9. Saxena R, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke.* 2001; 32 (10): 2333–2337.
10. Scholten MF, et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and flutter. *Europace.* 2005; 7 (5): 492–499.
11. Suchopár J, et al. Kompendium lékových interakcí Infopharm, 2005 a 2007, Praha (publikace a PC program).
12. Upshaw CB, et al. Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1997, 26; 157 (10): 1070–1076.
13. Wyse DG, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002, 5; 347 (23): 1825–1833.