

Препоръки 2020 на ESC за диагностика и поведение при предсърдно мъждене разработени в сътрудничество с Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия

Работната група за диагностика и поведение при предсърдно мъждене на Европейското кардиологично дружество (ESC)

Разработено със специалния принос на Европейската асоциация по сърдечен ритъм (EHRA) на ESC

Автори/членове на работната група: Gerhard Hindricks* (председател) (Германия), **Tatjana Potpara*** (председател) (Сърбия), **Nikolaos Dagres** (Германия), **Elena Arbelo** (Испания), **Jeroen J. Van Vliet** (Нидерландия), **Carina Blomström-Lundqvist** (Швеция), **Giuseppe Boriani** (Италия), **Manuel Castella¹** (Испания), **Gheorghe-Andrei Dan** (Румъния), **Polychronis E. Dilaveris** (Гърция), **Laurent Fauchier** (Франция), **Gerasimos Filippatos** (Гърция), **Jonathan M. Kalman** (Австралия), **Mark La Meir¹** (Белгия), **Deirdre A. Lane** (Обединено кралство), **Jean-Pierre Lebeau** (Франция), **Maddalena Lettino** (Италия), **Gregory Y. H. Lip** (Обединено кралство), **Fausto J. Pinto** (Португалия), **G. Neil Thomas** (Обединено кралство), **Marco Valgimigli** (Швейцария), **Isabelle C. Van Gelder** (Нидерландия), **Bart P. Van Putte¹** (Нидерландия), **Caroline L. Watkins** (United Kingdom)

* Автори кореспонденти: Двамата председатели имат еднакъв принос за документа за документа.

Gerhard Hindricks, University Clinic of Cardiology, Heart Center Leipzig, Department of Cardiology and Electrophysiology, Leipzig Heart Institute, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. Tel: +49 34 1865 1410, Fax: +49 34 1865 1460, Email: gerhard.hindricks@helios-gesundheit.de

Tatjana Potpara, School of Medicine, Belgrade University, dr Subotica 8, 11000 Belgrade, Serbia, and Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Visegradska 26, 11000 Belgrade, Serbia. Tel: +38 11 1361 6319, Email: tatjana.potpara@med.bg.ac.rs

Комитетът по практическите препоръки (CPG) и рецензентите на документа от Националните кардиологични дружества и автори/членове на работната група: изброени в Приложениято.

¹ Представител на Европейската асоциация по кардио-торакална хирургия (EACTS)

Представители на ESC участвали в разработването на този документ:

Асоциации: Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Съвети: Съвет по инсулт, Съвет по клапна сърдечна болест.

Работни групи: Сърдечно-клетъчна електрофизиология, Сърдечно-съдова фармакотерапия, Сърдечно-съдова хирургия, Електронна кардиология, Тромбоза.

Съдържанието на тези препоръки на Европейското кардиологично дружество (European Society of Cardiology, ESC), са публикувани само за лична и образователна употреба. Не е дадено разрешение за комерсиална употреба. Нито една част от Препоръките на ESC могат да бъдат преведени или възпроизведени под каквато и да е форма без писменото съгласие на ESC. Разрешение може да бъде получено след подаване на писмена молба до Oxford University Press, издателя на *European Heart Journal* и страната, упълномощена да обработва такива разрешения от името на ESC (journals.permissions@oup.com).

Отказ от отговорност: Препоръките на ESC представляват вижданията на ESC и бяха съставени след внимателно съобразяване на научните и медицинските знания, и наличните доказателства по време на публикуването им. ESC не е отговорна в случай на противоречие, несъответствие и/или двусмислие между препоръки на ESC и всякакви други насоки или препоръки, издадени от от съответните публични здравни власти, особено по отношение на доброто използване на здравеопазване или терапевтични стратегии. Здравните професионалисти се насърчават да вземат изцяло предвид препоръките на ESC, когато прилагат клиничните им преценки, както и при определянето на превантивни, диагностични или терапевтични медицински стратегии; насоките на ESC обаче по никакъв начин не отменят индивидуалната отговорност на здравния специалист за вземане на подходящи и точни решения съобразявайки се със здравето на всеки конкретен пациент и консултирайки се с пациента и, където е подходящо и/или необходимо, за да вземе подходящи и точни решения съобразявайки се със здравето на всеки пациент и където е подходящо и/или необходимо – с полагащата здравни грижи на пациента. Насоките на ESC не освобождават здравните специалисти от пълното и внимателно обмисляне на съответните официални актуализирани препоръки или насоки, издадени от компетентните органи за обществено здраве, с цел конкретния случай да се управлява при всеки пациент в светлината на научно приетите данни в съответствие с техните етични професионални задължения. Също така, отговорността на здравния специалист е да провери приложените правила и разпоредби, свързани с лекарства и медицински изделия към момента на предписване.

© Европейско дружество по кардиология 2020. Всички права запазени. За получаване на разрешения, моля пишете на адрес: journals.permissions@oup.com.

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Изданието е отпечатано с подкрепата на:

- Bayer • **MERCK** • **BERLIN-CHEMIE** • NOVARTIS •
- Boehringer Ingelheim • **AMGEN** • **SERVIER** • AstraZeneca •

Рецензенти: Paulus Kirchhof (CPG рецензент координатор) (Обединено кралство/Германия), Michael Kühne (CPG рецензент координатор) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Anders Ahlsson1 (Швеция), Pawel Balsam (Полша), Johann Bauersachs (Германия), Stefano Benussi1 (Италия), Axel Brandes (Дания), Frieder Braunschweig (Швейцария), A. John Camm (Обединено кралство), Davide Capodanno (Италия), Barbara Casadei (Обединено кралство), David Conen (Канада), Harry J. G. M. Crijns (Нидерландия), Victoria Delgado (Нидерландия), Dobromir Dobrev (Германия), Heinz Drexel (Австрия), Lars Eckardt (Германия), Donna Fitzsimons (Обединено кралство), Thierry Folliguet (Франция), Chris P. Gale (Обединено кралство), Bulent Gorenek (Турция), Karl Georg Haessler (Германия), Hein Heidbuchel (Белгия), Bernard Jung (Франция), Hugo A. Katus (Германия), Dipak Kotecha (Обединено кралство), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Basil S. Lewis (Израел), Julia Mascherbauer (Австрия), Jose Luis Merino (Испания), Béla Merkely (Унгария), Lluís Mont (Испания), Christian Mueller (Швейцария), Klaudia V. Nagy (Унгария), Jonas Oldgren (Швеция), Nikola Pavlovic (Хърватия), Roberto F. E. Pedretti (Италия), Steffen E. Petersen (Обединено кралство), Jonathan P. Piccini (САЩ), Bogdan A. Popescu (Romania), Helmut Pürerfellner (Австрия), Dimitrios J. Richter (Гърция), Marco Roffi (Швейцария), Andrea Rubboli (Италия), Daniel Scherr (Австрия), Renate B. Schnabel (Германия), Iain A. Simpson (Обединено кралство), Evgeny Shlyakhto (Русия), Moritz F. Sinner (Германия), Jan Steffel (Швейцария), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Piotr Suwalski1 (Полша), Martin Svetlosak (Словакия), Rhian M. Touyz (Обединено кралство).

Декларациите за конфликт на интереси на всички експерти участвали в разработката на настоящите препоръки, са достъпни в уебсайта на ESC: www.escardio.org/guidelines

SD За допълнителните данни, които включват основна информация и подробно обсъждане на данните, които са осигурили основата за препоръките, вижте *European Heart Journal* онлайн.

Редактор: проф. д-р Чавдар Шалганов, дм – Ръководител диагностика и лечение на ритъмни и проводни нарушения, Клиника по кардиология, Национална Кардиологична Болница, София

Публикувано онлайн преди отпечатването на 29 август 2020 г.

Ключови думи Препоръки • предсърдно мъждене • антикоагулация • витамин К антагонисти • не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти • запушване на левопредсърдното ухо • честотен контрол • ритъмен контрол • кардиоверсия • антиаритмични лекарства • катетърна аблация • пулмонална венозна изолация • левопредсърдна аблация • AF хирургия • upstream терапия • ABC път • скрининг • инсулт • препоръки

Съдържание

Съкращения и акроними	5	6.1. Класификация на предсърдното мъждене.....	18
1. Увод	9	6.2. Дефиниция и оценка на обременяването с предсърдно мъждене	21
2. Въведение	10	6.3. Прогресия на предсърдното мъждене	22
2.1. Какво е новото в Препоръки 2020?	11	6.4. Предсърдна кардиомиопатия: определение, класификация, клинично значение и диагностична оценка	22
3. Дефиниция и диагноза на предсърдното мъждене	15	7. Скрининг за предсърдно мъждене	22
3.1. Дефиниция	15	7.1. Инструменти за скрининг.....	24
3.2. Диагностични критерии за предсърдно мъждене	15	7.2. Видове скрининг и стратегии	25
3.3. Диагноза на предсърдни високочестотни епизоди/субклинично предсърдно мъждене	15	7.3. Ползи и рискове от скрининг за предсърдно мъждене.....	25
4. Епидемиология	16	7.4. Рентабилност на скрининга за предсърдно мъждене.....	25
4.1. Предсказване на инцидентно предсърдно мъждене	18	7.5. Скрининг при високорискови популации.....	25
4.2. Патофизиология на предсърдното мъждене.....	18	7.5.1. По-възрастни.....	25
5. Клинични признаци на предсърдно мъждене.....	18	8. Диагностична оценка при предсърдно мъждене.....	26
6. Подвидове предсърдно мъждене, обременяване и прогресия.....	18	8.1. Симптоми и качество на живота	26

8.2. Субстрат.....	28	10.2.2.2. Кардиоверсия.....	46
9. Интегриран подход към пациенти с предсърдно мъждане.....	28	10.2.2.2.1. Незабавна кардиоверсия/елективна кардиоверсия.....	46
9.1. Дефиниции и компоненти на интегрирания подход при пациенти с предсърдно мъждане.....	28	10.2.2.2.2. Електрическа кардиоверсия.....	46
9.2. Мултидисциплинарни тимове при предсърдно мъждане.....	28	10.2.2.2.3. Фармакологична кардиоверсия (включително „хапче в джоба“).....	46
9.2.1. Роля на здравните системи и бюджетните ограничения.....	29	10.2.2.2.4. Проследяване след кардиоверсия.....	47
9.3. Участие на пациента и споделено вземане на решения.....	29	10.2.2.3. Катетърна аблация на предсърдно мъждане.....	49
9.3.1. Стойности и предпочитания на пациента.....	29	10.2.2.3.1. Показания.....	49
9.3.2. Обучение на пациента.....	29	10.2.2.3.2. Техники и технологии.....	51
9.4. Обучение на здравните професионалисти.....	29	10.2.2.3.3. Усложнения.....	51
9.5. Придържане към лечението.....	30	10.2.2.3.4. Изход при AF катетърна аблация и въздействие на коригиреми рискови фактори.....	52
9.6. Технологични инструменти, подпомагащи подхода към предсърдно мъждане.....	30	10.2.2.3.5. Проследяване след аблация на предсърдно мъждане.....	52
9.7. Предимства на интегрирания подход при пациенти с предсърдно мъждане.....	31	10.2.2.3.6. Оценка на риска от рецидив на AF след катетърна аблация.....	53
9.8. Мерки (или начини) за прилагане на интегриран подход.....	31	10.2.2.4. Хирургия за предсърдно мъждане.....	53
9.9. Тежест на лечението.....	31	10.2.2.4.1. Съпътстваща операция за предсърдно мъждане: индикации, резултат, усложнения.....	54
9.10. Резултати, съобщавани от пациента.....	31	10.2.2.4.2. Самостоятелна операция за предсърдно мъждане: индикации, резултат, усложнения.....	54
10. Подход към пациента: интегрираният ABC път.....	32	10.2.2.5. Хибридни хирургични/катетърни аблационни процедури.....	54
10.1. „А“ – Антикоагулация/избягване на инсулт.....	32	10.2.2.6. Пери-процедурен подход към риска от инсулт при пациенти, подложени на интервенции за контрол на ритъма.....	55
10.1.1. Оценка на риска от инсулт.....	32	10.2.2.6.1. Подход към риска от инсулт и перорална антикоагулантна терапия при пациенти с предсърдно мъждане, подложени на кардиоверсия.....	55
10.1.2. Оценка на хеморагичния риск.....	34	10.2.2.6.2. Подход към риска от инсулт и перорална антикоагулантна терапия при пациенти с предсърдно мъждане, подложени на катетърна аблация на предсърдно мъждане.....	56
10.1.3. Абсолютни противопоказания за перорални антикоагуланти.....	36	10.2.2.6.3. Следоперативна антикоагулация след хирургия за предсърдно мъждане.....	56
10.1.4. Терапии за превенция на инсульта.....	36	10.2.2.7. Дългосрочна антиаритмична лекарствена терапия за контрол на ритъма.....	57
10.1.4.1. Витамин К антагонисти.....	36	10.2.2.7.1. Антиаритмични лекарства.....	57
10.1.4.2. Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти.....	36	10.2.2.7.2. Налични антиаритмични лекарства.....	57
10.1.4.3. Други анти тромбозни лекарства.....	37	10.2.2.7.3. Не-антиаритмични лекарства с антиаритмични свойства (терапия нагоре по веригата).....	57
10.1.4.4. Комбинирана терапия с перорални антикоагуланти и анти тромбоцитни лекарства.....	37	10.2.2.7.4. Оценка и дългосрочно мониториране на риска от проаритмия при антиаритмични лекарства.....	60
10.1.4.5. Оклузия и изключване на левопредсърдното ухо.....	37	10.3. „С“ – Сърдечно-съдови рискови фактори и съпътстващи заболявания: откриване и подход.....	61
10.1.4.5.1. Устройства за запушване на левопредсърдното ухо.....	37	10.3.1. Интервенции върху начина на живот.....	61
10.1.4.5.2. Хирургично запушване или изключване на левопредсърдното ухо.....	38	10.3.1.1. Затлъстяване и загуба на тегло.....	61
10.1.4.6. Дългосрочна перорална антикоагулация според обременяването с предсърдно мъждане.....	38	10.3.1.2. Употреба на алкохол и кофеин.....	62
10.1.4.7. Дългосрочна перорална антикоагулация според стратегията за контрол на симптомите.....	38	10.3.1.3. Физическа активност.....	62
10.1.5. Подход към хеморагичния риск свързан с антикоагулацията.....	39	10.3.2. Специфични сърдечно-съдови рискови фактори/коморбидности.....	62
10.1.5.1. Стратегии за минимизиране на хеморагичния риск.....	39	10.3.2.1. Хипертония.....	62
10.1.5.2. Високорискови групи.....	39	10.3.2.2. Сърдечна недостатъчност.....	62
10.1.6. Вземане на решения за избягване на инсулт.....	41	10.3.2.3. Коронарна артериална болест.....	62
10.2. „В“ – (Better) По-добър контрол на симптомите.....	41	10.3.2.4. Захарен диабет.....	62
10.2.1. Контрол на честотата.....	41	10.3.2.5. Сънна апнея.....	63
10.2.1.1. Таргетен/оптимален диапазон на камерната честота.....	41		
10.2.1.2. Лекарства.....	41		
10.2.1.3. Остър контрол на честотата.....	42		
10.2.1.4. Аблация на атриовентрикуларния възел и пейсиране.....	42		
10.2.2. Ритъмен контрол.....	43		
10.2.2.1. Показания за ритъмен контрол.....	43		

11. Пътят ABC в специфични клинични условия/състояния/популации пациенти.....	63
11.1. Предсърдно мъждене с хемодинамична нестабилност.....	63
11.2. Диагностицирано за пръв път (новопоявило се) предсърдно мъждене.....	64
11.3. Остри коронарни синдроми, перкутанна коронарна интервенция и хронични коронарни синдроми при пациенти с предсърдно мъждене.....	64
11.3.1. Следпроцедурен подход при пациенти с предсърдно мъждене с остър коронарен синдром и/или перкутанна коронарна интервенция.....	66
11.4. Остър инсулт или вътречерепен кръвоизлив при пациенти с предсърдно мъждене.....	66
11.4.1. Пациенти с предсърдно мъждене и остър исхемичен инсулт или преходна исхемична атака.....	66
11.4.2. Криптогенен инсулт/емболичен инсулт с неопределен източник.....	68
11.4.3. Пациенти след инсулт без известно предсърдно мъждене.....	70
11.4.4. Подход при пациенти с предсърдно мъждене след интракраниална хеморагия.....	70
11.5. Активна хеморагия при антикоагулантна терапия: овладяване и неутрализираци лекарства.....	71
11.6. Предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност.....	72
11.7. Предсърдно мъждене и клапно сърдечно заболяване.....	72
11.8. Предсърдно мъждене и хронично бъбречно заболяване.....	73
11.9. Предсърдно мъждене и заболяване на периферните артерии.....	73
11.10. Предсърдно мъждене и ендокринни нарушения.....	73
11.11. Предсърдно мъждене и гастро-интестинални разстройства.....	73
11.12. Предсърдно мъждене и хематологични нарушения.....	74
11.13. Възрастните и немощните с предсърдно мъждене.....	74
11.14. Пациенти с когнитивно нарушение/деменция.....	74
11.15. Предсърдно мъждене и вродено сърдечно заболяване.....	75
11.16. Предсърдно мъждене при наследствени кардиомиопатии и синдроми на първична аритмия.....	75
11.17. Предсърдно мъждене по време на бременност.....	76
11.18. Предсърдно мъждене при професионални спортисти.....	76
11.19. Следоперативно предсърдно мъждене.....	77
11.19.1. Профилактика на следоперативното AF.....	78
11.19.2. Профилактика на тромбоемболични събития.....	78
12. Превенция на предсърдното мъждене.....	78
12.1. Първична профилактика на предсърдното мъждене.....	78
12.2. Вторична профилактика на предсърдното мъждене.....	79
13. Свързани с пола разлики в предсърдното мъждене.....	79
14. Прилагане на препоръките за предсърдно мъждене.....	79
15. Мерки за качество и показатели за клинично изпълнение на подхода при предсърдно мъждене.....	80
16. Епидемиология, клинични последици и подход при високочестотни предсърдни епизоди/субклинично предсърдно мъждене.....	80

17. Предсърдно мъждене и други предсърдни тахиаритмии (предсърдно трептене и предсърдни тахикардии).....	82
18. Ключови послания.....	83
19. Празници в доказателствата.....	84
20. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от Препоръките.....	86
21. Допълнителни данни.....	90
22. Приложение.....	90
23. Източници.....	91

Таблицы на препоръките

Нови препоръки.....	11
Промени в препоръките.....	13
Препоръки за диагностика на AF.....	16
Препоръки за структурирано характеризирание на AF.....	21
Препоръки за скрининг за откриване на AF.....	25
Препоръки за диагностична оценка на пациенти с AF.....	28
Препоръки за интегриран подход при AF.....	32
Препоръки за профилактика на тромбоемболични събития при AF.....	40
Препоръки за контрол на камерната честота при пациенти с AF.....	44
Препоръки за ритъмен контрол.....	46
Препоръки за кардиоверсия.....	49
Препоръки за ритъмен контрол/катетърна аблация на AF.....	53
Препоръки за хирургична аблация на AF.....	54
Препоръки за поведение към риска от инсулт около кардиоверсия.....	55
Препоръки за следоперативна антикоагулация след операция на AF.....	56
Препоръки за поведение към риска от инсулт около катетърна аблация.....	56
Препоръки за дългосрочни антиаритмични лекарства.....	61
Препоръки за интервенции в начина на живот и подход към рисков фактори и съпътстващи заболявания при пациенти с AF.....	63
Препоръки за поведение при AF с хемодинамична нестабилност.....	64
Препоръки при пациенти с AF и ACS, PCI, или CCS.....	67
Препоръки за търсенето на AF при пациенти с криптогенен инсулт.....	69
Препоръки за вторична превенция на инсулт при пациенти с AF след остър исхемичен инсулт и интракраниална хеморагия.....	70
Препоръки за подход при активно кървене на фона на ОАС.....	72
Препоръки за пациенти с клапни сърдечни заболявания и AF.....	73
Препоръки за подход към AF при пациенти с вродени сърдечни заболявания.....	75
Препоръки за поведение при AF по време на бременност.....	76
Препоръки за спортна активност при пациенти с AF.....	77
Препоръки за следоперативно AF.....	78
Препоръки, отнасящи се до свързани с пола разлики в AF.....	79

Препоръки за качествени измерители при пациенти с AF.....	80
Препоръки за подход при пациенти с AHRE.....	82

Списък на таблиците

Таблица 1. Класове на препоръките.....	9
Таблица 2. Нива на доказателственост.....	10
Таблица 3. Дефиниция на предсърдното мъждене.....	15
Таблица 4. Класификация на AF.....	20
Таблица 5. Чувствителност и специфичност на различни инструменти за скрининг на AF, при приемане на 12-каналната ECG като златен стандарт.....	24
Таблица 6. Симптомна скала на EHRA.....	27
Таблица 7. Рискови фактори за инсулт при пациенти с AF.....	33
Таблица 8. CHA ₂ DS ₂ -VASc скор.....	34
Таблица 9. Хеморагични рискови фактори с OAC и антиромбоцитна терапия.....	35
Таблица 10. Клинични рискови фактори в HAS-BLED скор.....	35
Таблица 11. Критерии за избор на доза за NOACs.....	37
Таблица 12. Антиромбоцитна терапия след оклузия на левопредсърдното ухо.....	38
Таблица 13. Лекарства за контрол на честотата при AF.....	43
Таблица 14. Антиаритмични лекарства използвани за възстановяване на синусов ритъм.....	48
Таблица 15. Цели на проследяване след кардиоверсия на AF.....	49
Таблица 16. Свързани с процедурата усложнения при катетърна аблация и торакоскопска аблация на AF.....	51
Таблица 17. Ключови проблеми при проследяване след катетърна аблация на AF.....	52
Таблица 18. Принципи на антиаритмичната медикаментозна терапия.....	57
Таблица 19. Правила за започване на антиаритмични лекарства за дългосрочен контрол на ритъма при AF.....	57
Таблица 20. Антиаритмични лекарства използвани за дългосрочно поддържане на синусов ритъм при пациенти с AF.....	58
Таблица 21. Неантиаритмични лекарства с антиаритмични свойства (терапия нагоре по веригата).....	60
Таблица 22. Обобщение на качествените показатели за диагностика и лечение при AF.....	80

Списък на фигурите

Фигура 1. Диагноза на AHRE/субклинично AF.....	16
Фигура 2. Епидемиология на AF: честота; и доживотен риск и прогнозирано нарастване на честотата и разпространението.....	17
Фигура 3. Обобщение на рисковите фактори за инцидентно AF.....	18
Фигура 4. Клинично представяне на AF и свързаните с AF клинични изходи.....	19
Фигура 5. 4S-AF схема като пример за структурирано характеризирание на AF.....	21
Фигура 6. Системи, използвани за AF скрининг.....	23

Фигура 7. Потенциални ползи и рискове от скрининг за AF.....	24
Фигура 8. Диагностична работа и проследяване при пациенти с AF.....	26
Фигура 9. Образна диагностика при AF.....	27
Фигура 10. Компоненти на интегрирания подход при AF.....	29
Фигура 11. Екип за интегриран подход при AF (пример).....	30
Фигура 12. "А" - Антикоагулация/избягване на инсулт: Пътят на "3-те стъпки при AF".....	39
Фигура 13. Очертаване на терапията за честотен контрол.....	42
Фигура 14. Избор на лекарства за честотен контрол.....	44
Фигура 15. Стратегия за ритъмен контрол.....	45
Фигура 16. Блок-схема за вземане на решение за кардиоверсия на AF в зависимост от клиничното представяне, появата на AF, приема на орален антикоагулант и рисковите фактори.....	47
Фигура 17. Показания за катетърна аблация на симптомно AF.....	50
Фигура 18. Рискови фактори за AF, допринасящи за развитието на ненормален субстрат, който се отразява в по-лоши резултати при стратегии за контрол на ритъма.....	52
Фигура 19. Дългосрочна терапия за контрол на ритъма.....	60
Фигура 20. Пост-процедурен подход при пациенти с AF и ACS/PCI.....	65
Фигура 21. (Повторно) започване на антикоагулация след интракраниална хеморагия.....	69
Фигура 22. Поведение при активна хеморагия при пациенти, получаващи антикоагулант.....	71
Фигура 23. Подход към следоперативно AF.....	77
Фигура 24. Прогресия на обременяването с предсърдни високочестотни епизоди и честоти на инсулта, според ежедневния товар с AHRE и CHA ₂ DS ₂ -VASc скор.....	81
Фигура 25. Предлагано лечение на AHRE/субклинично AF.....	82
Централна илюстрация. Подход при AF.....	85

Съкращения и акроними

4S-AF	Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity Инсултен риск, симптомна тежест, тежест на натоварването с AF, субстратна тежест
AAD	Antiarrhythmic drug Антиаритмични лекарства
ABC	Atrial fibrillation Better Care [includes A (avoid stroke), B (better symptom control), and C (cardiovascular risk factors and comorbid conditions management)] Предсърдно мъждене По-добра грижа [включва А (избягване на инсулт), В (по-добър контрол на симптомите) и С(подход към сърдечно-съдови рискови фактори и коморбидни състояния)]
ABC-bleeding	Age, Biomarkers (haemoglobin, cTnT hs T, GDF-15), and Clinical history (prior bleeding) Възраст, Биомаркери (хемоглобин, cTnT hs T, GDF-15) и Клинична анамнеза (предшестваща хеморагия)

ABC-stroke	Age, Biomarkers, Clinical history (stroke risk score) Възраст, Биомаркери, Клинична анамнеза (скор риск от инсулт)	bpm	Beats per minute Удара в минута
ACS	Acute coronary syndromes Остър коронарен синдром	C ₂ HES _T	CAD/COPD (1 point each), Hypertension (1 point), Elderly (≥75 years, 2 points), Systolic heart failure (2 points), and Thyroid disease (hyperthyroidism, 1 point) (score)
ACTIVE W	Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events trial Изпитване Предсърдно Мъждене Клопидогрел с изпитване Ирбесартан за Превенция на Съдови Събития	CAD	CAD/COPD (по 1 точка за всяко), Хипертония (1 точка), По-възрастни (≥75 години, 2 точки), Систолна сърдечна недостатъчност (2 точки) и Щитовидна болест (хипертиреоидизъм, 1 точка) (скор)
AF	Atrial fibrillation Предсърдно мъждене	CABANA	Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Катетърна аблация спрямо Антиаритмична Лекарствена Терапия за Предсърдно Мъждене
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Проследяващо Проучване на Подхода към Ритъма Предсърдно мъждене	CAPTAF	Coronary artery disease Коронарна артериална болест
AFL	Atrial flutter Предсърдно трептене	CASTLE-AF	Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation Катетърна Аблация сравнена с Фармакологична терапия за Предсърдно Мъждене
AHRE	Atrial high-rate episode Високофреkwентен предсърден епизод	CATCH-ME	Catheter Ablation vs. Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation Катетърна аблация спрямо Стандартно конвенционално Лечение при пациенти с Левокамерна дисфункция и Предсърдно Мъждене
AMICA	Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation Подход към Предсърдно Мъждене при Застойна Сърдечна Недостатъчност с Аблация	CCB	Characterizing AF by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly Характеризация на AF чрез Превеждане на Причините за него в Здравни Модификатори при По-възрастни
ARCADIA	AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke Предсърдна Кардиопатия и Антиромбозни лекарства За Превенция След Криптогенен Инсулт	CCS	Chronic coronary syndrome Хроничен коронарен синдром
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Апиксабан за Редукция на Инсулта и Други Тромбоемболични Събития при Предсърдно Мъждене	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female) Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени)
ARREST-AF	Aggressive Risk Factor Reduction Study – Implication for AF Проучване върху Агресивна Редукция на Рисковите Фактори – Прилагане при AF	CHADS ₂	CHF history, Hypertension history, Age ≥75 y, Diabetes mellitus history, Stroke or TIA symptoms previously CHF анамнеза, Хипертонична анамнеза, Възраст ≥75 г, Анамнеза за захарен диабет, предшестващи симптоми на Инсулт или TIA
AST	Aspartate aminotransferase Аспарат аминотрансфераза	CHF	Congestive heart failure Застойна сърдечна недостатъчност
ATRIA	Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (score) Антикоагулация и Рискови Фактори при Предсърдно Мъждене (скор)	CI	Confidence interval Доверителен интервал
ATTICUS	Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source Апиксабан за лечение на емболичен инсулт с неуточнен източник	CIED	Cardiac implantable electronic device Сърдечно имплантируемо електронно устройство
AVERROES	Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment Апиксабан Спрямо Ацетилсалицилова Киселина (ASA) за Превенция на Инсулта при Пациенти с Предсърдно Мъждене Които Не са Успели или Са Подходящи за Лечение с Витамин К Антагонист	CKD	Chronic kidney disease Хронично бъбречно заболяване
b.i.d.	bis in die (twice a day) два пъти дневно		
BP	Blood pressure Кръвно налягане		

COP-AF	Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery Колхицин За Превенцията На Периоперативно Предсърдно Мъждане При Пациенти Подложени на Гръдна Хирургия	HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, По-възрастни (>65години), Лекарства/алкохол едновременно
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease Хронична обструктивна белодробна болест	HCM	Hypertrophic cardiomyopathy Хипертрофична кардиомиопатия
CPAP	Continuous positive airway pressure Непрекъснато позитивно белодробно налягане	HF	Heart failure Сърдечна недостатъчност
CrCl	Creatinine clearance Креатининов клирънс	HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction Сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция
CRT	Cardiac resynchronization therapy Сърдечна ресинхронизираща терапия	HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction Сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция
CT	Computed tomography Компютърна томография	HR	Hazard ratio Коефициент на риска
CTI	Savotricuspid isthmus Кавотрикуспидален истмус	i.v.	intravenous венозно
cTnT-hs	High-sensitivity troponin T Високо-чувствителен тропонин T	ICH	Intracranial haemorrhage Интракраниална хеморагия
DAPT	Dual antiplatelet therapy Двойна антитромбоцитна терапия	IMPACT-AF	Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation Интегрирана Програма за Подход Ускоряваща Комуналното Лечение на Предсърдно Мъждане
EAST	Early treatment of Atrial fibrillation for Stoke prevention Trial Изпитване Ранно лечение на Предсърдно мъждане за превенция на Инсулт	INR	International normalized ratio Международно нормализирано отношение
ECG	Electrocardiogram Електрокардиограма	LA	Left atrium/atrial Ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и
EHRA	European Heart Rhythm Association Европейска Асоциация Сърдечен Ритъм	LAA	Left atrial appendage Левопредсърдно ухо
ELAN	Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillation Ранно спрямо Късно започване на директни перорални Антикоагуланти при пациенти със след-исхемичен инсулт с предсърдно мъждане	LEGACY	Long-term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial fibrillation Cohort: a 5-Year follow-up study Дългосрочен ефект на Целевия подход към теглото при Кохорта с Предсърдно мъждане: проучване с 5-Годишно проследяване
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective aNticoaGulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 Ефективна антикоагулация със следващо поколение фактор XA при Предсърдно Мъждане-Тромболиза При Миокарден Инфаркт 48	LGE-CMR	Late gadolinium contrast-enhanced cardiac magnetic resonance Сърдечен магнитен резонанс с късно гадолиниево усилване
ENTRUST-AF PCI	Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Лечение с Едоксабан Спрямо Витамин К Антагонист при Пациенти С Предсърдно Мъждане Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция	LMWH	Low-molecular-weight heparin Нискомолекулярен хепарин
ESC	European Society of Cardiology Европейско Кардиологично Дружество	LV	Left ventricular Левокамерен
GARFIELD-AF	Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation Глобален Антикоагулантен Регистър във FIELD – Предсърдно Мъждане	LVEF	Left ventricular ejection fraction Левокамерна изтласкваща фракция
GDF-15	Growth differentiation factor-15 Растежен диференциращ фактор-15	LVH	Left ventricular hypertrophy Левокамерна хипертрофия
		mAFA	Mobile AF App Мобилна AF Апликация
		MANTRA-PAF	Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation Медицинско Антиаритмично Лечение или Радиофреквентна Аблация при Пароксизмално Предсърдно Мъждане

MRI	Magnetic resonance imaging Магнитно-резонансно изобразяване	QRS	QRS interval QRS интервал
NDCC	Non-dihydropyridine calcium channel blocker Не-дихидропиридинов калциев антагонист	QTc	Corrected QT interval Коригиран QT интервал
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant Не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант	RACE	Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation Ефикасност по отношение на Честотния Контрол при Постоянно Предсърдно Мъждене
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug Нестероидно противовъзпалително лекарство	RCT	Randomized controlled trial Рандомизирано контролирано изпитване
NYHA	New York Heart Association Ню Йоркска Сърдечна Асоциация	RE-DUAL	Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs. Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Рандомизирана Оценка на Двойна Антитромбозна Терапия с Дабигатран срещу Тройна Терапия с Варфарин при Пациенти с Неклапна Предсърдна Фибрилация Подложени на Перкутарна Коронарна Интервенция
o.d.	omni die (once daily) веднъж дневно	RE-CIRCUIT	Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different periprocedural anticoagulation strategies Рандомизирана Оценка на дабигатран етексилат в сравнение с варфарин при аблация на белодробна вена: оценка на различни перипроцедурни антикоагулационни стратегии
OAC	Oral anticoagulant перорален антикоагулант	REHEARSE-AF	REmote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor hear monitor to screen for Atrial Fibrillation Далечно Вземане на Проби от Сърдечния Ритъм чрез използване на AliveCor за мониторинг на Предсърдно Мъждене
OPTIMAS	OPTimal TIMing of Anticoagulation after Stroke Оптимален Тайминг на Антикоагулацията след Инсулт	RE-LY	Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy Рандомизирана Оценка на Дългосрочна Антикоагулантна Терапия
OSA	Obstructive sleep apnoea Обструктивна сънна апнея	ROCKET AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation Ривароксабан Веднъж Дневно Перорална Директна Фактор Ха Инхибиция в сравнение с Витамин К Антагонизъм – Изпитване за Превенция на Инсулт и Емболизъм при Предсърдно Мъждене
PACES	Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG Антикоагулация за Нововъзникнало Следоперативно Предсърдно Мъждене след CABG	SAME-TT ₂ R ₂	Sex (female), Age (<60 years), Medical history, Treatment, Tobacco use, Race (non-Caucasian) (score) Пол (женски), Възраст (<60 години), Медицинска анамнеза, Лечение, Употреба на тютюн, Раса (не-кавказка) (скор)
PAD	Peripheral artery disease Периферна артериална болест	SBP	Systolic blood pressure Систолно кръвно налягане
PCI	Percutaneous coronary intervention Перкутанна коронарна интервенция	START	Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in AF Оптимално Време на Започване на Антикоагулация След Ишемичен Инсулт при AF
PCORI	Patient-Centred Outcomes Research Institute Ориентиран към Пациента Институт за Изследване на Резултатите	STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction Миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента
PIONEER AF-PCI	OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention Открито, Рандомизирано, Контролирано, Мултицентрово Проучване Изследващо Две Лечебни Стратегии с Ривароксабан и Коригирана Доза Перорална Стратегия за Лечение с Антагонист на Витамин К при Лица с Предсърдно Мъждене Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция		
PREVAIL	Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy Затварящо Устройство Watchman LAA при Пациенти с Предсърдно Мъждене Срещу Продължителна терапия с Варфарин		
PRO	Patient-reported outcome Съобщаван от пациента изход		
PROTECT AF	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation Watchman Система за ЛевоПредсърдно Ухо за Емболична Протекция при Пациенти с Предсърдно мъждене		
PVI	Pulmonary vein isolation Изоляция на белодробни вени		
QoL	Quality of life Качество на живота		

TIA	Transient ischaemic attack Транзиторна исхемична атака
TOE	Transoesophageal echocardiography Трансезофагеална ехокардиография
TTR	Time in therapeutic range Време в терапевтични граници
UFH	Unfractionated heparin Нефракциониран хепарин
US	United States of America Съединени американски щати
VHD	Valvular heart disease Клапна сърдечна болест
VKA	Vitamin K antagonist Витамин К антагонист
WOEST	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting Каква е оптималната антитромбоцитна и антикоагулантна терапия при пациенти с перорална антикоагулация и коронарно стентирание

1. Увод

Препоръките обобщават и правят оценка на наличните доказателства с цел да помогнат на здравните специалисти да предложат най-добрата стратегия за поведение при конкретен пациент с дадено състояние. Препоръките и указанията им трябва да облекчат вземането на решение на здравните специалисти в ежедневната им практика. Окончателните решения обаче, отнасящи се до конкретния пациент, трябва да бъдат направени от отговарящите здравни професионалисти, придружени, ако е необходимо, от консултация с пациента и лицето, което се грижи за него.

В последните години бяха публикувани голям брой препоръки от Европейското кардиологично дружество (ESC), както и от други дружества и организации. Поради въздействието им върху клиничната практика, бяха създадени качествени критерии за създаване на препоръки, за да може

всички решения да бъдат ясни за използващите ги специалисти. Указанията за формулиране и издаване на препоръки на ESC могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Препоръките на ESC представят официалната позиция на ESC върху дадена тема и се актуализират редовно.

В допълнение към публикуването на Препоръки за клиничната практика, ESC изпълнява Европейската наблюдателна изследователска програма (EurObservational Research Programme) на международни регистри по сърдечно-съдови заболявания и интервенции, които са основни за оценката на диагностични/терапевтични процеси, използване на ресурси и придържане към Препоръките. Тези регистри имат за цел да осигуряват по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света и придържане към Препоръките. Тези регистри целят да осигурят по-добро разбиране на медицинската практика в Европа и по света, базиращо се на висококачествени данни събрани по време на рутинната практика.

Нещо повече, ESC разви и включи в този документ списък на качествени индикатори (QIs), които са средства за оценка на нивото на изпълнение на Препоръките и могат да бъдат използвани от ESC, болници, доставчици на здравни и професионални грижи за количествена оценка на клиничната практика, както и да се използва в образователни програми, заедно с ключовите послания на препоръките, за подобряване на качеството на грижите и клиничния изход.

Членовете на тази работна група бяха подбрани от ESC, включително представители на съответните ESC групи по под-специалности, с цел представителство на професионалисти, включени в медицинските грижи на пациенти с този вид патология. Подбрани експерти в тази област предприеха изчерпателен преглед на публикуваните данни за поведението при дадено състояние, съгласно политиката на Комитета за практически препоръки (CPG) на ESC. Беше извършена критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението полза–риск. Доказателственото ниво и силата на препоръките

Таблица 1: Класове на препоръките

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	Преобладаващите данни/мнения са в полза на полезност/ефикасност	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	Ползата/ефикасността е по-слабо установена с данни/мнения	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е благоприятно(а)/полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Таблица 2: Нива на доказателственост

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

на конкретните възможни подходи бяха претеглени и степенувани според предефинираните скали, очертани по-долу.

Експертите от групите за писане и ревизиране предоставиха декларация за интерес за всички взаимоотношения, които биха могли да се възприемат като реални или потенциални източници на конфликт на интереси. Декларациите им за интерес бяха прегледани съгласно правилника на декларациите за интерес на ESC, които могат да бъдат намерени в уебсайта на ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Този процес осигурява прозрачност и предпазва от потенциални пристрастия в процесите на разработване и рецензиране. Всякакви промени в декларациите на интереси, които възникват в периода на писане, бяха съобщавани на ESC и обновявани. Работната група получи пълната си финансова подкрепа от ESC, без каквото и да е участие на индустрията по здравеопазване.

CPG на ESC надзирава и координира подготовката на нови Препоръки. Комитетът носи отговорност и за процеса на одобрение на тези Препоръки. Препоръките на ESC се подлагат на подробна ревизия от CPG и външни експерти. След подходящи ревизии Препоръките се одобряват от всички експерти, включени в работната група. Окончателният документ се одобрява от CPG за публикуване в *European Heart Journal* (EHJ). Препоръките бяха разработени след внимателно съобразяване с научните и медицински познания и доказателствата, налични към момента на окончателното им създаване.

Задачата за разработване на Препоръки на ESC включва и създаване на образователни средства и програми за приложение на указанията, включително сбити джобни версии на препоръките, обобщаващи диапозитиви с основни послания, обобщаващи карти за неспециалисти и електронна версия за дигитално приложение (смартфони и т.н.). Тези версии са съкратени, поради което за по-подробна информация, потребителят трябва винаги да има достъп до версията с пълния текст на Препоръките, която е свободно достъпна през уебсайта на ESC и в уебсайта на EHJ. Националните кардиологични дружества от ESC се насърчават да одобряват, възприемат, превеждат и прилагат всички Препоръки на ESC. Необходими са програми за приложение, защото има доказателства, че изходът от заболяването може да бъде с благоприятен изход при пълно приложение на клиничните указания.

Здравните професионалисти се насърчават да вземат предвид изцяло Препоръките на ESC, когато прилагат клиничните им преценки, както и при определянето и приложението на превантивни, диагностични или терапевтични стратегии. Препоръките на ESC обаче не отменят по никакъв начин каквато и да е отговорност на здравните професионалисти да вземат правилни и точни решения в преценката на здравното състояние на всеки пациент и при консултация

с конкретния пациент или лицето, което се грижи за него/нея, когато това е подходящо и/или необходимо. Здравният професионалист носи отговорност и за потвърждаване на правилата и регламентите, приложими във всяка страна на лекарствата и устройствата към момента на предписване.

2. Въведение

Предсърдното мъждене (AF) представлява значителна тежест за пациентите, лекарите и здравните системи в световен мащаб. Значителни изследователски усилия и ресурси са насочени към получаване на подробна информация за механизмите, лежащи в основата на AF, естествения му ход и ефективното лечение (вж. също *Учебник по сърдечно-съдова медицина на ESC: CardioMed*, *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: CardioMed*) и непрекъснато се генерират и публикуват нови доказателства.

Сложността на AF изисква многостранен, цялостен и мултидисциплинарен подход към лечението на пациенти с AF, с активното им участие в партньорство с клиницисти. Рационализирането на грижите за пациенти с AF в ежедневната клинична практика е предизвикателно, но съществено изискване за ефективно управление на AF. През последните години беше постигнат значителен напредък в откриването на AF и неговото овладяване и новите доказателства са интегрирани своевременно в това трето издание на насоките на ESC за AF. Препоръките на ESC за AF от 2016 г. въведоха концепцията за петте области, за да улеснят интегрирания структуриран подход към грижите за AF и да насърчат последователно, придържащо се към насоките поведение при всички пациенти. Подходът към по-добрата грижа при предсърдно мъждене (ABC) в Насоките на ESC AF 2020 г. са продължение на този подход, целящ допълнително подобряване на структурирания подход при пациентите с AF, насърчаване на предпочитанията на пациентите и накрая подобряване на клиничния изход при пациентите.

Отразявайки мултидисциплинарния принос в подхода при пациенти с AF и интерпретацията на новите доказателства, Работната група включва сред членовете си кардиолози с експертиза в различни субспециалности, кардиохирурзи, методолози и медицински сестри.

В допълнение към спазването на стандартите за генериране на препоръки, които са общи за всички препоръки на ESC (вж. *Увод*), тази Работна група обсъди всеки проект на препоръка по време на уеб-базиран конферентни разговори, посветени на конкретни глави, последвани от консенсусни модификации и онлайн гласуване на всяка препоръка. В Препоръките бяха включени само тези, които са подкрепени от поне 75% от членовете на Работната група.

2.1. Какво е новото в Препоръки 2020?

Нови препоръки

Препоръки	Клас ^a
Препоръки за диагностика на AF	
ECG документиране е необходимо за поставяне на диагнозата AF. Стандартен 12-канален ECG запис или едноканален ECG запис на ≥ 30 s, показващ сърдечен ритъм без забележими повтарящи се P вълни и неправилни RR интервали (когато атриовентрикуларната проводимост не е нарушена) са диагностични за клинично AF.	I
Препоръки за структурно характеризирани на AF	
Структурирано характеризирани на AF, която включва клинична оценка на риска от инсулт, симптоматичен статус, товар на AF и оценка на субстрата, трябва да се има предвид при всички пациенти с AF, за рационализиране на оценката на пациентите с AF на различни нива на здравеопазване, за информиране на вземането на решение за лечение, и за улесняване на оптималния подход при пациенти с AF.	IIa
Препоръки за скрининг за откриване на AF	
<ul style="list-style-type: none"> Лицата, подложени на скрининг, да бъдат информирани за значението и последиците от лечението при откриване на AF. Организирана е структурирана платформа за насочване на скрининг-положителни случаи за по-нататъшна ръководена от лекар клинична оценка, за да се потвърди диагнозата AF и да се осигури оптимален подход при пациенти с потвърдена AF. Окончателната диагноза AF при положителни на екрана случаи се установява, само след като лекарят прегледа ≥ 30 s ECG-записа в едно отвеждане или ECG в 12-отвеждания и потвърди, че показват AF. 	I
Препоръки за интегриран подход при AF	
Препоръчва се рутинно събиране на PROs за измерване на лечебен успех и подобряване на грижите към пациента.	I
Препоръки за превенцията на тромбо-емболични събития при AF	
За официална оценка на хеморагичния риск, основана на рисков скор, трябва да се има предвид резултатът HAS-BLED, който помага за насочване към модифицируемите фактори на риска от хеморагия и за идентификация на пациенти с висок риск от хеморагия (HAS-BLED резултат ≥ 3) за ранни и по-чести клинични прегледи и проследяване.	IIa
Препоръчва се преоценка на риска от инсулт и хеморагия на периодични интервали, за да се информират решенията за лечение (напр. започване на ОАС при пациенти, които вече не са с нисък риск от инсулт) и да се обърне внимание на потенциално модифицируемите рискови фактори за хеморагия	I
При пациенти с AF, първоначално с нисък риск от инсулт, първата преоценка на риска от инсулт трябва да се направи 4-6 месеца след първоначалната оценка.	IIa
Очакваният хеморагичен риск, при липса на абсолютни противопоказания за ОАС, сам по себе си не трябва да ръководи решенията за лечение с ОАС за профилактика на инсулт.	III
Клиничният модел на AF (т.е. първоначално открито, пароксизмално, персистиращо, дълготрайно персистиращо, постоянно) не трябва да обуславя индикацията за тромбoproфилактика.	III
Препоръки за кардиоверсия	
Фармакологична кардиоверсия на AF е показана само при хемодинамично стабилен пациент, след като се вземе предвид тромбо-емболичният риск.	I
При пациенти със синдром на болния синусов възел, нарушения на атриовентрикуларната проводимост или удължен QTc (>500 ms), не трябва да се опитва фармакологична конверсия, освен когато са взети предвид рисковете от проаритмия и брадикардия.	III
Препоръки за ритъмен контрол/катетърна аблация на AF	
<i>Общи препоръки</i>	
За вземане на решение относно катетърна аблация при AF се препоръчва да се вземат предвид процедурните рискове и основните рискови фактори за рецидивизиране след процедурата и обсъждането им с пациента.	I
Повторни PVI процедури трябва да се вземат предвид при пациенти с рецидив на AF, при условие че симптомите на пациента са били подобрили след началната PVI.	IIa
<i>Катетърна аблация на AF след неуспешна антиаритмична лекарствена терапия</i>	
AF катетърна аблация за PVI трябва да се вземе предвид с цел ритъмен контрол след едно неуспешно лечение или непоносимост към бета-блокери с цел подобряване на симптомите от рецидивизиращо AF при пациенти с пароксизмално и персистиращо AF.	IIa
<i>Първа линия терапия</i>	
AF катетърна аблация за PVI трябва/може да се вземе предвид като ритъмен контрол от първа линия за подобряване на симптомите при избрани пациенти със симптоматични: <ul style="list-style-type: none"> Пароксизмални AF епизоди, или 	IIa
<ul style="list-style-type: none"> Персистиращо AF без големи рискови фактори за рецидив на AF, като алтернатива на AAD клас I или III, вземайки предвид избора на пациента, ползата и риска. 	IIb
<i>Техники и технологии</i>	
Използването на допълнителни аблационни лезии извън PVI (области с нисък волтаж, линии, фрагментирана активност, ектопични фокуси, ротори и други) може да се има предвид, но не е добре установено.	IIb

Продължение

<i>Модификация в начина на живот или други стратегии за подобряване на изхода от аблацията</i>	
Като част от стратегията за контрол на ритъма се препоръчва стриктен контрол на рисковите фактори и избягване на тригери.	I
Препоръки за подход към риска от инсулт около кардиоверсия	
Препоръчва се важноста на придържането и постоянството при лечение с NOAC, както преди, така и след кардиоверсия, да бъдат силно подчертани пред пациентите.	I
При пациенти с AF с продължителност >24 часа, подложени на кардиоверсия, терапевтичната антикоагулация трябва да продължи най-малко 4 седмици, дори след успешна кардиоверсия до синусов ритъм (след 4 седмици, решението за дългосрочно лечение на OAC се определя от наличието на рискови фактори за инсулт).	IIa
При пациенти с категорична продължителност на AF ≤24 h и много нисък риск от инсулт (CHA2DS2-VASc – 0 при мъжете или 1 при жените) може да се пропусне 4-седмичната антикоагулация след кардиоверсия.	IIb
Препоръки за подход към риска от инсулт около катетърна аблация	
При пациенти с AF с рискови фактори за инсулт, не-приемащи OAC преди аблация, се препоръчва пред-процедурния подход към риска от инсулт да включва започване на антикоагулация и: <ul style="list-style-type: none"> • За предпочитане, терапевтичен OAC за най-малко 3 седмици преди аблация, или • Алтернативно, използване на TOE за изключване на LA тромб преди аблация. 	I
При пациенти подложени на катетърна аблация за AF, които са били терапевтично антикоагулирани с варфарин, дабигатран, ривароксабан, аписабан или едоксабан, се препоръчва извършване на аблационна процедура без прекъсване на OAC.	I
Препоръки за дългосрочни AADs	
При пациенти с AF лекувани със соталол, се препоръчва плътно проследяване на QT интервала, серумните нива на калий, CrCl и други рискови фактори за проаритмия.	I
При пациенти с AF, лекувани с флекаинид за дългосрочен контрол на ритъма, трябва да се има предвид едновременна употреба на блокиращо атриовентрикуларния възел лекарство (ако се толерира).	IIa
Соталол може да се има предвид за дългосрочен контрол на ритъма при пациенти с нормална функция на LV или с исхемична болест на сърцето, ако е осигурено внимателно проследяване на QT интервала, нивата на серумния калий, CrCl и други рискови фактори за проаритмия.	IIb
Препоръки за интервенции върху начина на живот и подход към рискови фактори и съпътстващи болести при AF	
Идентификацията и управлението на рискови фактори и съпътстващи заболявания се препоръчва като неразделна част от лечението при пациенти с AF.	I
Препоръчва се промяна на нездравословния начин на живот и целенасочена терапия на интеркурентни състояния, за намаляване на тежестта на AF и тежестта на симптомите.	I
При пациенти с хипертония се препоръчва опортюнистичен скрининг за AF.	I
При пациенти с OSA трябва да се има предвид опортюнистичен скрининг за AF.	IIa
Препоръки при пациенти с AF и с ACS, PCI, или CCS	
<i>Препоръки при пациенти с AF и ACS</i>	
При пациенти с AF с ACS с извършена неусложнена PCI, ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с OAC и P2Y ₁₂ инхибитор (за предпочитане клопидогрел) до 12 месеца се препоръчва, ако рискът от стент тромбоза е нисък или опасенията от хеморагичен риск преобладават над опасенията за риск от стент тромбоза, независимо от вида на използвания стент.	I
<i>Препоръки при пациенти с AF и CCS подложени на PCI</i>	
След неусложнена PCI, ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойната терапия с OAC до 6 месеца и клопидогрел се препоръчва, ако рискът от тромбоза на стента е нисък или ако рискът от стент тромбоза е нисък или опасенията от хеморагичен риск преобладават над опасенията за риск от стент тромбоза, независимо от вида на използвания стент.	I
Препоръки за подхода при активна хеморагия с OAC	
Четирифакторни концентрати на протромбинов комплекс трябва да се имат предвид при пациенти с AF на VKA, които развият тежко хеморагично усложнение.	IIa
Препоръки за подхода при AF по време на бременност	
<i>Остро овладяване</i>	
При бременни жени с HCM трябва да се има предвид кардиоверсия при персистираща AF.	IIa
Ибутилид или флекаинид i.v. биха могли да се вземат предвид с цел прекратяване на AF при стабилни пациенти със структурно нормални сърца.	IIb
<i>Дългосрочен подход (перорално приложение на лекарства)</i>	
Трябва да се имат предвид флекаинид, пропafenон или соталол за предотвратяване на AF при неуспех на лекарства, блокиращи атриовентрикуларния възел.	IIa
Дигоксин или верапамил трябва да се имат предвид за честотен контрол при неуспех на бета-блокери.	IIa

Продължава

Продължение

Препоръки за следоперативно AF	
Дългосрочна ОАС терапия за предотвратяване на тромбоемболични събития трябва да се има предвид при пациенти с риск от инсулт със следоперативно AF след не-сърдечна хирургия, като се има предвид очакваната нетна клинична полза от ОАС и информираният предпочитания на пациентите.	IIa
Бета-блокери не трябва да се използват рутинно за профилактика на следоперативно AF при пациенти, подложени на несърдечна операция.	III
Препоръки, свързани с половите разлики при AF	
Жените със симптоматично пароксизмално или персистиращо AF трябва да получат своевременно достъп до терапии за контрол на ритъма, включително катетърна аблация на AF, когато са подходящи по медицински причини.	IIa
Препоръки за качествени измерители при AF	
Въвеждане на инструменти за измерване на качеството на грижите и идентификация на възможностите за подобряване на качеството на лечението и резултатите при пациенти с AF трябва да се има предвид от практикуващите и от институциите.	IIa

AAAD = антиаритмични лекарства; ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; CCS = хроничен коронарен синдром; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); CrCl = креатининов клирънс; ECG = електрокардиограма; HAS-BLED = Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предразположение, Лабилно INR, По-възрастни (>65 години), Лекарства/алкохол едновременно; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; i.v. = интравенозен/а/о/и; LA = ляво предсърдие/левопредсърден/а/о/и; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; OSA = обструктивна сънна апнея; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PRO = съобщен от пациента изход; PVI = изолация на пулмонални вени; QTc = коригиран QT интервал; TOE = трансезофагеална ехокардиография; VKA = терапия с витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките

Промени в препоръките

Препоръки за интегриран подход към AF			
2020	Клас ^a	2016	Клас ^a
<p>За да се оптимизира споделено вземане на решение върху конкретни разглеждани опции за лечение на AF, се препоръчва:</p> <ul style="list-style-type: none"> Лекарите да информират пациента за предимства/ограничения и ползи/рискове, свързани с разглежданите възможности за лечение; <p>и</p> <ul style="list-style-type: none"> да обсъдят с пациента възможното бреме на лечението и да включат в решението за лечение усещането на пациента за това обременяване. 	I	Трябва да се вземе предвид поставяне на пациентите в централна роля при вземането на решения, за да се приспособи поведението към предпочитанията на пациента и да се подобри придържането към дългосрочна терапия	IIa
Препоръки за превенция на тромбо-емболични инциденти при AF			
За оценка на риска от кървене се препоръчва официална структурирана оценка на риска от хеморагия, базирана на рисков скор, за да се улесни идентифицирането на немодифицируеми и да се обърне внимание на модифицируемите хеморагични рискови фактори при всички пациенти с AF и да се идентифицират пациенти с потенциално висок хеморагичен риск, които трябва да бъдат планирани за ранни и по-чести клинични прегледи и проследяване.	I	Хеморагичните рискове скорове трябва да се имат предвид при пациенти с AF на перорална антикоагулация, за да бъдат идентифицирани модифицируеми рискови фактори за голяма хеморагия.	IIa
При пациенти на VKAs с ниско време в терапевтичния диапазон на INR (например TTR <70%), препоръчаните опции са:	I	Пациенти с AF, които вече са на лечение с VKAs, могат да се вземат предвид за лечение с NOAC, ако TTR не е добре контролиран, въпреки доброто придържане, или ако предпочитанията на пациента към NOAC са без противопоказания (напр. протезна клапа).	IIb
<ul style="list-style-type: none"> Превключване към NOAC, но с осигуряване на добро придържане и постоянство в терапията; или Усилия за подобряване на TTR (напр. образование/консултиране и по-чести проверки на INR). 	IIa		
Препоръки за ритъмен контрол/катетърна аблация на AF			
<i>Катетърна аблация на AF след неуспешно лекарствено лечение</i>			
AF катетърна аблация за PVI се препоръчва за ритъмен контрол след неуспех или непоносимост към клас I или III AAD, с цел подобряване на симптомите на рецидивиращо AF при пациенти с:	I	Катетърна или хирургична аблация трябва да се имат предвид при пациенти със симптоматично персистиращо или дълготрайно персистиращо AF, рефрактерно на терапия с AAD, с цел подобряване на симптомите, като се вземат предвид изборът на пациента, ползата и рискът, подкрепени от Сърдечен тим по AF.	IIa

Продължава

Продължение

Терапия от първа линия			
Катетърна аблация на AF: • Препоръчва се, с цел обратно развитие на LV дисфункция при пациенти с AF, когато има голяма вероятност за тахикардно-индуцирана кардиомиопатия, независимо от симптомния им статус	I	Аблация на AF трябва да се вземе предвид при симптомни пациенти с AF и HFrEF с цел подобряване на симптомите и на сърдечната функция, когато има подозрение за тахикардиомиопатия.	IIa
• Трябва да се вземе предвид при избрани пациенти с AF с HFrEF с цел подобряване на преживяемостта и намаляване на хоспитализациите за HF.	IIa		
Техники и технологии			
Пълна електрическа изолация на пулмоналните вени се препоръчва по време на всички катетърни аблационни процедури при AF.	I	Катетърната аблация трябва да има за цел изолиране на белодробните вени, като се използва радиочестотна аблация или криотермични балонни катетри.	IIa
Ако пациентът има анамнеза за СТИ-зависимо предсърдно трептене или ако се предизвика типично предсърдно трептене по време на аблация на AF, може да се има предвид създаване на СТИ лезия.	IIb	Трябва да се вземе предвид аблация на типично предсърдно трептене за превенция на повтарящото се предсърдно трептене като част от процедура за аблация на AF, ако е документирано или възниква по време на AF аблация.	IIa
Модификация на начина на живот и други стратегии за подобряване на изхода от аблация			
Загубата на тегло се препоръчва при пациенти със затлъстяване с AF, особено тези, при които се прави оценка за провеждане на аблация на AF.	I	При пациенти със затлъстяване с AF, трябва да се има предвид загуба на тегло, заедно с коригиране на други рискови фактори, за да бъде намалена тежестта на AF и симптомите.	IIa
Препоръки за подход към риска от инсулт около кардиоверсия			
При пациенти с AF, подложени на кардиоверсия, се препоръчват NOACs с най-малко подобна ефикасност и безопасност, като варфарин.	I	Антикоагулация с хепарин или NOAC трябва да започне възможно най-скоро преди всяка кардиоверсия на AF или предсърдно трептене.	IIa
Препоръки за подход към риска от инсулт около катетърна аблация			
След катетърна аблация на AF се препоръчва: • Системна антикоагулация с варфарин или NOAC, продължаваща най-малко 2 месеца след аблация, и • Дългосрочно продължаване на системната антикоагулация над 2-та месеца след аблация, основано на профила на риска от инсулт на пациента, а не на очевидния успех или неуспех на аблационната процедура.	I	Всички пациенти трябва да получават перорална антикоагулация най-малко 8 седмици след катетърна аблация.	IIa
Препоръки за дългосрочни антиаритмични лекарства			
Амиодарон се препоръчва за дългосрочен контрол на ритъма при всички пациенти с AF, включително тези с HFrEF. Въпреки това, поради неговата екстракардиална токсичност, трябва да се имат предвид първо всички други AAD, когато това е възможно.	I	Амиодаронът е по-ефективен за превенция на рецидиви на AF в сравнение с други AAD, но екстракардиалните токсични ефекти са чести и нарастват с времето. Поради тази причина, първо трябва да се имат предвид други AAD.	IIa
Препоръки за намеси върху начина на живот и подход към рисковите фактори и придружаващите заболявания при пациенти с AF			
Препоръчва се внимание към добър контрол на BP при пациенти с AF с хипертония, за да се намалят рецидивите на AF и риск от инсулт и хеморагия.	I	Трябва да се има предвид контрол на BP при антикоагулирани пациенти с хипертония, за да се намали хеморагичния риск	IIa
Трябва да се има предвид физическата активност, за да се предотврати появата или повторната поява на AF, с изключение на упражнението с прекомерна издръжливост, които могат да насърчат AF.	IIa	Препоръчва се умерена редовна физическа активност за предотвратяване на AF, докато спортистите трябва да бъдат съветвани, че продължителното интензивно спортно участие може да насърчи AF	I
Би могло да се има предвид оптимално управление на OSA, за да се намали честотата на AF, прогресията на AF, рецидивите на AF и симптомите.	IIb	Лечението с OSA трябва да бъде оптимизирано за намаляване на рецидивите на AF и подобряване на резултатите от лечението на AF.	IIa
Препоръки за превенция на инсулт при пациенти с AF след ICH			
При пациенти с AF с висок риск от исхемичен инсулт (повторно) започване на OAC, с предпочитание към NOACs над VKAs при пациенти, отговарящи на NOAC-изискванията, трябва да се има предвид заедно с консултация с невролог/специалист по инсулт след: • Свързана с травма ICH • Остър спонтанен ICH (който включва субдурален, субарахноидален или интрацеребрален кръвоизлив), след внимателно вземане предвид на рисковете и ползите.	IIa	След ICH пероралната антикоагулация при пациенти с AF може да бъде възобновена след 4-8 седмици, при условие че причината за хеморагията или съответният рисков фактор са били лекувани или контролирани.	IIb

Продължава

Продължение

Препоръки за следоперативно AF

Дългосрочна ОАС терапия за предотвратяване на тромбоемболични събития може да се обмисли при пациенти с риск от инсулт със следоперативно AF след сърдечна хирургия, като се има предвид очакваната нетна клинична полза от ОАС терапия и информирани предпочитания на пациентите.

IIb

Дългосрочна антикоагулация трябва да се има предвид при пациенти с AF след сърдечна операция с риск от инсулт, като се има предвид индивидуален инсулт и хеморагичен риск.

IIa

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; CTI = кавотрикуспидален истмус; HFGrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICH = интракраниална хеморагия; INR = международно нормализирано отношение; LV = левокамерен/а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; NOAC = не-вита-мин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорален антикоагулант или перорална антикоагулация; PVI = изолация на пулмонални вени; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

3. Дефиниция и диагноза на предсърдното мъждене

3.1. Дефиниция

Таблица 3: Дефиниция на предсърдното мъждене

Дефиниция	
AF	Надкамерна тахикардия с некоординирано предсърдно електрическо активиране и съответно неефективна предсърдна контракция. <i>Електрокардиографските характеристики на AF включват:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Неправилно неправилни R-R интервали (когато атриовентрикуларната проводимост не е нарушена), • Липса на ясни повтарящи се P вълни и • Неравномерни предсърдни активации.
Сега използвани термини	
Клинично AF	<i>Симптоматично или асимптоматично AF, което е документирано с повърхностна ECG.</i> Минималната продължителност на ECG записа на AF, необходим за установяване на диагнозата клинично AF, е най-малко 30 секунди или цяла 12-канална ECG.1,2
AHRE, субклинично AF	Отнася се за лица без симптоми, приписващи се на AF, при които преди това HE е откривано клинично AF (т.е. няма повърхостен ECG запис на AF), вижте също раздел 3.3. AHRE – събития, отговарящи на програмирани или определени критерии за AHRE, които се откриват от CIED с предсърден електрод, позволяващо автоматизирано непрекъснато мониториране на предсърдния ритъм и съхранение на записите. Записаните от CIED AHRE трябва да бъдат визуално инспектирани, защото някои AHRE могат да бъдат електрически артефакти/фалшиво положителни. Субклиничното AF включва AHRE, за които е потвърдено, че са AF, AFL или AT, или епизоди на AT или AF, открити от имплантируем сърдечен монитор или преносим монитор и потвърдени чрез визуално прегледани интракардиални електрограми или записан ECG ритъм.

Програмираният от устройството честотен критерий за AHRE е ≥ 175 bpm, докато няма специфично честотно ограничение за субклинично AF. Критерият за продължителността на AHRE обикновено е нагласен на ≥ 5 минути (главно за намаляване на включването на артефакти), докато в проучвания за връзката на субклиничното AF с тромбоемболия се съобщава за широк диапазон на продължителност на субклиничното AF (от 10–20 секунди до >24 часа). Отчетената продължителност се отнася или за най-дългия единичен епизод, или, по-често, за общата продължителност на AHRE/субклиничното AF през посочения период на наблюдение.

Макар и да не са напълно идентични, термините AHRE и субклинично AF често се използват взаимозаменяемо (в този документ обединеният термин AHRE/субклинично AF ще бъде използван за практичесност).^{3–5} Докато голяма част от висококачествените доказателства от RCTs, информиращи за подхода при пациенти с AF, се отнасят изключително за „клинично“ AF (т.е. ECG документирането на AF е било задължителен критерий за включване в тези RCTs), данни за оптималното поведение при AHRE и субклинично AF липсват. По тази причина, AF понастоящем се описва или като „клинично“ или като „AHRE/субклинично“, докато станат налични резултатите от няколко текущи RCTs, които се очаква да дадат информация за подхода при AHRE и „субклинично“ AF.

AHRE = предсърден високочестотен епизод; AF = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма; AFL = предсърдно трептене; AT = предсърдна тахикардия; bpm = удара в минута; CIED = сърдечно имплантируемо електронно устройство; ECG = електрокардиограма; RCT = рандомизирано контролирано проучване.

3.2. Диагностични критерии за предсърдно мъждене

Диагнозата на AF изисква документиране на ритъма с електрокардиограма (ECG), показваща AF. По споразумение, епизод с продължителност поне 30 s е диагностичен за клинично AF.⁶

3.3. Диагноза на предсърдни високочестотни епизоди/ субклинично предсърдно мъждене

Различни имплантирани устройства и преносими монитори позволяват откриване на високочестотни предсърдни епизоди (AHRE)/су-

Препоръки за диагностика на AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
<p>Необходимо е документиране на ECG за поставяне на диагнозата AF.</p> <ul style="list-style-type: none"> Стандартен ECG запис с 12 отвеждания или едноканален ECG запис на ≥ 30 s, показващ сърдечен ритъм без никакви повтарящи се P вълни и с неправилни RR интервали (когато предсърдно-камерната проводимост не е нарушена), е диагностичен за клинично AF.6 	I	B

AF = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

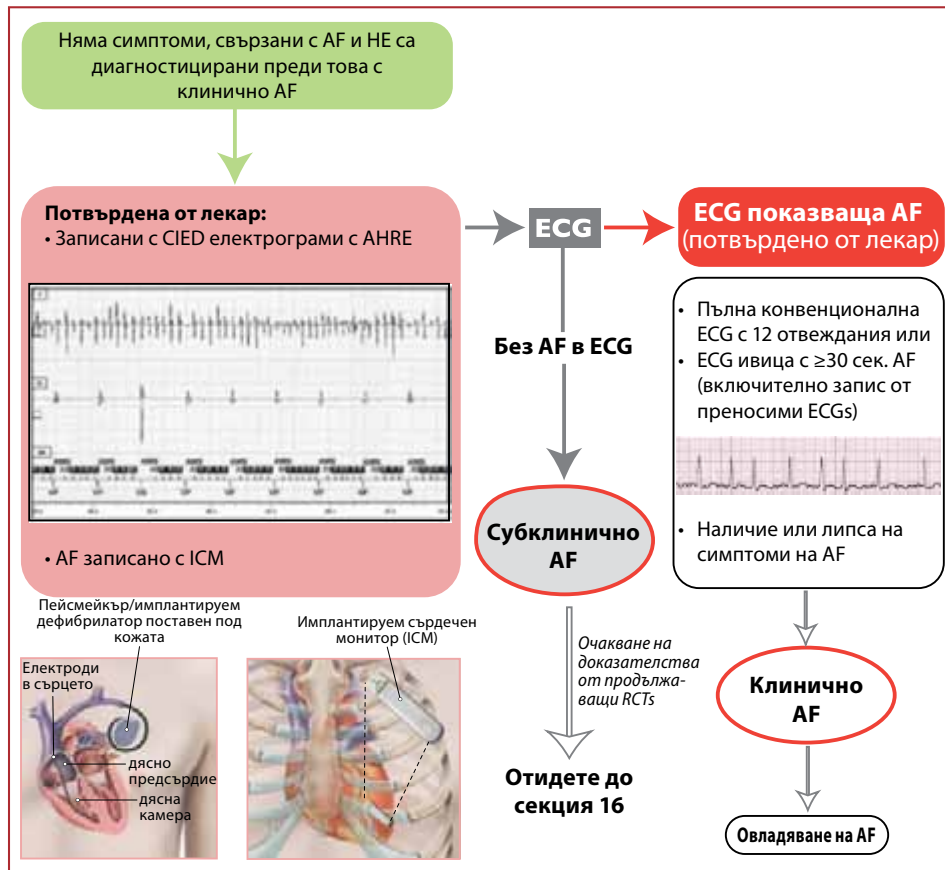
бклинично AF (Фигура 1).³ Поради кратко мониториране, откриването на AHRE/субклинично AF чрез външна ECG е по-малко вероятно.⁷

Когато AHRE/субклинично AF се долови от устройство/преносимо средство, се препоръчва проверка на съхранените електрограми/ECG ритъмни записи, за да се изключат артефакти или други причини за погрешно откриване.^{8,9}

4. Епидемиология

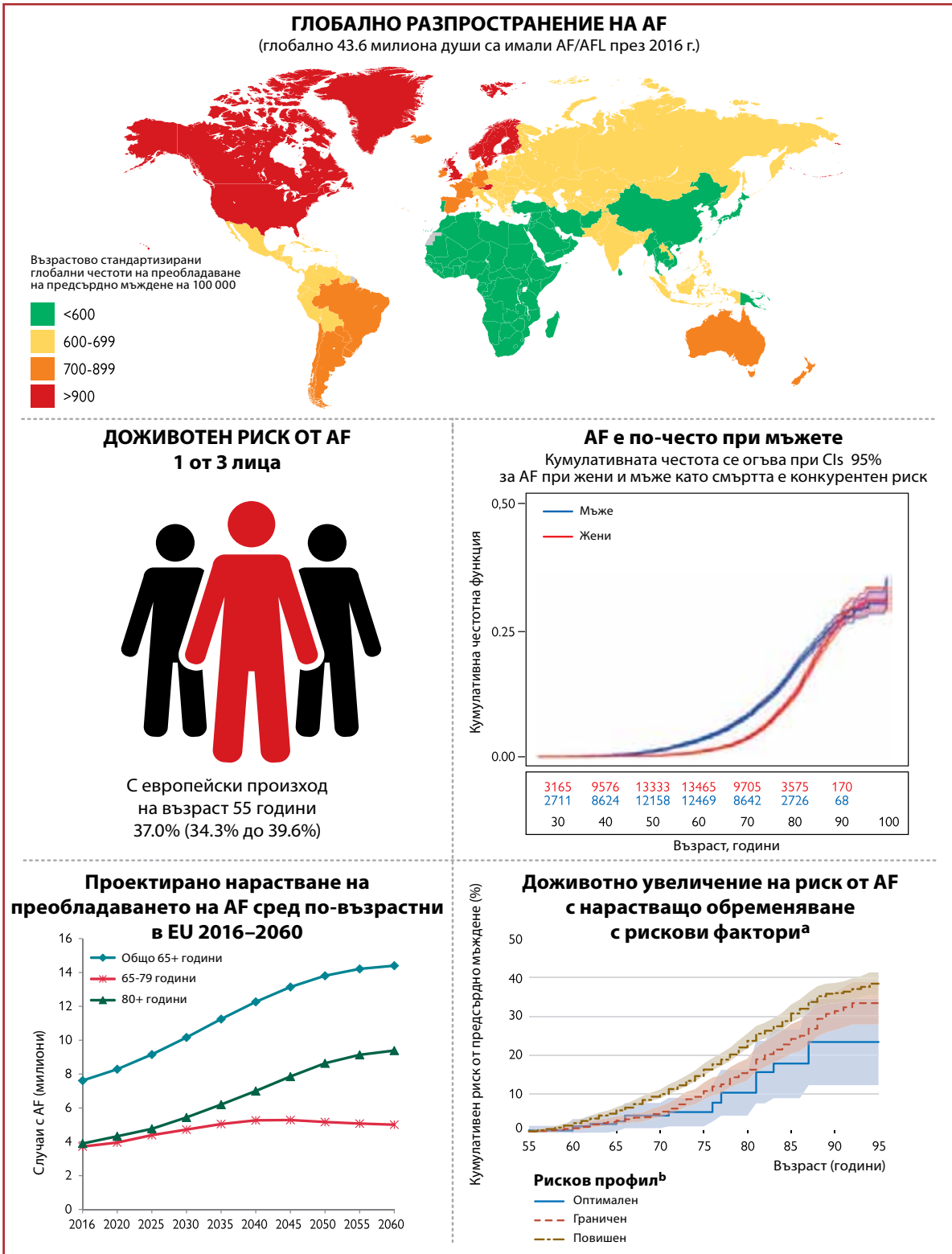
В световен мащаб, AF е най-честата продължителна сърдечна аритмия при възрастни¹⁰ (Фигура 2, горен панел). AF се свързва със значителна заболеваемост и смъртност, като по този начин предвещава значително обременяване на пациентите, общественото здраве и здравната икономика (Фигура 2, долния панел) (Допълнителен раздел 1).

Понастоящем, изчисленото преобладаване на AF при възрастни е между 2% и 4%,¹⁰ и се очаква 2,3-кратно нарастване^{11,12,13} поради удължената продължителност на живота сред общата популация и засилващото се търсене на не-диагностицирано AF.¹⁵ Увеличаването на възрастта е важен рисков фактор за AF, но нарастващото обременяване с други съпътстващи заболявания, включително хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност (HF), коронарна артериална болест (CAD), хронично бъбречно заболяване (CKD),²¹ затлъстяване и обструктивна сънна апнея (OSA) също е важно;^{22–26} модифицируемите рискови фактори имат силен принос за развитието и прогресията



Фигура 1: Диагностика на AHRE/субклинично AF.

OCIEDs с предсърден електрод могат да мониторираят предсърдния ритъм и да съхраняват записите. ICMs нямат интракардиални отвеждания, но непрекъснато мониторираят сърдечната електрическа активност, като записват и анализират едноканална биполярна повърхностна ECG на базата на специфичен алгоритъм. Ляво долно изображение: пейсмейкър с деснопредсърден електрод и камерен електрод в деснокамерния връх. В допълнение към пейсиране на всяко място, тези отвеждания могат да доловят активност в съответната сърдечна кухина. Устройството може също така да открива предварително програмирани събития, като AHRE. Дясно долно изображение: подкожен ICM: тези устройства нямат интракардиални отвеждания и по същество записват единична, биполярна, повърхностна ECG, с вградени алгоритми за откриване на AHRE или AF. AF = предсърдно мъждене; AHRE = предсърден високочестотен епизод; CIED = сърдечно имплантируемо електронно устройство; ECG = електрокардиограма; ICM = имплантируем сърдечен монитор; RCT = рандомизирано клинично изпитване.



Фигура 2: Епидемиология на AF: преобладаване (по-горен панел)^{10–20}; и доживотен риск и проектирано покачване в честотата и превалирането (по-долен панел).^{21–34}

AF = предсърдно мъждане; AFL = предсърдно трептене; BP = кръвно налягане; CI = доверителен интервал; EU = Европейски съюз.

^a Пушене, консумация на алкохол, индекс на телесна маса, BP, захарен диабет (тип 1 или 2) и анамнеза за миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност.

^b Профил на риска: оптимален - всички рискови фактори са отрицателни или в рамките на нормата; граничен - без повишени рискови фактори, но >1 граничен рисков фактор; повишен - >1 повишен рисков фактор.



Фигура 3: Обобщение на рисковите фактори за инцидентно AF^{10,22,33,35-72} (Допълнителна Таблица 1 за пълен списък). AF = предсърдно мъждене; COPD= хронична обструктивна коронарна болест.

на AF^{27,28} (Фигура 3). Преизчислените за възрастта честота, преобладаване и доживотен риск от AF, са по-ниски при жените спрямо мъжете и в не-кавказки спрямо кавказки кохорти.^{10,14-20} Предишна оценка на риска от AF през целия живот на 1 от 4 лица^{29,30} наскоро беше ревизиран на 1 от 3 лица от европейски произход при индексна възраст 55 години.^{31,32} Доживотният риск от AF зависи от възраст, генетични и (суб)клинични фактори.^{10,33,34} Наблюдаваното въздействие на тежестта на клиничния рисков фактор/множествената коморбидност върху риска от AF (Фигура 3, по-долен панел³¹) предполага, че ранната намеса и контролът на модифицируемите рискови фактор могат да намалят инцидентното AF.

4.1. Предсказване на инцидентно предсърдно мъждене

Идентифицирането на лица с по-висок риск от развитие на AF в общността би могло да улесни насочването на превантивни интервенции и скринингови програми за ранно откриване на AF, например във високорискови подгрупи като пациенти след инсулт.⁷³ Предложени са различни оценки за предсказване за новопоявило се AF (Допълнителна таблица 2), но никоя не е широко използван в клиничната практика.

4.2. Патопфизиология на предсърдното мъждене

Сложното взаимодействие между тригери, поддържащи фактори и развитие на субстрата, което в крайна сметка води до поява на AF, е показано на Допълнителна фигура 1.

5. Клинични признаци на предсърдно мъждене

Клиничното представяне на AF и свързаните с AF клинични изходи са показани във Фигура 4 (вж. също Допълнителен раздел 2 и Допълнително каре 1).

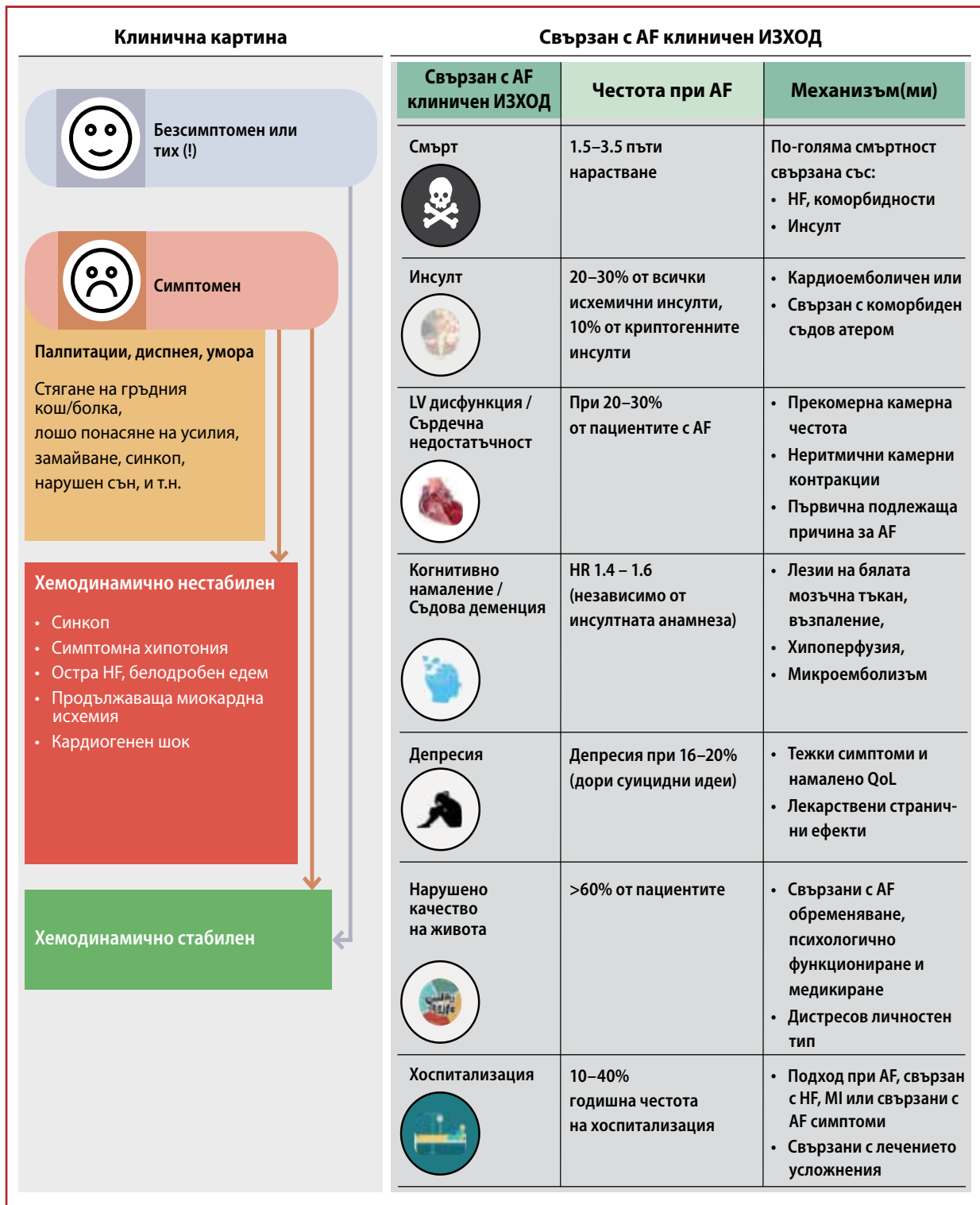
6. Подвидове предсърдно мъждене, обременяване и прогресия

6.1. Класификация на предсърдното мъждене

Предложени са различни класификации на AF, но традиционно се различават пет типа AF, въз основа на представяне, продължителност и спонтанно прекратяване на епизодите на AF (Таблица 4).¹⁴³

При пациенти, които изпитват както пароксизмални, така и персистиращи епизоди на AF, за класификация трябва да се използва по-често срещаният тип. Въпреки това, клинично определените модели на AF не отговарят добре на тежестта на AF, измерена чрез дългосрочно ECG мониториране.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Други класификации на AF отразяват наличието на симптоми (при пациенти без симптоми AF се диагностицира със случайна 12-канална ECG или ритъмен запис) или подлежащата причина за AF (напр. следоперативно AF, вижте точка 11.19). Класифицирането на AF по подлежащи задвижващи фактори би могло да насочи подхода, но липсват доказателства в подкрепа на клиничната употреба на такава класи-



Фигура 4: Клинично представяне на AF и свързани с AF клинични изходи.^{10,31,74–140}

AF = предсърдно мъждене; HF = сърдечна недостатъчност; HR = рисков коефициент; LV = левокамерен/а/о/и; MI = миокарден инфаркт; QoL = качество на живот.

Пациенти с AF могат да имат различни симптоми,^{92,108,109,128,131} но 50–87% са първоначално безсимптомни,^{75,82,88,111,117,120,125,127} с възможно по-малко благоприятна прогноза.^{79,82,87,88,117,119,127,134,139} Началните симптоми на AF са по-слабо проучени,^{92,105,108,109,127} могат да се променят с лечението¹¹⁹ или рецидивите на AF са често безсимптомни.¹¹³

Фигура 4: Продължение

Инсулт/систоличен емболизъм: годишният свързан с AF риск от инсулт при пациенти с AF зависи от коморбидности.^{78,84,85,91,106,112} Кардиоемболичните инсулти свързани с AF са обикновено тежки, високо рецидивиращи, често фатални, или с постоянна инвалидност.^{10,83,115} В регистър на базата на популация, пациентите с ново-възникнало AF са имали и повишена честота на системен емболизъм.⁸⁹

Левокамерна (LV) дисфункция и HF: множество свързани с AF механизми/миокардни промени могат да доведат до LV дисфункция и HF,^{102,138} водещи до високо превалиране и честота на HF сред пациенти с AF. Споделяйки общи рискови фактори, AF и HF често съществува едновременно и могат да се предизвикват/обострят помежду си, което води до сигнификантно по-голяма смъртност, отколкото всяко състояние поотделно.¹⁴⁰

Хоспитализация: приблизително 30% от пациентите с AF имат най-малко един, а 10% имат ≥ 2 хоспитализации годишно,^{99,110,129} като са с два пъти по-голяма вероятност да бъдат хоспитализирани, като съответстващи по възраст и пол лица без AF (съответно 37.5% спрямо 17.5%).⁹⁸ В национална кохорта AF е била основна причина за прием при 14% от хоспитализираните пациенти, но тяхната болнична смъртността е била $< 1\%$.¹⁰¹ Най-честите причини за хоспитализация на пациенти с AF са били сърдечно-съдови нарушения (49%), не-сърдечно-съдови причини (43%) и хеморагия (8%).¹²⁹

Качество на живота (QoL) и функционален статус: $> 60\%$ от пациентите с AF имат сигнификантно нарушено QoL/поносимост към жени,^{81,88,136} но само 17% имат инвалидизиращи симптоми.⁸⁸ QoL е сигнификантно по-ниско при жени,^{81,107,114,124} млади хора и тези с коморбидности.¹¹⁸ Товарът на AF100 може също да засегне QoL, но само психологическото функциониране постоянно е предсказвало симптомите и QoL.¹³⁶ Пациенти с AF са развивали по-често тревожни разстройства,¹²⁶ имали са по-висока обремененост с депресивни синдроми,¹²³ и по-лошо QoL с Личностен дистрес тип (Тип D).¹⁰³ Ключовите симптоми и водачите на QoL са важни за идентифициране на оптималното лечение на AF. Важно е да бъде потвърдено, че симптомите са свързани с AF или ако те липсват, да бъде изключена подсъзнателна адаптация към живота със субоптимален физически капацитет чрез питане за задух или умора при натоварване и запис на възможни подобрения след кардиоверсия.

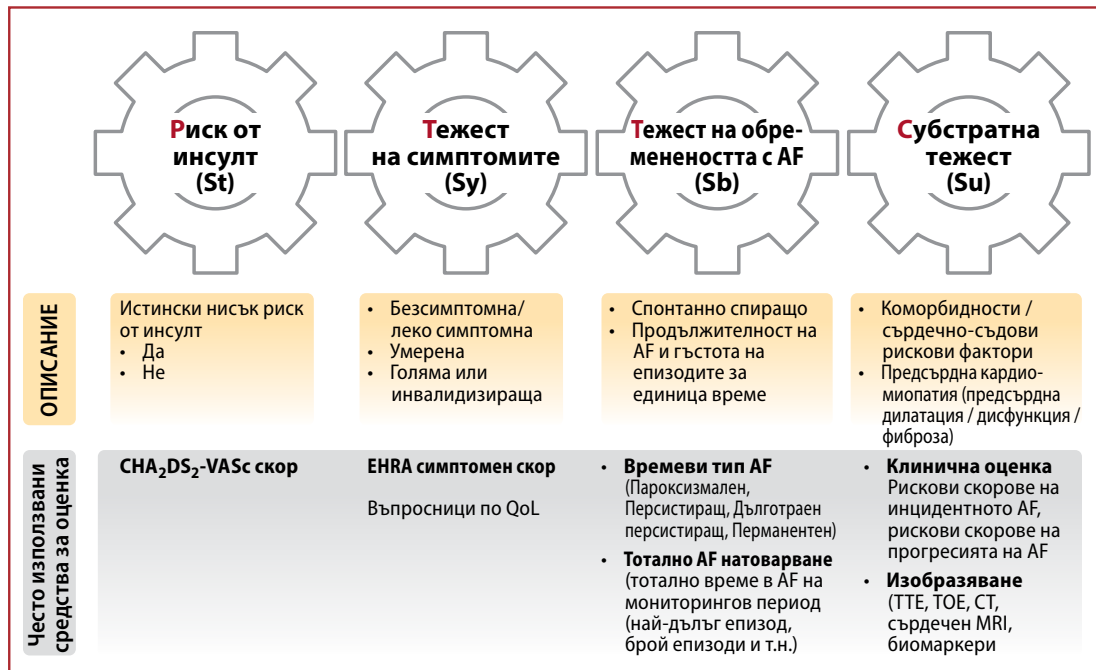
Когнитивно нарушение/деменция: AF може да доведе до когнитивно нарушение, вариращо от лека дисфункция до деменция^{97,104,141} чрез клинично очевиден или тих инсулт, или недостатъчно разбираеми инсулт-независими пътища.^{94,96,97,122} Магнитно резонансни изобразителни (MRI) проучвания са показали, че AF е свързано с по-голямо от двукратно нарастване на вероятността за наличие на тиха церебрална исхемия.^{90,121,142} Скорошен експертен консенсус прави писмено обобщение на наличните данни.⁸⁶

Смъртност: AF е независимо свързано с двойно увеличен риск от смъртност по всички причини при жените и 1,5-кратно увеличение при мъжете,^{77,80,130,137} с общо 3,5-кратно увеличение на смъртността.³¹ Докато механистичното обяснение на тази асоциация е многостранно, свързаните съпътстващи заболявания играят важна роля.⁹⁵ В скорошно проучване, най-честите причини за смърт сред пациенти с AF са били HF (14.5%), малигненост (23.1%), и инфекция/сепсис (17.3%), докато свързаната с инсулт смъртност е била само 6.5%.⁷⁶ Тези и други скорошни данни сочат, че в допълнение към антикоагулация и лечение на HF, коморбидните състояния се нуждаят от активно лечение в опит за намаляване на свързаната с AF смъртност.^{77,93,116,133}

Таблица 4: Класификация на AF

Тип AF	Дефиниция
Ново-диагностицирано	AF, което не е диагностицирано преди това, независимо от продължителността му или наличието/тежестта на симптомите, свързани с AF.
Пароксизмално	AF, което спира спонтанно или с намеса в рамките на 7 дни от началото.
Персистиращо	AF, което продължава повече от 7 дни, включително епизоди, прекратени с кардиоверсия (лекарства или електрическа кардиоверсия) след ≥ 7 дни.
Дълготрайно персистиращо	Непрекъснато AF с продължителност > 12 месеца, когато е решено да се приеме стратегия за контрол на ритъма.
Перманентно	AF, което се приема от пациента и лекаря и няма да се предприемат по-нататъшни опити за възстановяване/поддържане на синусов ритъм. Постоянното AF представлява по-скоро терапевтично отношение на пациента и лекаря, а не присъщ патофизиологичен атрибут на AF и терминът не трябва да се използва в контекста на стратегия за контрол на ритъма с антиаритмична лекарствена терапия или аблация на AF. Ако бъде приета стратегия за контрол на ритъма, аритмията ще бъде преквалифицирана като „дълготрайно персистиращо AF“.
Терминология, която трябва да бъде изоставена	
Самотно AF	Историческо описание. Увеличаването на знанията за патофизиологията на AF показва, че при всеки пациент има причина. Следователно, този термин е потенциално объркващ и трябва да бъде изоставен. ¹⁴⁷
Клапно/неклапно AF	Разграничава пациентите с умерена/тежка митрална стеноза и тези с механична/ протезна/ сърдечна/и клапа/и от други пациенти с AF, но може да е объркващо ¹⁴⁸ и не трябва да се използва.
Хронично AF	Има вариращи дефиниции и не трябва да се използва за описване на популации от пациенти с AF.

AF = предсърдно мъждене.



Фигура 5: 4S-AF схема като пример за структурирана характеристика на AF.¹⁵¹

AF = предсърдно мъждене; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); CT = компютърна томография; EHRA = European Heart Rhythm Association, Европейска асоциация за сърдечен ритъм; LA = ляво предсърдие; MRI = магнитно резонансно изобразяване; QoL = качество на живота; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTE = трансторакална ехокардиография.

фикация (*Допълнителна Таблица 3*). Термините, които вече не трябва да се използват за описание на AF, са изброени в *Таблица 4*.

Препоръките за подход към AF не се основават на времевите модели на AF, с изключение на възстановяването на синусовия ритъм.^{143,149,150} Много малко вероятно е да бъде предложена проста, но всеобхватна класификация на AF, предвид множеството фактори, важни за подхода, напредъка в AF мониторинг, множеството средства за оценка на риска, еволюиращите лечения и сложността на самото AF. Въсъщност, наскоро беше предложена промяна на парадигмата от класификация към структурирана характеристика на AF, насочена към специфични области с лечение и прогностични последици.¹⁵¹ Подобна схема би рационализирила оценката на пациентите с AF на всяко ниво на здравеопазване, улеснявайки по този начин комуникацията между лекарите, вземането на решения за лечение и оптималния подход към пациенти с AF и трябва да се превърне в стандарт в клиничната практика при докладване на случай на AF.

Предложената схема 4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity, Риск от инсулт, Тежест на симптомите, Тежест на обременяването с AF, Тежест на субстрата) включва четири области, свързани с AF (*Фигура 5*).¹⁵¹ Използваните в момента инструменти за оценка/класификации, отнасящи се до конкретни области (напр. рискови скорове за инсулт, симптомни скорове, клинични фактори, образни методи и др.) могат лесно да бъдат вградени, но 4S-AF има голям потенциал за бъдещи усъвършенствания, ръководени от напредъка в технологията, а най-подходящите описания на областите на AF ще бъдат тепърва определени. Като се имат

Препоръки за структурирана характеристика на AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Структурирана характеристика на AF, която включва клинична оценка на риска от инсулт, симптоматичен статус, обремененост с AF и оценка на субстрата, трябва да се вземе предвид при всички пациенти с AF, за рационализиране на оценката на пациентите с AF при различни нива на здравеопазване, информирано вземане на решение за лечение и улесняване на оптималния подход при пациенти с AF. ¹⁵¹	IIa	C

AF = предсърдно мъждене.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

предвид описанията на AF, включени в схемата 4S-AF, структурираната характеристика на пациентите с AF с използване на 4S-AF би могла също може да предостави прогностична информация, но клиничната полезност и прогностичната стойност на схемата 4S-AF се нуждае от обширно потвърждение в различни кохорти на AF и клинични условия.

6.2. Дефиниция и оценка на обременяването с предсърдно мъждене

Терминът “обременяване” се отнася за различни аспекти на AF (напр. епидемиологични, икономически).¹⁴⁴ По отно-

шение на непрекъснатото наблюдение, основаващо се на устройства, в момента "AF време" се определя като общото време, прекарано в АНРЕ/субклинично AF през определен период на мониториране (например 1 ден). Както времето в AF, така и периодът на мониториране трябва да се отчитат при съобщаване на тежестта на AF (повечето проучвания съобщават за максималното време, прекарано в AF, за период от 24 часа), но все още предстои да бъдат определени оптимални мерки.¹⁵² Терминът "AF обременяване" се различава от "тежест на AF", като последната се отнася за последиците от AF.

Клиничното AF обременяване се определя рутинно от времевия модел на AF¹⁴⁶ (Таблица 4) и интермитентното мониториране на ECG,¹⁵³ като и двата не съответстват добре на дългосрочното мониториране на ECG. Връзката на клиничното обременяване с AF с конкретен клиничен изход не е добре характеризирана,¹⁵⁴ но може да бъде свързана с по-висок риск от инцидентна HF¹⁵⁵ и смъртност по всякакви причини,¹⁵⁶ докато връзката с качеството на живот (QoL) е сложна и данните за когнитивното увреждане/деменция липсват.⁸⁶ Неотдавнашните данни от рандомизирано контролирано проучване (RCT) последователно показват значително по-нисък остатъчен тромбоемболичен риск сред антикоагулираните пациенти с пароксизмално спрямо персистиращо AF,¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ докато по-ранни данни, базирани на проучвания¹⁶⁰ и наблюдения,^{161,162} са противоречиви. Сред не-антикоагулираните пациенти рискът от инсулт е бил по-нисък при пароксизмално от непароксизмално AF,¹⁵⁶ а по-голямото общо обременяване с AF (но не най-дългият епизод на AF) е независимо свързано с по-висок процент на тромбоемболични събития.¹⁶³ Клиничното обременяване с AF може да повлияе на отговора на терапията за контрол на ритъма.^{164,165} Наличието на >6 h AF седмично (особено когато прогресира до >24 h седмично) е било свързано с повишена смъртност, особено при жени.¹⁶⁶

Наличните доказателства за връзката на обременяването с AF и свързания с AF клиничен изход не са достатъчни за ръководене на лечението и не трябва да бъдат основен фактор в лечебните решения. Цялостният подход към модифицируемите сърдечно-съдови рискови фактори/коморбидности намалява обременяването с AF (точка 10.3).

6.3. Прогресия на предсърдното мъждене

Преходът от пароксизмално към непароксизмално AF (или от субклинично до клинично AF)^{154,167-169} често се характеризира с напредващо структурно предсърдно ремоделиране или влошаване на предсърдната кардиомиопатия.^{170,171}

Оценката на прогресията на AF зависи от продължителността на мониторинга на ритъма и подлежащия субстрат.^{172,173} Отчетените годишни темпове на прогресия на пароксизмалното AF варират от <1% до 15% (до 27 - 36% в проучвания с ≥10-годишно проследяване).^{169,174} Рисковите фактори за прогресия на AF включват възраст, HF, хипертония, СКД, хронични белодробни болести, захарен диабет, прекаран инсулт и левопредсърден (LA) размер,¹⁶⁷ докато добавената предсказваща стойност на биомаркерите понастоящем не е добре дефинирана. По-старата възраст е свързана с перманентно AF^{82,117,154} и различни тригери също могат да играят роля, с различни модели на прогресия, произтичащи от тяхното взаимодействие с ремоделирането на

субстрата.¹⁷¹ Прогресията към персистиращо/постоянно AF е свързана с неблагоприятни сърдечно-съдови събития, хоспитализации и смърт,¹⁶⁶ но не е ясно дали прогресията на AF е определящ фактор за неблагоприятна прогноза или по-скоро маркер на подлежащо прогресиращо заболяване/субстрат.^{175,176}

Истинското въздействие на различни терапевтични интервенции при различни етапи на заболяването върху прогресията на AF и свързаните с това резултати са също по-слабо дефинирани.

6.4. Предсърдна кардиомиопатия: определение, класификация, клинични последици и диагностична оценка

Важният напредък в разбирането на механизмите на AF и тромбогенността преразглежда ролята на предсърдната кардиомиопатия (т.е. предсърдни структурни, архитектурни, контрактилни или електрофизиологични промени с потенциално значими клинични прояви).¹⁷⁰

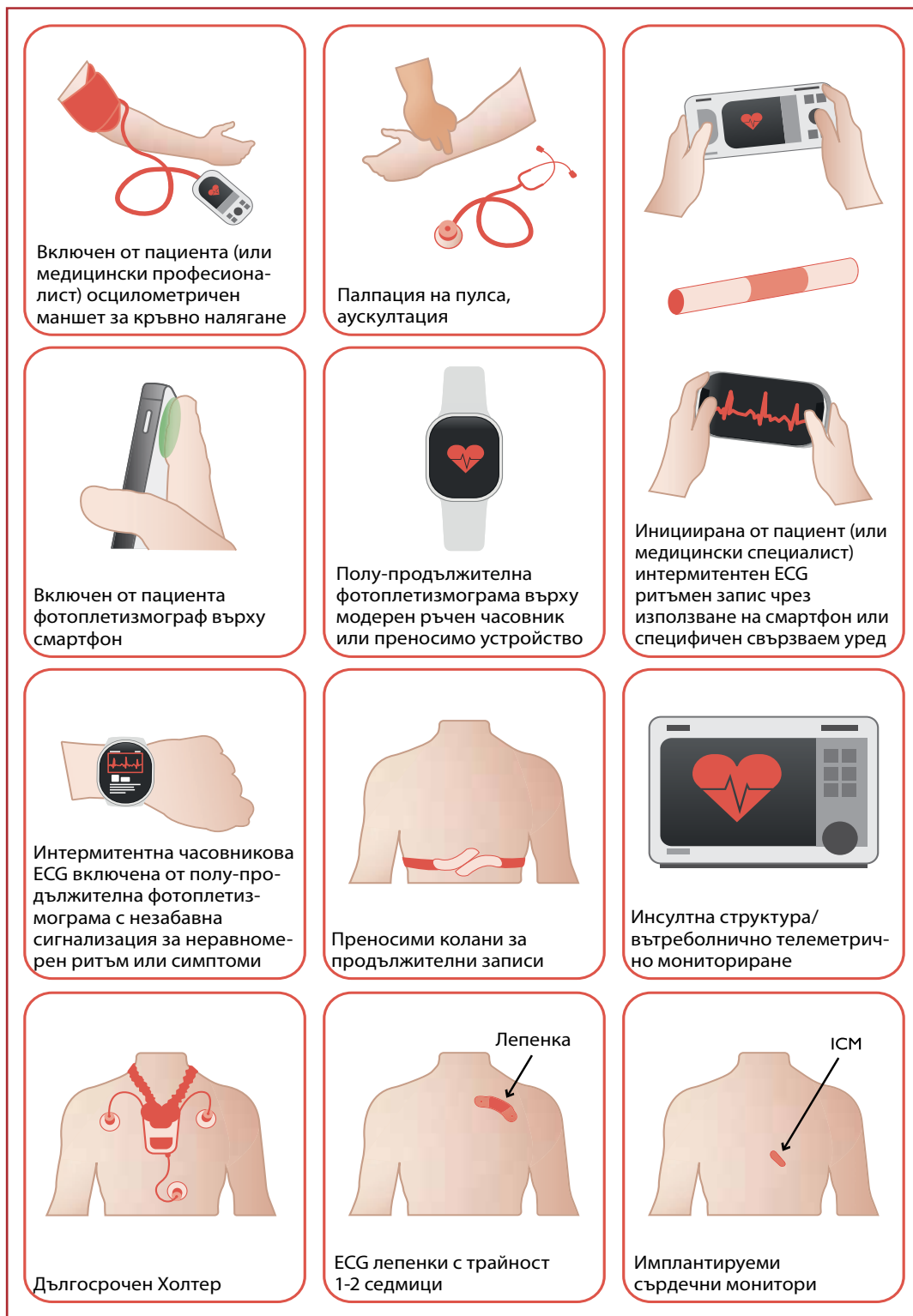
Клиничната класификация на предсърдната кардиомиопатия трябва да се основава на предсърдната структура, морфология, електрическа и механична функция, а диагнозата може да се основава на лесно достъпни параметри (например етиология, протромботично състояние,¹⁷⁷ и абнормен обем/функция на LA).¹⁷⁸ Основните клинични проблеми при AF (т.е. предотвратяване на тромбоемболични усложнения и прогресия на AF) са повлияни от предсърдното ремоделиране; и, което е важно, AF е не само рисков фактор, но и маркер за предсърдна кардиомиопатия, което може да обясни липсата на времева връзка между открития AF и инсулт.¹⁷⁹

Диагностичният алгоритъм за предсърдна кардиомиопатия трябва да следва поетапен подход, като идентифицира рискови фактори за предсърдна кардиомиопатия,¹⁷⁰ предсърдна електрическа и механична дисфункция,¹⁸⁰ и повишен тромботичен риск.¹⁸¹ Необходими са повече данни за определяне на прогностичните и лечебните последици от различните морфо-функционални форми на предсърдна кардиомиопатия.

7. Скрининг за предсърдно мъждене

Множество фактори (т.е. увеличено преобладаване на AF, откриване на неизвестно досега AF при около 10% от всички исхемични инсулти,^{4,182} високо разпространение на безсимптомно AF,¹¹⁷ потенциал за превенция на свързани с AF инсулти чрез подходящо лечение и увеличаване на достъпността на средствата за откриване на AF) са подхранвали международните инициативи за въвеждане на скрининг за AF в клиничната практика.¹⁷²

Безсимптомното клинично AF е свързано независимо с повишен риск от инсулт и смъртност в сравнение със симптоматичното AF.^{82,117,127,183} Данните, получени от проучвания на случайно открито безсимптомно AF, са възможно най-близката степен на риска от инсулт и смърт при лица с AF, открити при скриниране, тъй като отлагането на лечението до разпознаване на естествената история би било неетично. Данните от наблюденията показват, че откритото при скрининг AF



Фигура 6: Системи, използвани за AF скрининг.

Палпация на пулса, автоматизирани монитори за BP, едноканални ECG устройства, PPG устройства, други сензори (използващи сеизмография, акселерометри и жироскопи, и т.н.), използвани в приложения за смартфони, ленти за китка, и часовници. Възможно е интермитентно откриване на AF с модерен ръчен часовник чрез PPG или ECG запис. Модерните ръчни часовници и други „преносими“ средства могат да измерват пасивно пулсовата честота от китката чрез използване на оптичен сензор за PPG и да дават сигнал на потребителя при неритмичност на пулса (на базата на специфичен алгоритъм за откриване на AF с анализиране на пулсовата неритмичност и вариабилност).^{172,173,188-196}

AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; ECG = електрокардиограма; PPG = фотоплетизмография.

Таблица 5: Чувствителност и специфичност на различни инструменти за скрининг на AF, разглеждащи 12-каналната ECG като златен стандарт¹⁷³

	Чувствителност	Специфичност
Снемане на пулса ²⁰³	87 - 97%	70 - 81%
Автоматизирани ВР монитори ²⁰⁴⁻²⁰⁷	93 - 100%	86 - 92%
Едноканална ECG ²⁰⁸⁻²¹¹	94 - 98%	76 - 95%
Смартфон приложения ^{188,189,191,195,212,213}	91.5 - 98.5%	91.4 - 100%
Часовници ^{196,198,213,214}	97 - 99%	83 - 94%

AF = предсърдно мъждене; ВР = кръвно налягане; ECG = електрокардиограма.

СКРИНИНГ ЗА АF

РИСКОВЕ

- Абнормните резултати могат да предизвикат безпокойство
- Погрешна ECG интерпретация може да доведе до свръхдиагноза и свръхлечение
- ECG може да открие други аномалии (истински или фалшиво позитивни), които могат да доведат до инвазивни тестове и лечения, които имат потенциал за сериозна вреда (напр. ангиография / реваскуларизация с кървене, контраст-индуцирана нефропатия и алергични реакции към контраста)

ПОЛЗИ

Превенция на:

- Инсулт/SE използвайки ОАС при пациенти с риск
- Последващо начало на симптоми

Превенция/реверсия на:

- Електрическо/механично предсърдно ремоделиране
- Свързано с AF хемодинамични разстройства
- Индуцирана от предсърдна и камерна тахикардия кардиомиопатия

Превенция/редукция на:

- Свързани с AF морбидност; хоспитализация; смъртност

Редукция на:

- Изходите свързани със състояния /болести асоциирани с AF, които са открити и лекувани като последствие на изследванията предизвикани от откриването на AF

Фигура 7: Потенциални ползи и рискове от скрининг за AF.

AF = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма; ОАС = перорален антикоагулант; SE = системна емболия.

реагира на лечението подобно на AF, открито чрез рутинни грижи,¹⁸³ и по този начин подкрепят скрининга за AF.

Въпреки че AF изпълнява много от критериите за болен скрининг¹⁸⁴ (Допълнителна Фигура 2), данните от RCT за потвърждаване на ползите за здравето от скрининга за AF и информиране за избора на оптимални скринингови програми и стратегии за неговото прилагане са оскъдни.^{185,186} Напредъкът в преносимите технологии вероятно ще даде евтини и практични възможности за откриване на AF и оценка на обременяването с AF в близко бъдеще.

7.1. Инструменти за скрининг

Системите, използвани за скриниране на AF, са показани в Таблица 5 и Фигура 6.^{173,187}

Мобилните здравни технологии се развиват бързо за откриване на AF и други цели (> 100 000 mHealth приложения и ≥400 преносими монитори за активност са достъпни в момента).¹⁹⁷ За тяхната клинична употреба е необходимо повишено внимание, тъй като много от тях не са клинично валидирани. Няколко проучвания оцениха откриването на AF с помощта на интелигентни ръчни часовници,^{198,199} като по този начин се откриха нови перспективи за откриване на AF, насочени към специфични рискови популации. Машинното обучение и изкуственият интелект може да са способни да идентифицират лица с предишни епизоди на AF от запис

на ECG със синусов ритъм,²⁰⁰ което ще бъде голям технологичен пробив в откриването на AF.²⁰⁰

Проучването Apple Heart²⁰¹ включва 419 297 само-регистрирани потребители на приложения за интелигентни часовници (средна възраст 40 години) в Съединените американски щати (САЩ), от които 0,5% са получили известие за нередовен пулс (0,15% от тези на възраст под 40 години, 3,2% сред тези на възраст > 65 години).

Последващо (задействано чрез сигнализация) едноседмично наблюдение със залепващ се ECG монитор е разкрило AF при 34% от наблюдаваните участници. Проучването Huawei Heart²⁰² включва 187 912 лица (средна възраст 35 години, 86,7% мъже), 0,23% от които са получили сигнал за "предполагаемо AF". От ефективно проследените, в 87,0% се е потвърдило, че имат AF, като положителната предсказваща стойност на фото-плетизмографските сигнали е била 91,6% [95% доверителен интервал (CI) 91,5 - 91,8]. От тези с идентифицирано AF, 95,1% са влезли в интегрирана програма за поведение при AF, използвайки мобилно приложение за AF (mAFA).

Когато AF се открива от скринингов инструмент, включително мобилни или преносими устройства, е необходимо ECG в едноканално отвеждане с продължителност ≥30 s или 12-канална ECG, показващи AF, анализирани от лекар с опит в интерпретацията на ECG ритъм, за да се постави окончателна диагноза AF (устройства, способни да записват ECG,

позволяват директен анализ на предоставените от устройството записи). Когато откриването на AF не се основава на ECG запис (напр. с устройства, използващи фото-плетизмография) или в случай на несигурност при интерпретацията на предоставения от устройството ECG запис, трябва да се получи потвърждаваща ECG диагноза, като се използва допълнителен запис на ECG (напр. 12-канална ECG, Холтер мониторинг и др.).

Данните, посочени в Таблица 5, трябва да се тълкуват с повишено внимание, тъй като оценката на чувствителността и специфичността в много проучвания се основава на малки наблюдателни кохорти, със значителен риск от пристрастност, поради подбор на сигнала. Освен това има непрекъснато развитие на алгоритми и технологии, налични в търговските устройства.

Два скорошни мета-анализа съобщават, че скринингът за AF с помощта на ECG няма да открие повече случаи, отколкото скрининг с палпация на пулса.²¹⁵

7.2. Видове скрининг и стратегии

Често използваните типове и стратегии за скрининг на AF^{172,173,216} включват опортюнистичен или систематичен скрининг при лица над определена възраст (обикновено ≥65 години) или с други характеристики, предполагащи повишен риск от инсулт, като се използва периодичен едноточков или повторен 30-секунден ECG запис в продължение на 2 седмици. Подходящата честота на наблюдение с помощта на смартфони или часовници е неопределена. Първичната грижа, аптеките или скринингът в общността по време на специални събития е добра предпоставка за скрининг на AF.^{172,173} Като цяло, не е имало значителна разлика между систематичен спрямо опортюнистичен или в общата практика скрининг спрямо скрининг в общността при мета-анализ, но повторното сърдечно мониториране е било свързано със значително по-добра ефективност в сравнение с единична оценка.²¹⁵ Важно е да се организира структурирано прераждане на скринингови или предполагаеми случаи на AF за по-нататъшна клинична оценка, за да се осигури подходящо поведение.

7.3. Ползи и рискове от скрининг за предсърдно мъждене

Потенциалните предимства и недостатъци на откриване на предварително недиагностицирано AF чрез скрининг са показани във *Фигура 7*.¹⁷³

Скринингът може също така да подчертае случаи на известно, неоптимално управлявано AF.²¹⁷ Интермитентният запис на ECG увеличи четирикратно новооткритото AF.²¹⁷ В контролираното проучване REHEARSE-AF (REmote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor heart monitor to scrEen for Atrial Fibrillation, Далечно Вземане на Проби от Сърдечния Ритъм чрез използване на AliveCor за мониторен скрининг на Предсърдно Мъждене), използващо едноканална ECG система на базата на смартфон/таблет два пъти седмично в продължение на 12 месеца спрямо рутинни грижи, се отчете 3,9-кратно увеличение на откриването на AF при пациенти на възраст ≥65 години.²¹⁸ Важната информация за пациента и организацията на скрининговата програма с бързо изясняване на ECG може да намали тревожността, предизвикана от съмнение за аномалия.

7.4. Рентабилност на скрининга за предсърдно мъждене

По-високите медицински разходи, свързани с AF, оправдават стратегиите за идентифициране и лечение на не-диагностицирано AF.²¹⁹ Опортюнистичният AF скрининг е свързан с по-ниски разходи от системния скрининг.¹⁷³ Подходящият избор на устройство за скрининг и средата са важни,²²⁰ като е изчислен благоприятен профил на ефективност на разходите за скринингови програми, базирани на палпация на пулса, ръчни ECG устройства и смартфони с алгоритми за пулсова фотоплетизмография.¹⁷² Както систематичният, така и опортюнистичният скрининг са по-рентабилни от рутинната практика за пациенти ≥65 години, като опортюнистичният скрининг е по-вероятно да бъде рентабилен от систематичния скрининг на популацията.¹⁴⁹¹

7.5. Скрининг при високорискови популации

7.5.1. По-възрастни

Рискът от AF (често безсимптомно) и инсулт се увеличава с възрастта,^{82,127,221} като по този начин оправдава скрининга за AF при възрастни хора. Опортюнистичният скрининг на AF изглежда рентабилен при възрастни популации (≥65 години)²²² и сред 75 - 76-годишни лица, подложени на двуседмичен периодичен скрининг на ECG.²²³

Препоръки за скрининг за откриване на AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При възможност скрининг за AF чрез снемане на пулса или ECG-ивица на ритъма се препоръчва при пациенти ≥65 годишна възраст. ^{188,211,223,225}	I	B
Препоръчва се редовна проверка на пейсмейкърите и имплантируемите кардиовертер дивертилатори за AHRE. ^{c 224,226}	I	B
При скриниране за AF се препоръчва следното: ^{217,218} <ul style="list-style-type: none"> Лицата подложени на скрининг са информирани за значението и терапевтичните приложения при откриване на AF. Организиране на структурирана платформа за насочване при скрининг-положителни случаи за по-нататъшна клинична оценка, ръководена от лекар, с цел потвърждаване на диагнозата AF и осигуряване на оптимален подход при пациенти с потвърдено AF. Окончателна диагноза AF при скрининг-положителни случаи се приема само след лекарски преглед на едноканален ECG запис на ≥30 с или 12-канална ECG и потвърждение, че показва AF. 	I	B
Би трябвало да се вземе предвид системен ECG скрининг за откриване на AF при лица на възраст ≥75 години, или тези с висок риск за инсулт. ^{212,224,227}	IIa	B

AF = предсърдно мъждене; AHRE = предсърден високочестотен епизод; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Вижте *раздели 3.2 и 3.3* за диагностични критерии за AF и AHRE, и *раздел 16* за подхода при пациенти с AHRE.

Палпацията на пулса и/или краткосрочната ECG сред възрастните хора (≥ 65 години) показва преобладаване на AF от 4,4%, с недиагностицирано преди това AF в 1,4%, което предполага брой, необходим за скрининг, равен на 70.²²⁴ Повторните ръчни записи на ECG в продължение на 2 седмици при неселектирана популация на възраст от 75 - 76 години увеличават откриването на безсимптомно AF до 7,4% при лица с ≥ 2 рискови фактора за инсулт.²²⁵

8. Диагностична оценка при предсърдно мъждене

Срещайки се често при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори/съпътстващи заболявания, AF понякога може да бъде маркер на недиагностицирани състояния. Следователно, всички пациенти с AF ще имат полза от цялостно сърдечно-съдова оценка (Фигура 8).

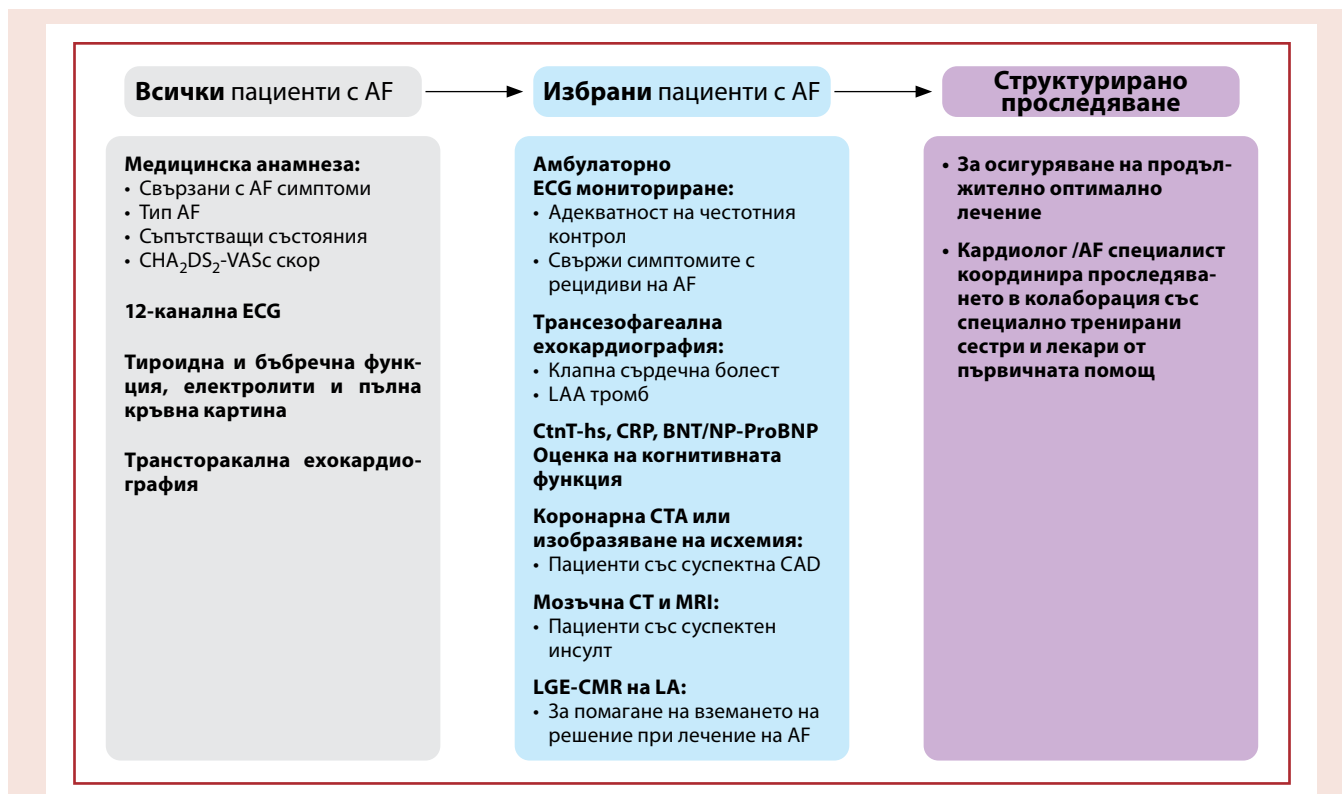
„Стандартният пакет“ за диагностична оценка на пациенти с AF трябва да включва пълна медицинска анамнеза и оценка на съпътстващи състояния, модел на AF, риск от инсулт, свързани с AF симптоми, тромбоемболизъм и LV дисфункция.¹⁴³ 12-канална ECG се препоръчва при всички пациенти с AF с цел установяване на диагнозата AF, оценка на камерната честота по време на AF и проверка за наличие на проводни нарушения, исхемия или признаци на структурно

турно сърдечно заболяване. За насочване на лечението са необходими лабораторни изследвания (функция на щитовидната жлеза и бъбреците, серумни електролити, пълна кръвна картина) и трансторакална ехокардиография (размер и функция на LV, размер на LA, клапна болест, размери и систолна функция на дясното сърце). Въз основа на характеристиките на пациента може да се получи конкретна допълнителна информация. Повечето пациенти с AF се нуждаят от редовно проследяване (първична грижа), за осигуряване на непрекъснато оптимално управление.

8.1. Симптоми и качество на живота

Тъй като симптомите, свързани с AF, могат да варират от липса на такива до инвалидизация, а решенията за лечение за контрол на ритъма (включително катетърна аблация) се влияят от тежестта на симптомите, симптомният статус трябва да се характеризира чрез използване на симптомната скала на Европейската асоциация за сърдечен ритъм (EHRA)²²⁸ (Таблица б) и връзката на симптомите (особено ако са неспецифични, като задух, умора, дискомфорт в гърдите и др.) с AF трябва да бъде изяснена, тъй като симптомите могат да се дължат и на недиагностицирани или неоптимално лекувани съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори или патологични състояния.²²⁹

При избрани пациенти с AF се препоръчва дългосрочно мониториране на ECG за оценка на адекватността на честот-



Фигура 8: Диагностична работа и проследяване при пациенти с AF.

AF = предсърдно мъждене; BNP = B-тип натриуретичен пептид; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65 – 74, Полова категория (женска); CAD = коронарна артериална болест; CRP = C-реактивен протеин; CT = компютърна томография; CTA = компютър томографска ангиография; cTnT-hs = високо-чувствителен сърдечен протеин T; ECG = електрокардиограма; LAA = левопредсърден придатък; LGE-CMR = късен усилен с гадолиниев контраст сърдечен магнитен резонанс; MRI = магнитно резонансно изобразяване; NT-ProBNP = N-терминален (NT)-прохормон B-тип натриуретичен пептид.

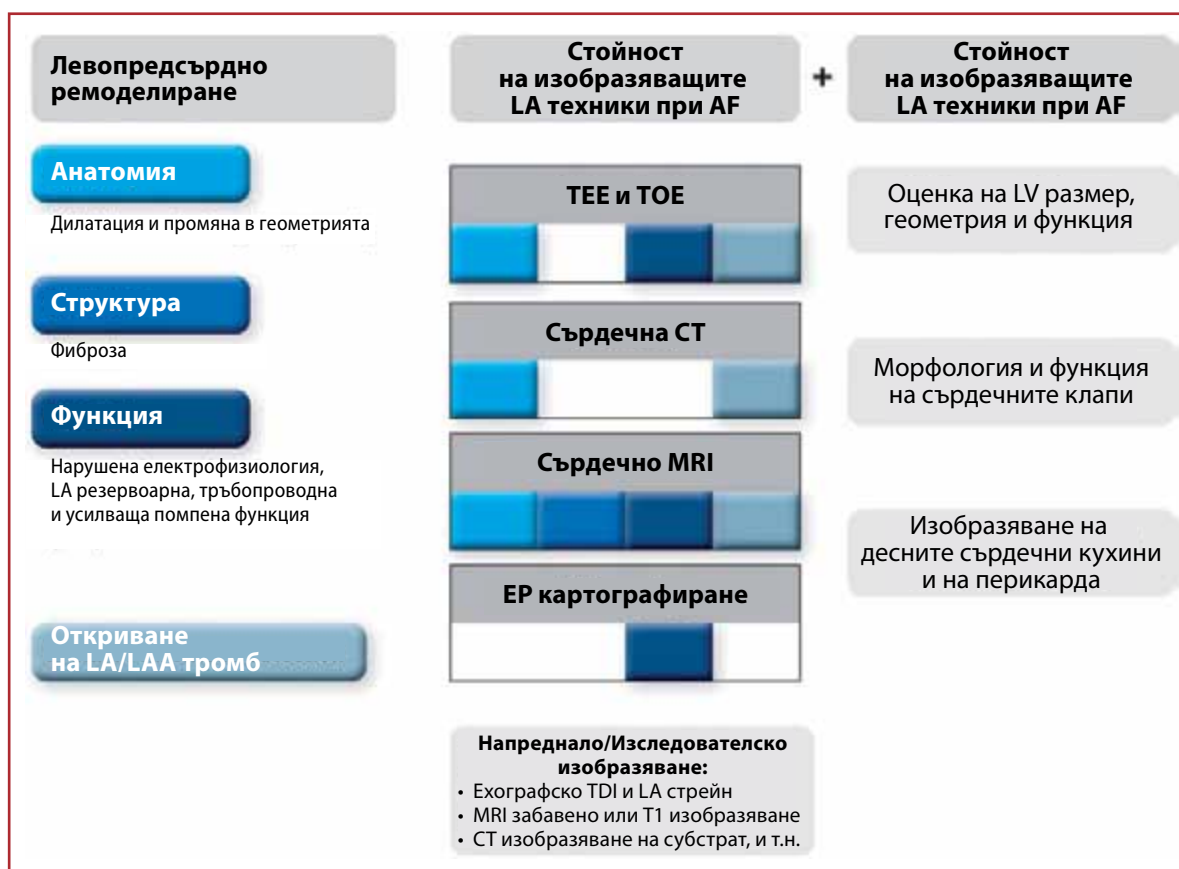
Таблица 6: Симптомна скала на EHRA

Скор	Симптоми	Описание
1	Няма	AF не предизвиква симптоми
2a	Леки	Нормална дневна активност, незасегната от симптоми свързани с AF
2b	Умерени	Нормална дневна активност, незасегната от симптоми свързани с AF, но пациентът е обезпокоен от симптоми
3	Тежки	Нормална дневна активност, засегната от симптоми свързани с AF
4	Инвалидизиращи	Нормалната дневна активност е прекратена

Шест симптома, включително сърцебиене, умора, световъртеж, диспнея, болка в гърдите и тревожност по време на AF, се оценяват по отношение на това как влияе върху ежедневната активност на пациента, вариращи от никакви до честота на симптомите или тежест, което води до прекратяване на ежедневните дейности.

За измерване на ефектите от лечението, въпросниците за качеството на живота и симптомите трябва да бъдат чувствителни към промените в тежестта на AF. Скалата на симптомите на EHRA е лекарски инструмент за количествено определяне на симптомите, свързани с AF, който се използва за насочване на решенията за лечение на AF, управлявани от симптоми,²²⁸ и е свързан с неблагоприятни резултати при по-симптоматични пациенти (резултат 3 - 4) спрямо тези с резултат 1 - 2.^{228,230} Въпреки това, той не отчита размерите на симптомите, като тревожност, опасения от лечението и неблагоприятни ефекти от лекарствата, които се улавят от общи QoL скали,²³⁰ или симптоми свързани със съобщени от пациента резултати. Тъй като често се наблюдават несъответствия между докладваните от пациентите и оценяваните от лекаря резултати,²³¹ решенията за лечение, свързани с AF, трябва да бъдат информирани и чрез количествено възприемане на симптомите от страна на пациента, но са необходими допълнителни изследвания, за да се идентифицира/т оптималния/ите инструмент/и за улавяне на тази информация.

AF = предсърдно мъждене; EHRA = Европейска асоциация по сърдечен ритъм; QoL = качество на живота.

**Фигура 9:** Изображение при AF.

Анатомичното изображение осигурява размер, форма и фиброза на LA. Най-точна оценка на LA дилатация се получава чрез CMR или CT. За рутинна оценка се използва двумерна (2D) или (за предпочитане) триизмерна (3D) трансторакална ехокардиография. Нормалните стойности на обема на 3D ехокардиография са 15 - 42 mL/m² за мъже и 15 - 39 mL/m² за жени.²⁵⁰ Оценката на LA фиброза с LGE-CMR е описана, но рядко прилагана в клиничната практика.²⁵¹ Функционалното

Продължава

Фигура 9: Продължение

изобразяване включва TDI и стрейн. TDI измерва скоростите на миокарда в диастола и систола, докато LA стрейн отразява активното съкращение на LA. Интервалът PA-TDI отразява предсърдното електромеханично закъснение (общото проводно време на LA, интервалът от време между P-вълната на ECG и A' [пиковата предсърдна скорост] на TDI) и отразява LA стрейн.²⁵² Инфилтрацията на стената на LA с епикардна мазнина е потенциален ранен маркер за възпалението и може да бъде открита с CT или сърдечен MRI.²⁵³ Преди аблация на AF, анатомията на белодробните вени може да се визуализира с CT или MRI.

AF = предсърдно мъждене; CT = компютърна томография; EP = електрофизиология; LA = ляво предсърдие; LAA = левопредсърдно ухо; LV = левокамерен/а/о/и; LGE-CMR = късен усилен с гадолиниев контраст сърдечен магнитен резонанс; MRI = изобразяване с магнитен резонанс; TDI = изобразяване с тъканен Доплер; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTE = трансторакална ехокардиография.

Препоръки за диагностична оценка на пациенти с AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
<p>При пациенти с AF се препоръчва да:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бъде направена оценка на свързани с AF симптоми (включително умора, уморяемост, недостиг на въздух при усилие, палпитации, и гръдна болка) и изчисли симптомният статус на пациента чрез използване на модифицираната симптомна скала на EHRA преди и след започване на лечение.^{230,232} • Бъде направена оценка на свързани с AF симптоми преди и след кардиоверсия на персистиращо AF за подпомагане на лечението за контрол на ритъма.^{230,232} 	I	A
<p>AF = предсърдно мъждене; EHRA = Европейска асоциация по сърдечен ритъм.</p> <p>^a Клас на препоръките</p> <p>^b Ниво на доказателственост.</p>		

ния контрол или за свързване на симптомите с епизодите на AF. Понякога връзката на симптомите с AF може да бъде установена само ретроспективно, след успешна интервенция за контрол на ритъма. При избрани пациенти, опит за възстановяване на синусов ритъм с помощта на кардиоверсия и количествено възприемане на симптомите от страна на пациента с помощта на валидиран инструмент за оценка (*Допълнителна Таблица 4*) може да послужи за решение за последваща катетърна аблация на AF (*раздел 10.2*).

Симптоматичното и функционално подобрение с терапии за контрол на ритъма (чрез кардиоверсия,^{232–234} антиаритмични лекарства и AF катетърна аблация^{235–242}) до голяма степен зависи от поддържането на синусовия ритъм²⁴³, все пак QoL може да се подобри, въпреки рецидивите на AF, освен ако обременяването с AF е високо²⁴⁴ (напр. >2 часа дневно¹⁰⁰), поради оптимизиран подход към сърдечно-съдовите рискови фактори или коморбидности,²⁴⁵ или очаквания ефект от лечението. Ефектът от лечението на AF^{246,247} се подкрепя от съобщения за постоянно подобрено QoL 10 години след катетърна аблация на пароксизмално AF при пациенти с ниска степен на прогресия на AF.²⁴⁸

8.2. Субстрат

Субстратът за AF се отнася до LA дилатация и фиброза с последваща LA дисфункция и забавяне в електромеханичната проводимост. Неинвазивното мултимодално изобразяване може да осигури цялата необходима информация (*Фигура 9*).^{249,250}

При избрани пациенти трансезофагеална ехокардиография (TOE) може да се използва за оценка на клапа на сърдечна болест (VHD) или тромб в левопредсърдното ухо (LAA); CT коронарната ангиография може да се извърши с цел оценка на CAD; CT/MRI на мозъка може да се извърши при съмнение за инсулт. Предложени са специфични предиктори за инсулт: LA дилатация, спонтанен LA контраст, намален LA стрейн, LAA тромб, ниска пикова LAA скорост (<20 cm/s) и конфигурация на LAA (на CT), различна от пилешко крило.²⁵⁰

9. Интегриран подход към пациенти с предсърдно мъждене**9.1. Дефиниции и компоненти на интегрирания подход при пациенти с предсърдно мъждене**

Интегрираният подход към пациенти с AF изисква координиран и съгласуван с пациента индивидуализиран път за грижа за осигуряване на оптимално лечение (*Фигура 10*) от интердисциплинарен екип (*Фигура 11*).

В центъра на този подход е пациентът; трябва да се обсъдят възможностите за лечение и планът за подхождане да бъде съгласуван в дискусия със здравните специалисти. Лечението подлежи на промяна с течение на времето с развитието на нови рискови фактори, симптоми, прогресия на заболяването и появата на нови лечения.

9.2. Мултидисциплинарни тимове при предсърдно мъждене

Цялостният подход към AF изисква координиран мултидисциплинарен екип (*Фигура 11*), съставен според индивидуалните нужди на пациента и местната наличност на услуги. Комплексните пациенти биха имали полза от мултидисциплинарен екип, който включва съответни специалисти, както и техния лекар от първичната помощ (за грижи след изписване) и тяхното семейство/болногледач. Участието на пациенти и семейството/обгрижващите е неразделна част от успеха на подхода при AF.

9.2.1. Роля на здравните системи и бюджетните ограничения

Оптимизираното лечение на AF изисква добре структурирана здравна система и значителни финансови ресурси.²⁵⁴ Разпределението на ресурсите ще варира поради различните структури на здравната система и бюджетните ограничения в различни географски райони. Значителните неравенства в достъпа до ресурси, свързани с подхода към AF, са документирани в скорошния Атлас на ESC по сърдечно-съдови заболявания.²⁵⁵ Важно е да се помисли за оптимизиране на използването на наличните ресурси за намаляване на инсульта, подобряване на симптомите и лечение на съпътстващи заболявания.

9.3. Участие на пациента и споделено вземане на решения

9.3.1. Стойности и предпочитания на пациента

Проучването на ценностите, целите и предпочитанията на пациента трябва да бъде първата стъпка в споделеното вземане на решения.^{256,257} Изследванията за качество демонстрират повтарящо се несъответствие между болногледачите, отчитащи споделено вземане на решения, и пациенти, изпитващи патерналистичен модел,^{109,258–261} и погрешно схващане, че мнозина предпочитат да не участват в процеса на вземане на решения, а по-скоро да се опортунят на своя лекар.^{259,262–266} За споделено вземане на решения,²⁶¹ трябва да се направи цялостна оценка и зачитане на значението, отдавано от пациента на инсултната превенция и контрола на ритъма и съответния риск от смърт, инсулт и голяма хеморагия, както и на обременяването с лечение.^{257,264,266–268}

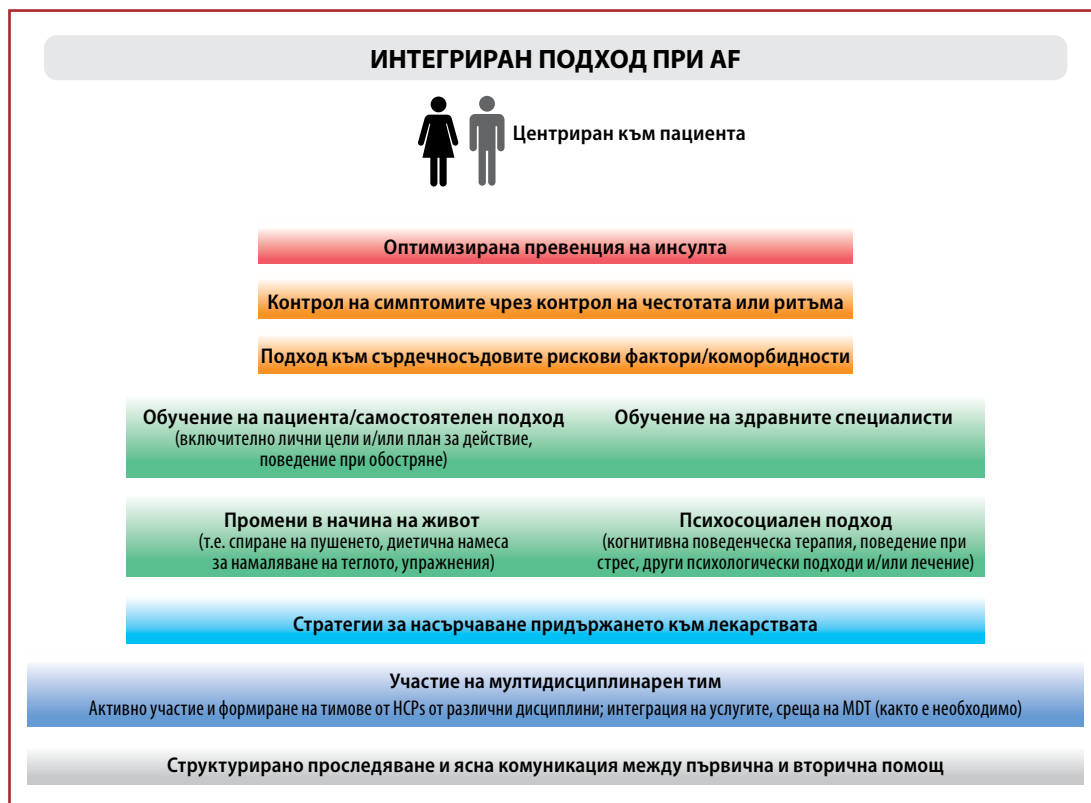
9.3.2. Обучение на пациента

Знанията на пациентите за AF и неговото лечение често са ограничени,^{257,269,272} особено при диагностициране за първи път, когато се обсъждат и взимат повечето решения за лечение.

Информация за полезни ресурси за подпомагане на образованието на пациенти с AF²⁷³ може да бъде намерена в Учебника по Сърдечно-съдова Медицина на ESC, но само образованието често е недостатъчно, за да се създаде и поддържа придържане към лекарствата и промените в начина на живот.

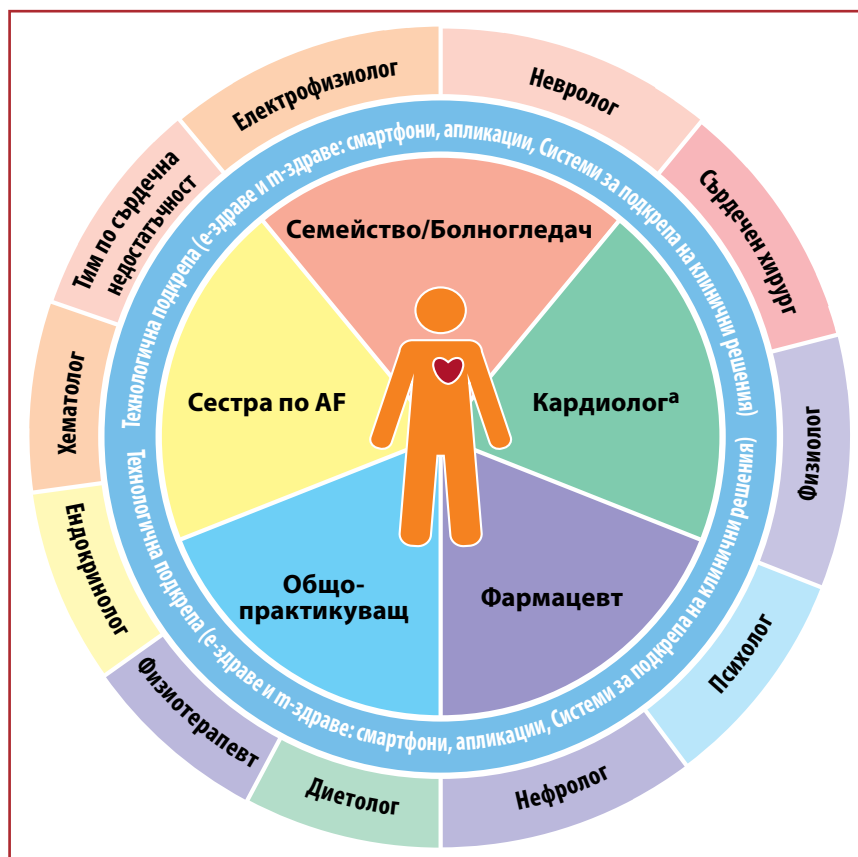
9.4. Обучение на здравните професионалисти

Подход от смесени методи е използван при насочване към здравни специалисти, включително оценка на индивидуалните нужди, последвана от специално образование и обучение, независимо дали чрез интелигентни технологии, онлайн ресурси или увеличаване на способностите чрез присъствени семинари или комбинация.²⁷⁴ Мобилната mAFA, интегрираща подкрепа за клинични решения и образование за здравни специалисти, е успешно въведена за първи път и впоследствие тествана в RCT за клиничен изход.²⁷⁵ Само образованието е недостатъчно, за да промени поведението на професионалистите в областта на здравеопазването.²⁷⁶ В изпитването IMPACT-AF (Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation, Интегрирана програма за управление за подобряване на общностното лечение на предсърдно мъждене)²⁷⁷ многостранната



Фигура 10: Компоненти на интегрирания подход при AF.

AF = предсърдно мъждене; HCP = здравен професионалист; MDT = мултидисциплинарен тим.



Фигура 11: Интегриран екип за подход при AF (пример).

Фигурата дава пример за потенциалния състав на тимове за AF, показващ разнообразие от различни специалисти, подкрепящи отделни пациенти, ако е необходимо. AF = предсърдно мъждене. ^aСпоред местните стандарти, той би могъл да бъде общ кардиолог със специален интерес към аритмии /AF или електрофизиолог.

образователна интервенция, включваща здравно професионално образование и обратна връзка, доведе до значително увеличение на дела на пациентите, лекувани с орална антикоагулантна терапия (ОАС).

9.5. Придържане към лечението

Факторите, влияещи върху придържането към лечението, могат да бъдат групирани в *свързани с пациента* (напр. демографски данни, съпътстващи заболявания, когнитивно увреждане, полифармация, странични ефекти от лечението, психологично здраве, разбиране от пациента на режима на лечение), *свързани с лекаря* (познания, познаване на Насоките, експертиза, мултидисциплинарен екипен подход) и *свързани със здравната система* (работна среда, достъп до лечение, разходи) фактори.²⁷⁸

Гарантиране, че пациентите са информирани по подходящ начин за възможностите за лечение, как да се придържат към лечението, потенциалните последици от неспазването, в допълнение към управлението на очакванията на пациента за целите на лечението, са от решаващо значение за насърчаване на спазването. Редовното преразглеждане от всеки член на мултидисциплинарния тим е важно, за да се установи неспазване и да се приложат стратегии за подобряване на придържането, където е подходящо.

9.6. Технологични инструменти, подпомагащи подхода към предсърдно мъждене

Подпомагащите системи за вземане на решение за клинична подкрепа са интелигентни системи, които дигитализират и предоставят Насоки, базирани на доказателства, клинични пътеки и алгоритми, улесняващи персонализирано, навременно и основано на доказателства лечение.

Проектът MobiGuide²⁷⁹ и няколко приложения^{280–283} (*Допълнителни Таблици 5 и 6*) са използвани за подобряване на образованието на пациентите, подобряване на комуникацията между пациентите и здравните специалисти и насърчаване на активното участие на пациентите. Консорциумът ESC/CATCH-ME (Characterizing AF by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly, Характеризиране на AF чрез трансформиране на неговите причини в здравни модификатори при възрастни хора) също има приложение за смартфон/таблет²⁸¹ за пациенти с AF, но това все още предстои да бъде тествано проспективно. Обзор на Cochrane²⁸⁴ демонстрира, че помощните средства за подкрепа на решенията на пациентите намаляват конфликта при вземане на решения.^{285–288} Независимо от това, противоречиви резултати^{277,289,290} илюстрират необходимостта от по-внимателно

планирани проучвания, включително оценка на ефекта на интервенцията върху клиничните събития.

9.7. Предимства на интегрирания подход при пациенти с предсърдно мъждене

Съществуват ограничени доказателства за ефективността на интегрирания подход към AF. Наличните интервенционни проучвания варират значително по брой и съдържание на използваните "интегрирани грижи". Шест проучвания – едно групово RCT²⁹¹ четири RCTs,^{277,292–295} и едно проучване преди-и-след²⁹⁴ – на интегрирано управление на AF показват смесени резултати (*Допълнителна Таблица 7*). Две проучвания^{292,294} и един мета-анализ²⁹⁶ отчитат значително по-ниски честоти на сърдечно-съдова хоспитализация и смърт при ръководени от медицинска сестра интегрирани грижи, докато други съобщават за липса на ефект от интегрираните грижи върху тези резултати. Едно многостранно проучване²⁷⁷ демонстрира подобрени честоти на ОАС в интервенционната група след 12 месеца. Проучването IMPACT-AF²⁷⁷ не откри значителна разлика в общия резултат за ефикасен изход (непланирано посещение на спешно отделение или сърдечно-съдова хоспитализация) или в основния изход при голяма хеморагия между интервенция и обичайна грижа.

9.8. Мерки (или начини) за прилагане на интегриран подход

Интегрираният подход при AF изисква промяна в настоящия подход към грижите за пациентите, за да се съсредоточи върху преминаването от мултидисциплинарен тим към интердисциплинарна работа, включително промяна в поведението на всички членове на екипа за AF и ключови заинтересовани страни, включително пациентите и тяхното семейство.^{297,298} (*Допълнителна Фигура 3*).

За да се разбере дали интегрираният подход при AF е внедрен в клиничната практика и е оказал влияние върху важни резултати (смъртност, инсулт, хоспитализация, QoL, намаляване на симптомите и т.н.), трябва да се събере специфичен международен стандартен набор от мерки за клиничен резултат (*Допълнителна Фигура 4*).²⁹⁹ Това би подчертало и области, изискващи по-нататъшно развитие.

9.9. Тежест на лечението

Възприеманото от пациента лечебно обременяване³⁰⁰ се определя като натоварването, наложено от здравеопазването на пациентите, и неговият ефект върху функционирането и благосъстоянието на пациента, отделно от специфичните странични ефекти от лечението.^{301,302} Той включва всичко, което пациентите правят за своето здраве (вземане на лекарства, самоконтрол, посещения при лекар, лабораторни тестове, промени в начина на живот), и въздействието на здравеопазването върху техните социални взаимоотношения, което може да повлияе на придържането към лечението,^{303,304} QoL и изхода (напр. хоспитализация и оцеляване).^{305,306} Тежестта на лечението, възприемана от пациента, се влияе от знанията им за заболяването.³⁰² Пациентите с подобни режими на лечение могат да имат много различно

лечебно обременяване,³⁰⁷ при само слабо съгласие между оценката на лечебното обременяване на пациента и лекарите, което предполага, че опитът на пациента не се споделя в дълбочина по време на консултации.^{302,308,309}

Тежестта на лечението може да бъде голяма при пациенти с множество хронични заболявания³⁰¹ (напр. тези с три хронични състояния ще трябва да приемат 6 - 12 лекарства дневно, да посещават здравен работник 1,2 - 5,9 пъти месечно и да прекарват 49,6 - 71,0 часа месечно в дейности, свързани със здравеопазването³¹⁰). Тежестта на лечението при пациенти с AF е до голяма степен неизвестна. В едноцентрово проспективно проучване възприетата от пациентите с AF обща тежест на лечението е по-висока, отколкото при пациенти с други хронични състояния (27,6% срещу 24,3%, $P = 0,011$), а 1 от 5 пациенти с AF съобщават за висока тежест на лечението, което би могло да постави под въпрос поддържането на тяхното лечение. За отбелязване, пациентите с AF приписват най-висок дял от тежестта на лечението на аспекти, свързани със здравната система (напр. посещение на назначени срещи и т.н.) и изисквания за промяна на начина на живот. Женският пол и по-младата възраст са независимо свързани със значително по-висока тежест на лечението, докато не-витаминов K антагонистични перорални антикоагуланти (NOACs) и контролът на ритъма намаляват вероятността за висока тежест на лечението с >50%.³¹¹

Обсъждането на тежестта на лечението трябва да бъде неразделна част от споделеното, информирано вземане на решение за лечение, а тежестта на лечението може да бъде оценена с помощта на валидиран въпросник.³¹²

9.10. Резултати, съобщавани от пациента

Все повече се застъпва идеята за включване на докладваните от пациентите резултати (PRO) като крайни точки в клиничните изпитвания³¹³ и тяхното рутинно събиране^{314–316} с цел подобряване на грижите и оценка на успеха на лечението от гледна точка на пациента. Опитът на пациентите с AF и неговото управление е силно субективен; управлението на AF става все по-сложно, което може потенциално да доведе до значителна тежест на лечението и по-лошо свързано със здравето QoL.

Измерването на резултатите, които са важни за пациентите, в допълнение към "твърдите" клинични крайни точки (смърт, инсулт, голяма хеморагия и т.н.), може да даде отговор за подхода към AF. Международен консорциум от пациенти с AF и здравни специалисти определи следните PROs като важни за измерване на AF: свързано със здравето QoL, физическо и емоционално функциониране, когнитивна функция, тежест на симптомите, поносимост към упражнения и работоспособност (*Допълнителна Фигура 4*).²⁹⁹ мерките PRO могат да се използват за оценка на тези фактори, а международният стандартен набор от мерки за резултатите от AF предлага някои инструменти за оценка на PROs.²⁹⁹ Системите за здравна информатика могат да помогнат за събирането на PRO данни. Въпреки нарастващата подкрепа за ролята на мерките за PRO в управлението на здравеопазването, малко проучвания и регистри съобщават, че събират данни за PRO с помощта на валидирани средства.³¹³ Прилагането на PRO мерки при управлението на пациенти с AF е разгледано в специален експертен консенсусен документ, разработен от EHRA в сътрудничество с представители на пациентите.³¹⁷

Препоръки за интегриран подход при AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За да се оптимизира споделеното вземане на решение относно конкретната/ите опция/и за лечение на AF, на лекарите се препоръчва: <ul style="list-style-type: none"> Информирайте пациента за предимствата/ограниченията и ползите/рисковете, свързани с разглежданата/ите опция/и за лечение; и Обсъдете потенциалната тежест на лечението с пациента и включете възприетията на пациента за тежестта на лечението в решението за лечение. 	I	C
Препоръчва се рутинно събиране на PRO за измерване на успеха от лечението и подобряване на грижите за пациентите.	I	C
Интегрирано управление със структуриран мултидисциплинарен подход, включващ здравни специалисти, пациенти и техните семейства/болногледачи, трябва да се използва при всички пациенти с AF за подобряване на клиничните резултати. ^{277,292–294,296,297}	IIa	B

AF = предсърдно мъждане; PRO = изход докладван от пациента.
^a Клас на препоръките
^b Ниво на доказателственост.

10. Подход към пациента: интегрираният ABC път

Простият холистичен път По-добри Грижи за Предсърдно мъждане (ABC) („А“ Антикоагулация/Избягване на инсулт; „В“ По-добро управление на симптомите; „С“ Оптимизация на сърдечно-съдовата система и коморбидността³¹⁸) рационализира интегрираните грижи за пациенти с AF на всички нива на здравеопазване и сред различните специалности. В сравнение с обичайните грижи, прилагането на пътя ABC е значимо свързано с по-нисък риск от смърт по всички причини, съчетан резултат от инсулт/голяма хеморагия/сърдечно-съдова смърт и първа хоспитализация,³¹⁹ по-ниски нива на сърдечно-съдови събития,^{320,321} и по-ниски, свързани със здравето разходи.³²² В проспективното, рандомизирано изпитване mАFA-II, съставният резултат е значително намален чрез използване на пътя ABC, в сравнение с обичайните грижи [1,9% срещу 6,0%; съотношение на риск (HR) 0,39; 95% CI 0,22 - 0,67; $P < 0,001$].³²³

10.1. „А“ – Антикоагулация/избягване на инсулт

Този раздел се отнася до AF при липса на тежка митрална стеноза или протези на сърдечни клапи (за AF със съпътстваща VHD, вижте точка 11.7).¹⁴⁸

10.1.1. Оценка на риска от инсулт

Като цяло, AF увеличава пет пъти риска от инсулт, но този риск не е хомогенен, тъй като зависи от наличието на специфични рискови фактори за инсулт/модификатори. Основните клинични рискови фактори за инсулт са идентифицирани от не-антикоагулираните рамена на историческите RCTs, проведени преди >20 години, въпреки че тези проучвания са рандомизирали едва <10% от скринираните пациенти, докато множество често срещани рискови фактори не са регистрирани или последователно дефинирани.³²⁴ Тези данни са допълнени от данни от големи наблюдателни кохорти, които изучават и пациенти, които не са били включени в RCTs. Впоследствие, различни образни, кръвни и уринни биологични маркери (биомаркери) бяха свързани с риск от инсулт (Таблица 7).^{324,325} В допълнение, непароксизмалното AF е свързано с увеличаване на тромбоемболизма (многовариационно коригирана HR 1,38; 95% CI 1,19 - 1,61; $P < 0,001$)

в сравнение с пароксизмалното AF.¹⁵⁶ За отбелязване е, че много от рисковите фактори за свързаните с AF усложнения също са рискови фактори за инцидентно AF.³³

Честите рискови фактори за инсулт са обобщени в базирания на клинични фактори CHA₂DS₂-VASc скор [Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени)] (Таблица 8).³³⁴

Скоровете на инсултния риск трябва да балансират простотата и практичност срещу точност.^{354–356} Както всеки базиран на клиничен рисков фактор скор, CHA₂DS₂-VASc има скромнен принос за прогнозиране на високорискови пациенти, които ще поддържат тромбоемболични събития, но тези, идентифицирани като нискорискови [CHA₂DS₂-VASc 0 (мъже), или скор 1 (жени)] постоянно имат ниски нива на исхемичен инсулт или смъртност (<1%/годишно) и не се нуждаят от лечение за предотвратяване на инсулт.

Женският пол е по-скоро зависим от възрастта модификатор на риска от инсулт, а не рисков фактор сам по себе си.^{357,358} Наблюдателни проучвания показват, че жените без други рискови фактори (CHA₂DS₂-VASc скор 1) имат нисък риск от инсулт, подобно на мъжете с резултат CHA₂DS₂-VASc скор 0.³⁵⁹ Опростеният скор CHA₂DS₂-VA би могъл да насочи първоначалното решение за ОАС при пациенти с AF, но без да се има предвид половият компонент, би подценил риска от инсулт при жени с AF.^{360,361} При наличие на >1 неполов рисков фактор за инсулт, жените с AF постоянно имат значително по-висок риск от инсулт, отколкото мъжете.^{353,362}

Много клинични рискови фактори за инсулт (напр. бъбречно увреждане, OSA, LA дилатация^{291,326,363–365}) са тясно свързани с компонентите CHA₂DS₂-VASc и съобразяването с тях не подобрява неговата прогностична стойност (връзката на тютюнопушенето или затлъстяването с риска от инсулт при AF са също спорни).³⁶⁶ Различни биомаркери [напр. тропонин, натриуретични пептиди, фактор на диференциация на растежа (GDF)-15, фактор на von Willebrand] са показали подобро представяне на базата на биомаркер спрямо клиничните резултати при оценката на остатъчния риск от инсулт сред пациенти с антикоагулирано AF.^{329,367} Независимо от това, много от тези биомаркери (както и някои клинични рискови фактори) са предсказващи, както за инсулт, така и за хеморагия,³²⁹ или не-AF и не-сърдечно-съдови състояния, често отразяващи (неспецифично) просто болно сърце или пациент.

По-комплексни клинични скорове [напр. GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD - Atrial Fibrillation,

Глобален Антикоагулантен Регистър във FIELD – Предсърдно Мъждане)]³⁶⁸ и тези включващи биомаркери [напр. ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation, Антикоагулация и Рискови Фактори при Предсърдно Мъждане скор),^{369,370} Intermountain Risk Score,³⁷¹ ABC-stroke (Age, Biomarkers, Clinical history)]³⁷² подобряват леко, но клинично сигнификантно предсказването на исхемичен риск. ABC-скорът за риск от инсулт, който отчита възрастта, предходен инсулт/преходна исхемична атака (TIA), високочувствителен тропонин Т (сTnT-hs) и N-терминален (NT)-прохормон В-тип натриуретичен пептид е валидиран в кохортите на основополагащи изпитвания на NOAC.^{373–375} Стратегия за лечение на биомаркер, насочена към намаляване на инсулта и смъртността при пациенти с AF, се оценява в тещуцо RCT (проучването ABC-AF, NCT03753490).

Докато рутинното използване на базирани на биомаркери рискови скорове понастоящем не допринася съществено към първоначалните решения за превантивно лечение на инсулта при пациенти, които вече отговарят на изискванията за лечение на базата на CHA₂DS₂-VASc скор (а ограничената практичност би била придружена от увеличени разходи за здравеопазване),^{355,376,377} биомаркерите биха може допълнително да усъвършенстват диференциацията на риска от инсулт сред пациенти, първоначално класифицирани като нискорискови, и тези с единичен неполов CHA₂DS₂-VASc рисков фактор.³⁷⁸

Проучванията на CHA₂DS₂-VASc скор отчитат широк диапазон инсултни честоти в зависимост от условията на изследването (общност спрямо болница), методология (напр. изключването на пациенти, които впоследствие са лекувани с ОАС, би отклонило честотата на инсулт към по-ниски нива), етническа принадлежност и разпространение на специфични инсултни рискови фактори в проучваната популация (различните рискови фактори имат различна тежест, а възрастовите прагове за започване на NOACs могат дори да се различават при пациенти с различен единичен неполов рис-

ков фактор за инсулт, както следва: възраст 35 години за HF, 50 години за хипертония или диабет и 55 години за съдови заболявания).^{379,380} Нито един RCT не е специфично адресирано към необходимостта от ОАС при пациенти с единичен неполов CHA₂DS₂-VASc рисков фактор (за да се получат високи нива на събитията и проучването да завърши навреме, антикоагулационните проучвания включват предимно високорискови пациенти), но прегледът на подгруповите анализи и обсервационните данни показват, че употребата на ОАС при такива пациенти дава положителна нетна клинична полза при баланс между намаляването на инсулта спрямо възможността за увреждане със сериозна хеморагия.^{339,381}

За много рискови фактори (напр. възраст) рискът от инсулт е по-скоро континуум, отколкото изкуствена категория с нисък, умерен или висок риск. Рисковите фактори са динамични и, като се има предвид популацията на AF в напреднала възраст с множество (често променящи се) коморбидности, рискът от инсулт трябва да бъде преоценяван при всеки клиничен преглед. Последните проучвания показват, че пациентите с промяна в рисковия си профил са по-склонни да получат инсулти.^{382,383} Множество първоначално нискорискови пациенти (> 15%) биха имали ≥1 неполов CHA₂DS₂-VASc рисков фактор 1 година след инцидентно AF,^{384–386} а 90% от новите съпътстващи заболявания са очевидни на 4.4 месеца след диагностициране на AF.³⁸⁷

Систематичен преглед на 61 проучвания, възложен от PCORI (Patient-Centred Outcomes Research Institute, Ориентиран към Пациента Институт за Изследване на Резултатите), сравнява диагностичната точност и въздействието върху клиничното вземане на решения на наличните клинични и образни инструменти и свързаните рискови фактори за прогнозиране на тромбоемболичен и риск от кървене при пациенти с AF.³⁸⁸ Авторите са направили извод, че CHADS₂ (CHF анамнеза, Хипертонична анамнеза, Възраст ≥75 години, Анамнеза за Захарен диабет, Инсулт или предшествващи симптоми за TIA), CHA₂DS₂-VASc и ABC рисковите скорове

Таблица 7: Рискови фактори за инсулт при пациенти с AF

Най-често изследвани клинични рискови фактори (систематичен преглед) ³²⁴	Позитивни проучвания/Всички проучвания	Други клинични рискови фактори ³²⁵	Изобразителни биомаркери ^{291,326–328}	Кръвни/уринни биомаркери ^{329–332}
Инсулт/TIA/системен емболизъм	15/16	Нарушена бъбречна функция/CKD	Ехокардиография	Сърдечен тропонин Т и I Натриуретичен пептид
Хипертония	11/20	OSA	LA дилатация	Цистатин С
Остаряване (по декади)	9/13	HCM	Спонтанен контраст или тромб в LA	Протеинурия
Структурна сърдечна болест	9/13	Амилоидоза и дегенеративни мозъчни и сърдечни болести	Ниски скорости в LAA	CrCl/eGFR CRP
Захарен диабет	9/14	Хирперлипидемия	Комплексна аортна плака	IL-6
Съдова болест	6/17	Пушене	Мозъчно изобразяване	GDF-15
CHF/LV дисфункция	7/18	Метаболитен синдром ³³³	Малкосъдова болест	von Willebrand фактор
Полова категория (женска)	8/22	Малигненост		D-димер

CHF = застойна сърдечна недостатъчност; CKD = хронична бъбречна болест; CrCl = креатининов клирънс; CRP = С-реактивен протеин; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; GDF-15 = растежен диференциращ фактор-15; IL-6 = интерлевкин 6; LA = ляво предсърдие; LAA = ляво предсърдно ухо; LV = левокамерен/а/о/и; OSA = обструктивна сънна апнея; TIA = транзиторна исхемична атака.

Таблица 8: CHA₂DS₂-VASc скор³³⁴

CHA ₂ DS ₂ -VASc скор		Давани точки	Коментар
Рискови фактори и дефиниции			
C	Застойна сърдечна недостатъчност Клинична HF или обективни данни за умерена до тежка LV dysfunction, или HCM	1	Скоро декомпенсирала HF, независимо от LVEF (включваща по този начин HFrEF или HFpEF), или наличие на (дори и безсимптомна) умерено до тежко LV систолно нарушение при сърдечното изобразяване ³³⁵ ; HCM създава висок риск от инсулт, ³³⁶ а OAC е полезен за намаляване на инсулта. ³³⁷
H	Хипертония или на антихипертензивна терапия	1	Хипертонията може да доведе до съдови промени, които предразполагат към инсулт, а добре контролираната АН днес може да не бъде добре контролирана с течение на времето. ³²⁴ Неконтролирана ВР – оптималната цел за ВР, свързана с най-ниския риск от исхемичен инсулт, смърт и други сърдечно-съдови резултати е 120 - 129/<80 mmHg. ³³⁸
A	Възраст 75 или повече години	2	Възрастта е мощен двигател на риска от инсулт и повечето кохорти от населението показват, че рискът нараства от 65-годишна възраст нагоре. ³³⁹ Свързаният с възрастта риск е континуум, но от съображения за простота и практичност се дава 1 точка за възраст 65 – 74 години и 2 точки за възраст ≥75 години.
D	Захарен диабет Лечение с перорални хипогликемични лекарства и/или инсулин или кръвна захар на гладно >125 mg/dL (7 mmol/L)	1	Захарният диабет е добре установен рисков фактор за инсулт, а напоследък рискът от инсулт се свързва с продължителността на захарния диабет (колкото по-голяма е продължителността на диабета, толкова по-висок е рискът от тромбоемболия ³⁴⁰) и наличието на диабетно увреждане на прицелните органи, напр. ретинопатия. ³⁴¹ Както захарен диабет тип 1, така и тип 2 създават широко сходен тромбоемболичен риск при AF, въпреки че рискът може да бъде малко по-висок при пациенти на възраст <65 години със захарен диабет тип 2 в сравнение с пациенти със захарен диабет тип 1. ³⁴²
S	Stroke Прекаран инсулт, TIA, или тромбоемболизъм	2	Предишен инсулт, системна емболия или TIA създават особено висок риск от исхемичен инсулт, следователно добавят 2 точки. Въпреки че са изключени от RCTs, пациентите с AF с ICH (включително хеморагичен инсулт) са изложени на много висок риск от последващ исхемичен инсулт и скоростни наблюдателни проучвания показват, че такива пациенти биха имали полза от перорална антикоагулация. ³⁴³⁻³⁴⁵
V	Съдова болест Ангиографски значима CAD, предшестваш миокарден инфаркт, PAD или аортна плака	1	Съдова болест (PAD или инфаркт на миокарда) крие 17 – 22% риск, особено при азиатски пациенти. ³⁴⁶⁻³⁴⁸ Ангиографски значимата CAD е също независим рисков фактор за исхемичен инсулт сред пациентите с AF (коригирано съотношение на честотата 1,29, 95% CI 1,08 – 1,53). ³⁴⁹ Сложната аортна плака върху низходящата аорта, като индикатор за значимо съдово заболяване, също е силен предиктор за исхемичен инсулт. ³⁵⁰
A	Възраст 65 – 74 години	1	Вижте по-горе. Скоростни данни от Азия предполагат, че рискът от инсулт може да се увеличи от 50 - 55 години нагоре и че при пациенти от Азия може да се използва модифициран CHA ₂ DS ₂ -VASc скор. ^{351,352}
Sc	Полова категория (жени)	1	По-скоро модификатор на риска от инсулт, а не рисков фактор. ³⁵³
Максимален скор		9	

AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; CAD = коронарна артериална болест; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); CI = доверителен интервал; EF = изтласкваща фракция; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = сърдечна недостатъчност с нормална изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; ICH = интракраниална хеморагия; LV = левокамерен/а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; OAC = перорален антикоагулант; PAD = периферна артериална болест; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; TIA = транзиторна исхемична атака.

имат най-добрите доказателства за предсказване на тромбоемболичния риск (умерена доказателствена сила за ограничена предсказваща способност на всеки скор).

10.1.2. Оценка на хеморагичния риск

При започване на антиромботична терапия трябва да се оцени и потенциалният хеморагичен риск. Немодифицируемите и частично модифицируемите хеморагични рискове (Таблица 9) са важни двигатели на хеморагични събития в синхрон с модифицируеми фактори.³⁸⁹ По-специално, историята на паданията не е независим предиктор за хеморагия при OAC (едно моделиращо проучване изчислява, че пациентът би трябвало да падне 295 пъти годишно, за да може ползите от намаляване на исхемичния инсулт с OAC да бъдат надвишени от потенциала за сериозна хеморагия).³⁹⁰

Модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори за кървене са използвани за формулиране на различни скорове за хеморагичен риск,^{368,391-395} с умерена като цяло предсказваща способност за хеморагични събития.^{396,397} Проучвания, сравняващи специфични хеморагични рискови

скорове, са показали противоречиви констатации.^{393,394,398} Различни биомаркери са предложени като предиктори за хеморагичен риск, но много от тях са проучени в изпитвания с антикоагулирани пробни кохорти (докато оценката на хеморагичния риск е необходима във всички части на пътя на пациента – когато първоначално не се използва OAC, ако се приема аспирин, а след това OAC). Освен това, биомаркерите не са специфично предсказващи инсулт, смърт, HF и др.,^{399,400} или дори не-сърдечносъдови състояния (напр. глаукома),⁴⁰¹ и наличието на някои биомаркери е ограничено в рутинната клинична практика.

Оценката на ABC-хеморагичен рисков скор на базата на биомаркер [Възраст, Биомаркери (GDF-15, сTnT-hs, хемоглобин) и Клинична анамнеза (предишна хеморагия)]^{375,402} превъзхожда клиничните скорове, но в друго проучване няма дългосрочно предимство на ABC-хеморагията спрямо HAS-BLED скор (Таблица 10), докато HAS-BLED е бил по-добър при идентификацията на пациенти с нисък хеморагичен риск (HAS-BLED 0 - 2).⁴⁰³ В поръчания от PCORI систематичен преглед,³⁸⁸ обхващащ 38 проучвания за предсказване

Таблица 9: Рискови фактори за кръвене с ОАС и антитромбоцитна терапия

Non-modifiable	Potentially modifiable	Modifiable	Biomarkers
<p>Възраст >65 години</p> <p>Предшестваща голяма хеморагия</p> <p>Тежко бъбречно нарушение (на диализа или бъбречен трансплант)</p> <p>Тежка чернодробна дисфункция (цироза)</p> <p>Злокачествено заболяване</p> <p>Генетични фактори (напр. CYP 2C9 полиморфизъм)</p> <p>Предшестващ инсулт, малко-съдова болест, и т.н.</p> <p>Захарен диабет</p> <p>Когнитивно нарушение/деменция</p>	<p>Екстремна немощност ± прекомерен риск от падания^a</p> <p>Анемия</p> <p>Намален тромбоцитен брой или функция</p> <p>Бъбречно нарушение CrCl <60 mL/min</p> <p>VKA медикаментозна стратегия^b</p>	<p>Хипертония/повишено SBP</p> <p>Едновременно антитромбоцитни/NSAID</p> <p>Прекомерен прием на алкохол</p> <p>Непридържане към ОАС</p> <p>Опасни хобита/професии</p> <p>Свързваща терапия с хепарин</p> <p>INR контрол (цел 2.0 - 3.0), таргетно TTR >70%^c</p> <p>Подходящ избор на ОАС и коректно дозиране^d</p>	<p>GDF-15</p> <p>Цистатин С/CKD-EPI</p> <p>cTnT-hs</p> <p>von Willebrand фактор</p> <p>(+ други коагулационни маркери)</p>

CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CrCl = креатининов клирънс; cTnT-hs = високо-чувствителен тропинин Т; CYP = цитохром Р; GDF-15 = фактор за диференциация на растежа-15; INR = международно нормализирано отношение; NSAID = нестероидни противовъзпалителни средства; ОАС = перорален антикоагулант; SBP = систолно кръвно налягане; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

^a Помощни средства за ходене; подходящи обувки; домашен преглед за премахване на опасностите от пътуване; неврологична оценка, когато е подходящо.

^b Повишено мониториране на INR, специализирани ОАС клиники, самоконтрол/самоуправление, образователни/поведенчески намеси.

^c При пациенти получаващи лечение с VKA.

^d Адаптиране на дозата въз основа на възрастта на пациента, телесното тегло и нивото на серумния креатинин.

Таблица 10: Клинични рискови фактори в HAS-BLED скората³⁹⁵

Рискови фактори и дефиниции		Давани точки
H	Неконтролирана хипертония SBP >160 mmHg	1
A	Ненормална бъбречна и/или чернодробна функция Диализа, трансплантация, серумен креатинин > 200 μmol/L, цироза, билирубин >x2 горна граница на нормата, AST/ALT/ALP >3 x горна граница на нормата	1 точка за всяка
S	Инсулт Предшестващ исхемичен или хеморагичен ^a инсулт	1
B	Хеморагична анамнеза или предиспозиция Прекарана голяма хеморагия или анемия, или тежка тромбоцитопения	1
L	Лабилно INR^b TTR <60% при пациенти получаващи VKA	11
E	По-възрастни Възраст >65 години или прекомерна немощност	1
D	Лекарства или прекалена алкохолна консумация Едновременна употреба на антитромбоцитни или NSAID; и/или прекомерен алкохол на седмица	1 точка за всяка
Максимален скор		9

ALP = алкална фосфатаза; ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; SBP = систолно кръвно налягане; INR = международно нормализирано отношение; NSAID = Нестероидно противовъзпалително средство; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

^a Хеморагичният инсулт също би добавил 1 точка по критерий „B“.

^b Уместно само ако пациентът получава VKA.

^c Излишъкът или злоупотребата с алкохол се отнасят до висок прием (напр. >14 единици на седмица), където клиникът преценява, че това би имало влияние върху здравето или риска от кръвене.

на хеморагичния риск, HAS-BLED скорът е имал най-добрите доказателства за прогнозиране на хеморагичния риск (умерена доказателствена сила), в съответствие с други систематични прегледи и мета-анализи, сравняващи методите за предсказване за хеморагичния риск.⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶

Висок скор на хеморагичния риск не трябва да води до спиране на ОАС, тъй като нетната клинична полза от ОАС е дори по-голяма при такива пациенти. Официалната оценка

на хеморагичния риск обаче информира подхода при пациенти, приемащи ОАС, като фокусира вниманието върху модифицируемите рискови фактори, които трябва да бъдат управлявани и (пре)оценени при всеки контакт с пациента, и идентифицира високорискови пациенти с немодифицируеми фактори за хеморагичен риск, които трябва да бъдат преразглеждани по-рано (например по-скоро след 4 седмици, а не след 4 - 6 месеца) и по-често.^{389,407} Идентификацията

на пациентите с “висок хеморагичен риск” е необходима и при определяне на антитромботичната стратегия при специфични групи пациенти с AF, като тези, подложени на перкутанна коронарна интервенция (PCI).

Като цяло, оценката на хеморагичния риск, базирана единствено на модифицируеми хеморагични рискови фактори, е по-ниска стратегия в сравнение с официалната оценка на риска от хеморагия, използвайки рисков скор за хеморагия,^{408–410} като по този начин се взема предвид и взаимодействието между модифицируеми и немодифицируеми хеморагични рискови фактори. Хеморагичният риск е динамичен и вниманието към промяната в хеморагичния рисков профил е по-силен предиктор за големи хеморагии в сравнение с простото разчитане на входящия хеморагичен риск. В скорошно проучване е имало 3,5 пъти по-висок риск от голяма хеморагия през първите 3 месеца сред пациенти, които са имали промяна в хеморагичния си рисков профил.³⁸⁹

В изпитване mAFA-II, проспективното динамично мониториране и преоценката с помощта на HAS-BLED скор (заедно с холистично управление на базата на апликация) са били свързани с по-малко големи хеморагични събития, смекчени модифицируеми хеморагични рискови фактори и повишено усвояване на ОАС; обратно, честотата на хеморагиите е била по-висока, а употребата на ОАС като цяло е намаляла с 25% при “обичайната грижа” при сравняване на началното ниво спрямо тази след 12 месеца.⁴¹¹

10.1.3. Абсолютни противопоказания за перорални антикоагуланти

Малкото абсолютни противопоказания за ОАС включват активна сериозна хеморагия (където източникът трябва да бъде идентифициран и лекуван), свързани коморбидности (напр. тежка тромбоцитопения <50 тромбоцити/μL, тежка анемия в процес на проучване и др.), или скорошно събитие с високорисково кървене като вътречерепна хеморагия (ICH). В такива случаи могат да се обмислят варианти, които не са свързани с лекарства (раздел 11.4.3).

10.1.4. Терапии за превенция на инсулта

10.1.4.1. Витамин К антагонисти

В сравнение с контрола или плацебо, терапията с витамин К антагонист (VKA) (най-вече варфарин) намалява риска от инсулт с 64% и смъртността с 26%,⁴¹² и все още се използва при много пациенти с AF по света. Понастоящем VKA са единственото лечение с установена безопасност при пациенти с AF с ревматично заболяване на митралната клапа и/или изкуствена сърдечна клапа.

Употребата на VKAs е ограничена от тесния терапевтичен интервал, което налага често наблюдение на международното нормализирано съотношение (INR) и корекции на дозата.⁴¹³ При подходящо време в терапевтичен диапазон [(TTR) >70%] VKA са ефективни и относително безопасни лекарства. Качеството на подхода към VKA (количествено определено чрез TTR, въз основа на метода на Rosendaal или процентът в обхвата на INRs) корелира с хеморагичната и тромбоемболичната честота.⁴¹⁴ При високи стойности на TTR, ефикасността на VKAs за предотвратяване на инсулт може да бъде подобна на NOACs, докато относителната полза за безопасната при NOACs е по-малко засегната от TTR, при постоянно по-ниски честоти на сериозен хеморагичен риск (напр. ICH), наблюдавани при NOACs в сравнение с варфарин, независимо от това, че абсолютната разлика е малка.^{415 416}

Многобройни фактори (включително генетика, съпътстващи лекарства и др.) влияят върху интензивността на VKA антикоагулантния ефект; по-често срещаните са използвани за извличане и валидиране на SAMe-TT₂R₂ {Пол [жена], Възраст [<60 години], Медицинска анамнеза за ≥2 съпътстващи заболявания [хипертония, захарен диабет, САД/инфаркт на миокарда, заболяване на периферните артерии (PAD), HF, прекаран инсулт, белодробно заболяване и чернодробно или бъбречно заболяване], Лечение [взаимодействащи лекарства, напр. амиодарон], Употреба на тютюн, Расов [не-Кавказки]} скор,⁴¹⁷ който може да помогне за идентифициране на пациенти, при които е по-малко вероятно да постигнат добро TTR при терапия с VKA (резултат >2) и би било подходящо да бъдат с NOAC. Ако на такива пациенти със SAMe-TT₂R₂ >2 се предписва VKA, са необходими по-големи усилия за подобряване на TTR, като по-интензивни редовни прегледи, образование/консултиране и често проследяване на INR, или е по-подходящо да се преразгледа използването на NOAC.⁴¹⁸

10.1.4.2. Не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти

В четири основни RCTs, аписабан, дабигатран, едоксабан и ривароксабан са показали, че не са по-малостойни от варфарин за профилактика на инсулт/системна емболия.^{419–422} В мета-анализ на тези RCTs, NOACs са били свързани с 19% сигнификантно намаляване на риска от инсулт/системен емболизъм, 51% намаляване на хеморагичния инсулт,⁴²³ и подобно намаляване на риска от исхемичен инсулт в сравнение с VKAs, но NOACs са били свързани със сигнификантно 10% намаление на смъртността по всякакви причини (*Допълнителна Таблица 8*). Налице е било несигнификантно 14% намаление на основния хеморагичен риск, сигнификантно 52% намаление на ICH и 25% увеличение на гастроинтестиналната хеморагия с NOACs спрямо варфарин.⁴²³

Основното намаляване на относителния риск от кървене с NOACs е било сигнификантно по-голямо, когато контролът на INR е бил лош (т.е. централно базиран TTR <66%). Мета-анализът на петте изпитвания на NOAC [RE-LY (Рандомизирана Оценка на Дългосрочна Антикоагулантна Терапия, Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy), ROCKET-AF (Ривароксабан Веднъж Дневно Перорална Директна Фактор Ха Инхибиция в сравнение с Витамин К Антагонизъм – Изпитване за Превенция на Инсулт и Емболизъм при Предсърдно Мъждене, Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), J-ROCKET AF, ARISTOTLE (Аписабан за Редукция на Инсулта и Други Тромбоемболични Събития при Предсърдно Мъждене, Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), and ENGAGE AF TIMI48 (Ефективна антикоагулация със следващо поколение фактор ХА при Предсърдно Мъждене–Тромболиза При Миокарден Инфаркт 48, Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)] показа, че в сравнение с варфарин стардантите дози NOACs са по-ефективни и безопасни при азиатци, отколкото при не-азиатци.⁴²⁴ В изпитване AVERROES [Аписабан Спрямо Ацетилсалицилова Киселина (ASA) за Превенция на Инсулта при Пациенти с Предсърдно Мъждене Които Не са Успели или Са Подходящи за Лечение с Витамин К Антагонист, Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are

Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment] на пациенти с AF, които са отказали или са били считани за неподходящи за VKA терапия, апиксабан 5 mg b.i.d. (два пъти дневно) е намалил сигнификантно риска от инсулт/системен емболизъм, без сигнификантна разлика в голямата хеморагия или ICH в сравнение с аспирин.⁴²⁵

Пост-маркетинговите обсервационни данни за ефективността и безопасността на дабигатран,^{426,427} ривароксабан,^{428,429} апиксабан,⁴³⁰ и едоксабан⁴³¹ спрямо варфарин показват обща последователност в съответното RCT. Предвид убедителните доказателства за NOACs, пациентите с AF трябва да бъдат информирани за този вариант за лечение.

Постоянството при терапията с NOAC обикновено е по-високо от това при VKAs, което се улеснява от по-добрия фармакокинетичен профил на NOACs⁴³² (Допълнителна Таблица 9) и благоприятната безопасност и ефикасност, особено сред уязвими пациенти, включително по-възрастни хора, тези с бъбречна дисфункция или предишен инсулт и т.н.⁴³³ Докато пациентите с краен стадий на бъбречна дисфункция бяха изключени от основополагащите RCTs, режимите с намалена доза ривароксабан, едоксабан и апиксабан са възможни варианти при тежка ХБН [креатининов клирънс (CrCl) 15 - 30 mL/min, с използване на уравнението на Cockcroft-Gault].^{434,435} Като се вземе предвид, че неподходящото намаляване на дозата е често в клиничната практика,⁴³⁶ което по този начин увеличава рисковете от инсулт/системна емболия, хоспитализация и смърт, но без да намалява хеморагичния риск,⁴³⁷ терапията с NOAC трябва да бъде оптимизирана въз основа на профила на ефикасност и безопасност на всеки NOAC в различни подгрупи пациенти (Таблица 11).

10.1.4.3. Други антитромботични лекарства

В изпитване ACTIVE W (Изпитване Предсърдно Мъждене Клопидогрел с изпитване Ирбесартан за Превенция на Съдови Събития, Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) двойната антитромботична терапия (DAPT) с аспирин и клопидогрел е била по-малко ефективна от варфарин за превенция на инсулт, системен емболизъм, миокарден инфаркт и съдова смърт (ежегодният риск от събития е бил 5.6% vs. 3.9%, $P = 0.0003$), със сходна честота на голяма хеморагия.⁴³⁸ В проучване ACTIVE-A пациентите, неподходящи за антикоагулация, са имали по-ниска честота на тромбоемболични усложнения, когато клопидогрел е добавян към аспирин, в сравнение с аспиринова монотерапия, но със значително увеличение на голямата хеморагия.⁴³⁹ Монотерапията с аспирин е била неефективна за профилактика на инсулт в сравнение с никакво антитромботично лечение и свързана с по-висок риск от исхемичен инсулт при по-възрастни.⁴⁴⁰

Като цяло, антитромботичната монотерапия е неефективна за предотвратяване на инсулт и е потенциално вредна (особено сред пациенти в напреднала възраст с AF),^{441,442} докато DAPT е свързана с хеморагичен риск, подобен на терапията с ОАС. Следователно антитромботичната терапия не трябва да се използва за инсултна превенция при пациенти с AF.

10.1.4.4. Комбинирана терапия с перорални антикоагуланти и антитромботични лекарства

Употребата на антитромботична терапия остава често срещана в клиничната практика, често при пациенти без показание (напр. PAD, CAD или мозъчно-съдова болест) откъд AF.⁴⁴³ Има ограничени доказателства в подкрепа на комбинираната терапия единствено за профилактика на инсулт при AF, без ефект върху намаляване на инсулт, миокарден инфаркт или смърт, но със значително увеличаване на риска от голяма хеморагия и ICH.^{441,442}

10.1.4.5. Оклузия и изключване на левопредсърдното ухо

10.1.4.5.1. Устройства за запушване на левопредсърдното ухо. Само устройството Watchman е сравнено с VKA терапия при RCTs [PROTECT AF (WATCHMAN Система за ЛевоПредсърдно Ухо за Емболична Протекция при Пациенти С Предсърдно Мъждене,) и PREVAIL (Устройство за затваряне Watchman LAA при пациенти с предсърдно мъждене спрямо дългосрочна терапия с варфарин, Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy)],⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ при което оклузията на LAA не е отстъпвала на лечението за профилактика на инсулт с VKA при пациенти с AF с умерен риск от инсулт, с възможност за по-ниски хеморагични честоти при по-продължително проследяване.⁴⁴⁷ Оклузията на LAA може също да намали риска от инсулт при пациенти с противопоказания за ОАС.^{448,449}

Голям европейски регистър съобщава за висок процент на успешна имплантация (98%), с приемлива честота на усложнения, свързани с процедурата, 4% на 30-ия дни.⁴⁵⁰ Независимо от това, процедурата за имплантиране може да причини сериозни усложнения (при анализи в обичайни условия по света се съобщава за по-високи нива на събитията, в сравнение с проучвания, спонсорирани от индустрията, което евентуално обяснява някои отклонения при докладването) и тромбозата, свързана с устройството, може да не е доброкачествена находка.⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴ Антитромботното лечение след оклузия на LAA никога не е било оценявано по рандомизиран начин и се основава на исторически проучвания, включващи най-малко аспирин (Таблица 12). За пациенти, които не понасят никаква антитромботична терапия, може да се използва или епикарден катетърен подход (напр. система Lariat), или е възможно торакоскопско клампиране на LAA.^{455,456}

Таблица 11: Критерии за избор на доза за NOACs

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Едоксабан
Стандартна доза	150 mg b.i.d.	20 mg o.d.	5 mg b.i.d.	60 mg o.d.
По-ниска доза	110 mg b.i.d.			
Намалена доза		15 mg o.d.	2.5 mg b.i.d.	30 mg o.d.
Критерии за намаляване на дозата	Дабигатран 110 mg b.i.d. при пациенти с: <ul style="list-style-type: none"> Възраст ≥ 80 години Едновременна употреба на верапамил, или Повишен хеморагичен риск 	CrCl 15 - 49 mL/min	Най-малко 2 от 3 критерия: <ul style="list-style-type: none"> Възраст ≥ 80 години, Телесно тегло ≤ 60 kg, или Серумен креатинин ≥ 1.5 mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$) 	При който и да е от следните: <ul style="list-style-type: none"> CrCl 30 - 50 mL/min, Телесно тегло ≤ 60 kg, Едновременна употреба на дронедазон, циклоспорин, еритромицин, или кетоконазол

b.i.d. = два пъти дневно; CrCl = креатининов клирънс; o.d. = веднъж дневно.

Таблица 12: Антитромботна терапия след оклузия на лявото предсърдно ухо

Устройство/ пациент	Аспирин	ОАС	Клопидогрел	Коментари
Watchman/нисък хеморагичен риск	75 - 325 mg/ден непрекъснато	Започнете варфарин след процедурата (таргетно INR 2 - 3) до 45 дни или продължете, докато адекватното запечатване на LAA бъде потвърдено ^a от ТОЕ. NOAC е възможна алтернатива	Започнете 75 mg/ден сред спиране на ОАС, продължете до 6 месеца след процедурата	Някои центрове не спират ОАС по време на процедурата (няма данни, които да подкрепят/отрекат този подход)
Watchman/висок хеморагичен риск	75 - 325 mg/ден непрекъснато	Не	75 mg/ден за 1 - 6 месеца, до осигуряване на достатъчно LAA запечатване ^a	Клопидогрел често се дава по-кратко време в много рискови ситуации
ACP/Амулет	75 - 325 mg/ден непрекъснато	Не	75 mg/ден за 1 - 6 месеца, до осигуряване на достатъчно LAA запечатване ^a	Клопидогрел може да замести дългосрочно аспирин, ако се понася по-добре

ACP = Amplatzer™ Cardiac Plug (сърдечна запушалка); INR = международно нормализирано отношение; LAA = лявопредсърдно ухо; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; NOAC = не-витамино К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; ТОЕ = трансезофагеална ехокардиография.

Забележка: Натоваване с аспирин или клопидогрел преди процедурата, ако не е лекуван. Хепарин с активирано време на съсирване >250 секунди преди или непосредствено след транс-септални пункции при всички пациенти, последвани от LMWH, когато е необходим варфарин.

^a Дупка по-малка от 5 mm.

Забележете, че немалостойността на оклузията на LAA спрямо лечението с VKA се дължи най-вече на превенцията на хеморагичния инсулт, с тенденция за повече исхемични инсулти. Ограниченията на оклузията на LAA като стратегия за намаляване на риска от инсулт, свързан с AF, включват и съображението, че AF действа като рисков маркер за инсулт. Спирането на ОАС след оклузия на LAA вероятно ще доведе до подценяване на общия риск от инсулт, свързан с предсърдна кардиомиопатия.

10.1.4.5.2. Хирургично запушване или изключване на лявопредсърдното ухо.

Многобройни обсервационни проучвания показват осъществимостта и безопасността на хирургичната LAA оклузия/изключване, но са налице само ограничен брой контролирани изпитвания.⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹ Остатъчният LAA поток или непълната LAA оклузия могат да бъдат свързани с повишен риск от инсулт.⁴⁶⁰ В повечето проучвания, LAA оклузия/изключване са извършени по време на други операции на открито сърце и в по-нови години в комбинация с хирургична аблация на AF^{459,461} или като изолирана торакоскопска процедура. Продължава голям RCT при пациенти с асоциирана сърдечна хирургична процедура.⁴⁶²

Най-честото основание за оклузия/изключване на LAA в клиничната практика е предполагаемият висок хеморагичен риск или по-рядко противопоказаността за ОАС.⁴⁵⁰ Въпреки това, оклудерите на LAA не са тествани на случаен принцип в такива популации. Повечето пациенти, които преди няколко години биха се считали за неподходящи за ОАС терапия с VKA, сега изглежда са сравнително добре с NOAC.^{433,463,464} и LAA оклудерите не са сравнявани с NOAC терапия при пациенти с риск от кървене или с хирургична LAA оклузия/ексклузия. Дългосрочният аспирин е често срещана стратегия при тези пациенти,⁴⁶⁵ и може да бъде поставен въпросът дали NOAC не би бил по-добра стратегия, ако аспиринът се понася. Необходими са достатъчно силни проучвания за определяне на най-добрите индикации за оклузия/изключване на LAA в сравнение с NOAC терапия при пациенти с относителни или абсолютни противопоказаността за антикоагулация, при пострадали от исхемичен инсулт при антикоагулантна

терапия и за оценка на подходящата антитромботична терапия след оклузия на LAA.

10.1.4.6. Дългосрочна перорална антикоагулация според обременяването с предсърдно мъждене

Въпреки че рискът от исхемичен инсулт/системна емболия е по-висок при непароксизмално спрямо пароксизмално AF, а прогресията на AF е свързана с излишък от неблагоприятни резултати,^{169,466} клинично определените времеви модел на AF не трябва да влияе на решението по отношение на дългосрочната ОАС, което се определя от наличието на рискови фактори за инсулт.¹⁵⁶ Подходът при пациенти с АНРЕ/субклинично AF е разгледан в раздел 16. Рискът от инсулт при пациенти с АНРЕ може да бъде по-нисък, отколкото при пациенти с диагностицирано AF,⁴⁶⁷ а инсултите често се случват без ясна времева връзка с АНРЕ/ субклинично AF,^{179,226} подчертавайки ролята си на рисков маркер, а не на рисков фактор за инсулт.^{4,172} Понастоящем не е ясно дали АНРЕ и субклиничното AF имат същите терапевтични изисквания, както клиничното AF,⁷ а в момента нетната клинична полза от ОАС при АНРЕ/субклинично AF >24 часа се проучва в няколко RCTs.⁴

По-специално, пациентите със субклинично AF/АНРЕ могат да развият предсърдни тахикардии с продължителност над 24 h⁴⁶⁸ или клинично AF; следователно се препоръчва внимателно наблюдение на тези пациенти, по-специално когато се има предвид дистанционно наблюдение, особено при по-дълъг АНРЕ и по-висок рисков профил.⁴⁶⁹ Предвид динамичния характер на AF, както и риска от инсулт, записаната продължителност в един период на мониторинг не би била непременно еднаква в следващия.

10.1.4.7. Дългосрочна перорална антикоагулация според стратегията за контрол на симптомите

Симптомният контрол се фокусира върху определени от пациента и насочени от симптомите подходи към честотен или ритъмен контрол. Отново, стратегията за контрол на симптомите не трябва да влияе върху решението по отношение на дългосрочната ОАС, която се обуславя от наличието на рискови фактори за инсулт, а не върху прогнозирания успех при запазване на синусовия ритъм.

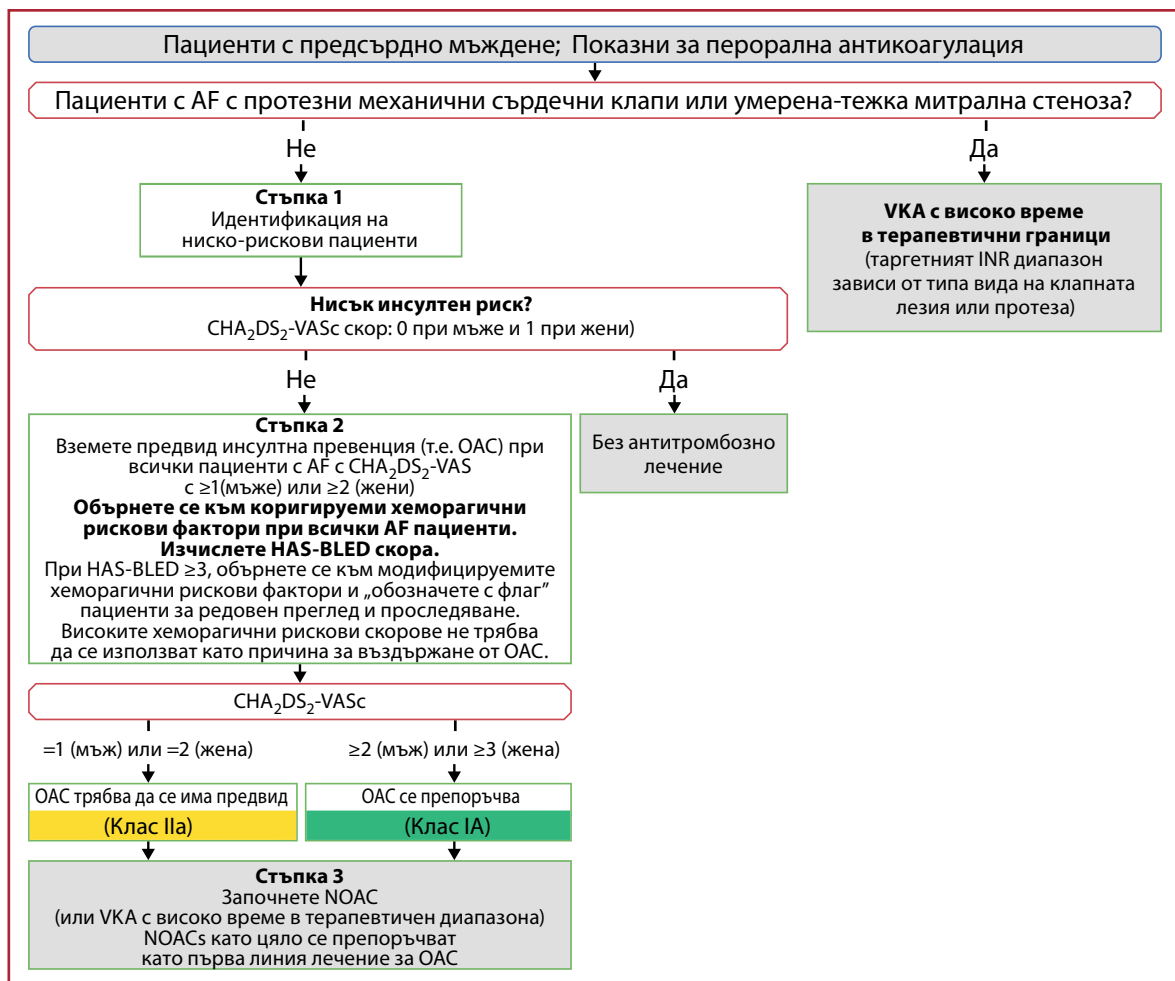
10.1.5. Подход към хеморагичния риск свързан с антикоагулацията

10.1.5.1. Стратегии за минимизиране на хеморагичния риск Осигуряването на добро качество на лечението с VKA (TTR >70%) и избирането на подходящата доза на даден NOAC (според критериите за намаляване на дозата, посочени на съответния етикет на лекарството) са важни съображения за минимизиране на хеморагичния риск. Както е обсъдено в раздел 10.1.2, при всеки контакт с пациент трябва да се обърне внимание на модифицируемите хеморагични рискови фактори и е необходима официална оценка на хеморагичния риск, за да се идентифицират високорисковите пациенти, които трябва да бъдат проследени или прегледани по-рано (напр. по-скоро 4 седмици, а не 4 - 6 месеца).⁴⁰⁷

Трябва да се избягва едновременното редовно приложение на антитромбоцитни лекарства или нестероидни противовъзпалителни лекарства (NSAID) при антикоагулирани пациенти. Хеморагичният риск е динамичен, а вниманието към промяната в профила на хеморагичния риск е по-силен предсказващ фактор за големи кръвоизливи, особено през първите 3 месеца.³⁸⁹

10.1.5.2. Високорискови групи

Някои високорискови популации с AF са били недостатъчно представени в RCTs, включително много възрастните (≥90 години), тези с когнитивно увреждане/деменция, скорошни хеморагии или предишен ICH, краен стадий на бъбречна недостатъчност, чернодробно увреждане, рак и т.н. Обсервационните данни показват, че такива пациенти са изложени



Фигура 12: „А“ - Антикоагулация/Избягване на инсулт: Път „AF 3-стъпки“.

AF = предсърдно мъждене; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); HAS-BLED = Хипертония, Патологична бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, По-възрастни (>65 години), Лекарства/алкохол едновременно; INR = международно нормализирано отношение; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорален антикоагулант; SAmе-ТТ₂R₂ = Пол (женски), Възраст (<60 години), Медицинска анамнеза, Лечение (взаимодействащо/и лекарство/а), Употреба на тютюн, Раса (не-Кавказка) (скор); TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

^a Ако се има предвид VKA, изчислете SAmе-ТТ₂R₂ скор: ако резултатът е 0–2, може да се вземе предвид лечение с VKA (напр. варфарин) или NOAC; ако резултатът е >2, трябва да организира редовен преглед/чести INR проверки/консултиране за потребителите на VKA, което да помогне за добър антикоагулационен контрол, или да се вземе предвид вместо това използване на NOAC; TTR в идеалния случай >70%.

на висок риск от исхемичен инсулт и смърт и много от тях биха имали ползи от ОАС.

Пациенти с нарушени чернодробни функции могат да бъдат изложени на по-висок хеморагичен риск с VKA, вероятно по-малко с NOACs. Обсервационните данни при пациенти с цироза показват, че намаляването на исхемичния инсулт може да има по-голяма тежест от хеморагичния риск.⁴⁷⁰⁻⁴⁷²

При пациенти със скорошно хеморагично събитие вниманието трябва да бъде насочено към справяне с предразполагащата патология (напр. кървяща язва или полип при пациент с гастроинтестинална хеморагия) и възможно най-скоро, повторно въвеждане на ОАС като част от решението

на мултидисциплинарен тим. Трябва да се имат предвид лекарства като аписабан или дабигатран 110 mg b.i.d., които не са свързани с повече стомашно-чревно кървене в сравнение с варфарин. Когато ОАС не е въведен отново, има по-висок риск от инсулт и смърт, в сравнение с рестартирането на ОАС, въпреки че рискът от повторна хеморагия може да бъде по-висок.⁴⁷³ По подобен начин, тромбопрофилактиката при рак може да изисква мултидисциплинарно решение на тим, балансиращо намаляването на инсулта спрямо сериозна хеморагия, което може да зависи от вида карцином, мястото (местата), стадия, противо-раковата терапия и така нататък.

Препоръки за профилактика на тромбоемболични събития при AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За профилактика на инсулт при пациенти с AF, които отговарят на условията за ОАС, NOACs се препоръчват за предпочитане пред VKAs (с изключение на пациенти с механични сърдечни клапи или умерена до тежка митрална стеноза). ^{423,424}	I	A
За оценка на риска от инсулт се препоръчва подход, базиран на рискови фактори, като се използва оценка на клиничния рисков скор за инсулт CHA ₂ DS ₂ -VASc, за първоначално идентифициране на пациентите с "нисък риск от инсулт" (CHA ₂ DS ₂ -VASc скор = 0 при мъжете или 1 при жените), на които не трябва да се предлага анти тромботична терапия. ^{334,388}	I	A
ОАС се препоръчва за инсултна превенция при пациенти с AF с CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥2 при мъже или ≥3 при жени. ⁴¹²	I	A
ОАС трябва да се има предвид за профилактика на инсулт при пациенти с AF с CHA ₂ DS ₂ -VASc скор 1 при мъжете или 2 при жените. Лечението трябва да бъде индивидуализирано на базата на нетна клинична полза и отчитане на значение и предпочитания за пациента. ^{338,378,380}	IIa	B
За оценка на хеморагичния риск се препоръчва официално структурирана оценка на риска на базата на рисков скор, за да помогне да се идентифицират немодифицируемите и да се обърне внимание на модифицируемите фактори на хеморагичния риск при всички пациенти с AF и да се идентифицират пациенти с потенциално висок хеморагичен риск, които трябва да бъдат планирани за ранен и по-чест клиничен преглед и проследяване. ^{388,395,404,406}	I	B
За официална оценка на хеморагичния риск, трябва да се има предвид HAS-BLED скорът, който помага за справяне с модифицируемите фактори на хеморагичния риск и за идентифициране на пациенти с висок хеморагичен риск (HAS-BLED скор ≥3) за ранни и по-чести клинични прегледи и проследяване. ^{388,395,404,406}	IIa	B
Препоръчва се преоценка на риска от инсулт и кървене на периодични интервали, за да се информират решенията за лечение (напр. започване на ОАС при пациенти, които вече не са с нисък риск от инсулт) и да се обърне внимание на потенциално модифицируеми рискови фактори за хеморагия. ^{389,478,479}	I	B
При пациенти с AF с първоначално нисък риск за инсулт, първата повторна оценка на риска от инсулт трябва да се направи 4 - 6 месеца след първоначалната оценка. ³⁸⁵⁻³⁸⁷	IIa	B
Ако се използва VKA, препоръката е за INR от 2,0 - 3,0, с индивидуален TTR ≥70%. ⁴¹⁴	I	B
При пациенти на VKA с ниско време в терапевтичния диапазон на INR (напр. TTR <70%), препоръчителни опции са:	I	B
• Преминаване към NOAC, но осигуряване на добро придържане и постоянство с терапията ^{415,416} ; или	IIa	B
• Усилия за подобряване на TTR (напр. обучение/консултиране и по-чести проверки на INR). ⁴⁸⁰	IIa	B
Само анти тромботична терапия (монотерапия или аспирин в комбинация с клопидогрел) не се препоръчва за профилактика на инсулт при AF. ^{440,441,480,481}	III	A
Изчисленият хеморагичен риск, при липса на абсолютни противопоказания за ОАС, не трябва сам по себе си да ръководи лечебните решения за използване на ОАС за профилактика на инсулт.	III	A
Клиничният модел на AF (т.е. първоначално открито, пароксизмално, персистиращо, дълготрайно персистиращо, перманентно) не трябва да обуславя индикацията за тромбо-профилактика. ¹⁶⁰	III	B

Препоръки за оклузия или изключване на LAA

Оклузията на LAA би могла да се вземе предвид за профилактика на инсулта при пациенти с AF и противопоказания за дългосрочно антикоагулантно лечение (напр. интракраниална хеморагия без обратима причина). ^{448,449,481,482}	IIb	B
Хирургична оклузия или изключване на LAA биха могли да се вземат предвид за предотвратяване на инсулт при пациенти с AF, подложени на сърдечна хирургия. ^{459,483}	IIb	C

AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65-74 години, Полова категория (женска); HAS-BLED = Хипертония, Патологична бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, По-възрастни (>65 години), Лекарства/алкохол едновременно; INR = международно нормализирано отношение; LAA = левопредсърдно ухо; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; NSAID = нестероидно противовъзпалително лекарство; ОАС = перорален антикоагулант; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

^c Включва неконтролирано BP; лабилни INRs (при пациенти вземащи VKA); алкохолен ексцес; едновременна употреба на NSAIDs или аспирин при антикоагулиран пациент; хеморагична тенденция или предиспозиция (напр. лекувайте стомашната язва, оптимизирайте бъбречната или чернодробната функция, и т.н.).

Тромбопрофилактиката при специфични високорискови групи се обсъжда подробно в *раздел 11*.

10.1.6. Вземане на решения за избягване на инсулт

В обсервационни популационни кохорти, както инсулт, така и смърт, са важни крайни точки, тъй като някои смъртни случаи биха могли да се дължат на фатални инсулти (при условие, че крайните точки не са определени в популационни кохорти, а церебралните изображения или аутопсиите не са задължителни). Тъй като ОАС намалява сигнификантно инсулта (с 64%) и смъртността по всички причини (с 26%) в сравнение с контролата или плацебо,⁴¹² крайните точки инсулт и/или смърт са важни във връзка с вземането на решения за тромбопрофилактика.

Прагът за инициране на ОАС с цел инсултна превенция, балансирайки намаляването на исхемичния инсулт спрямо риска от ИСН и свързаното с него QoL се оценява на 1,7%/година за варфарин и 0,9%/година за NOAC (данните от дабигатран са използвани за моделиращ анализ).⁴⁷⁴ Прагът за варфарин може да бъде дори по-нисък, ако се постигне качествен антикоагулационен контрол със среден TTR >70%.⁴⁷⁵

Предвид ограниченията на клиничните рискови скорове, динамичния характер на инсултния риск, по-големия риск от инсулт и смърт сред пациенти с AF с ≥ 1 неполов рисков фактор за инсулт и положителната нетна клинична полза от ОАС сред такива пациенти, препоръчваме по-скоро подход към инсултна превенция, основан на рискови фактори, вместо ненужно фокусиране върху (изкуствено дефинирани) „високорискови“ пациенти. Тъй като по подразбиране се предлага предотвратяване на инсулт, освен ако пациентът е с нисък риск, оценката CHA2DS2-VASc трябва да се прилага по редукционен начин, за да се вземе решение за ОАС или не.⁴⁷⁶

Така, първата стъпка при вземането на решение („А“ Антикоагулация/Избягване на инсулт) е да се идентифицират пациенти с нисък риск, които не се нуждаят от антитромботична терапия. Стъпка 2 е да се предложи инсултна профилактика (т.е. ОАС) на тези с ≥ 1 неполови рискови фактори за инсулт (силата на доказателствата се различава, в множество клинични проучвания за пациенти с ≥ 2 рискови фактора за инсулт и подгрупи от изпитвания/обсервационни данни за пациенти с 1 неполов рисков фактор за инсулт). Стъпка 3 е изборът на ОАС – NOAC (предвид относителната им ефективност, безопасност и удобство, тези лекарства обикновено са първи избор като ОАС за профилактика на инсулт при AF) или VKA (с добър TTR при >70%). Този „AF 3-стъпков“ път на пациента^{182 477} за стратификация на риска от инсулт и вземане на решение за лечение е показан във *Фигура 12*.

10.2. „В“ – (Better) По-добър контрол на симптомите

10.2.1. Контрол на честотата

Контролът на честотата е неразделна част от подхода към AF и често е достатъчен за подобряване на симптомите, свързани с AF. Много малко категорични доказателства съществуват за определяне на най-добрите средства и интензивност на лечението за контрол на честотата.^{484–486}

10.2.1.1. Таргетен/оптимален диапазон на камерната честота

Оптималната цел на сърдечната честота при пациенти с AF е неясна. В RCT RACE II (Ефикасност по отношение на Честотния Контрол при Постоянно Предсърдно Мъждене, Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) при пациенти с перманентно AF не е имало разлика в сборните клинични събития, класа NYHA (Ню Йоркската Сърдечна Асоциация, New York Heart Association), и хоспитализациите между стриктното [таргетна сърдечна честота <80 bpm (удара в минута, beats per minute) в покой и <110 bpm при умерено натоварване] и по-хлабаво (таргетна сърдечна честота <110 bpm) рамо,^{487,488} подобно на анализ в проучвания AFFIRM (Проследяващо Проучване на Подхода към Ритъма Предсърдно мъждене, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE.⁴⁸⁹ Следователно, лекият контрол на честотата е приемлив първоначален подход, независимо от състоянието на HF (с изключение на индуцирана от тахикардия кардиомиопатия), освен ако симптомите не изискват по-строг контрол на скоростта (*Фигура 13*).

10.2.1.2. Лекарства

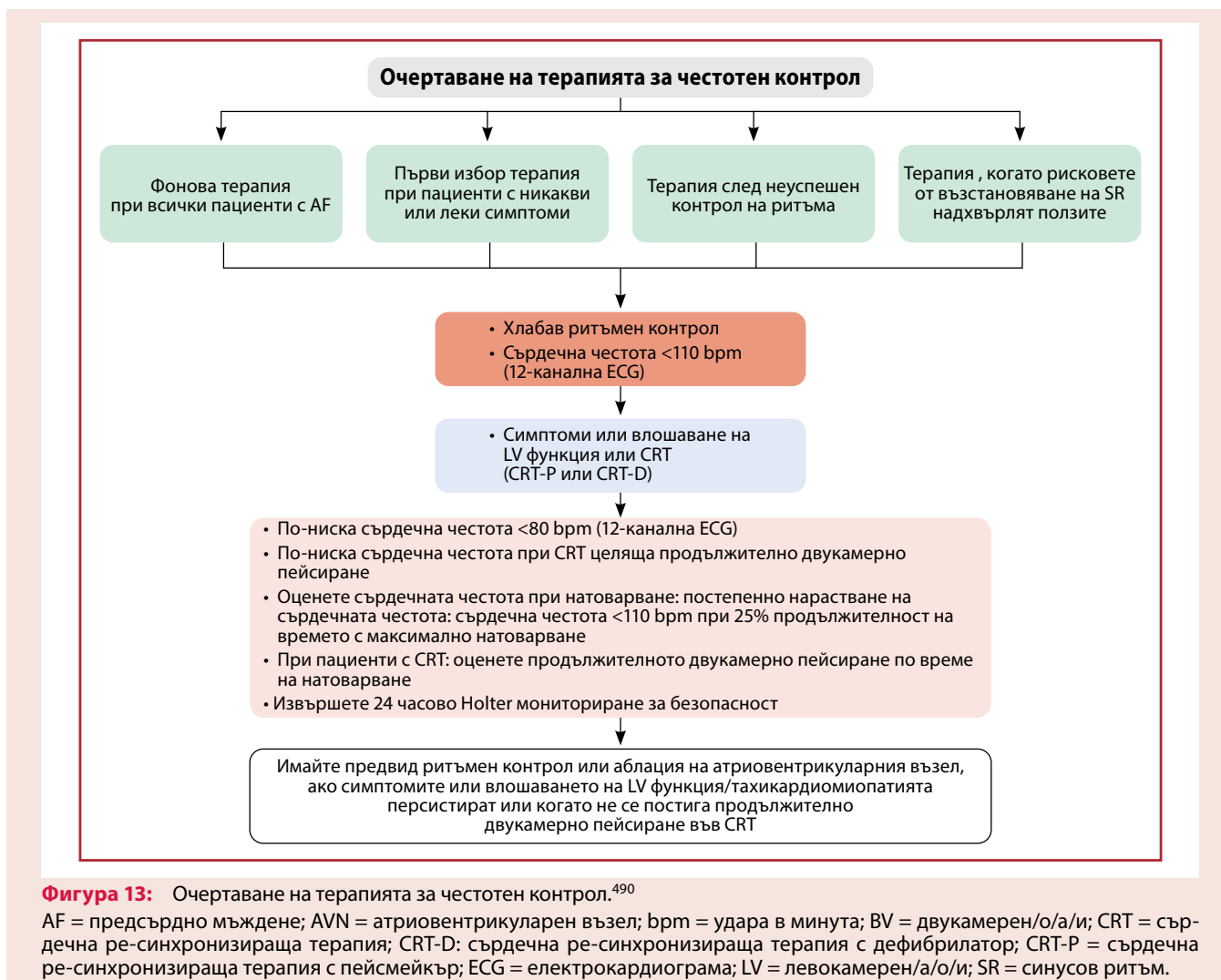
Фармакологичен контрол на честотата може да бъде постигнат с бета-блокери, дигоксин, дилтиазем и верапамил или комбинирана терапия (*Таблица 13*). Някои антиаритмични лекарства (AADs) също имат ограничаващи честотата свойства (напр. амиодарон, дронедарон, соталол), но като цяло те трябва да се използват само за контрол на ритъма. Изборът на лекарства за контрол на честотата зависи от симптомите, коморбидностите и потенциалните странични ефекти (*Таблица 13*).

Бета-блокерите са често агенти от първа линия за контрол на честотата, до голяма степен въз основа на подобър остър контрол на честотата. Интересното е, че прогностичната полза от бета-блокерите, наблюдавана при пациенти с HF с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) със синусов ритъм, беше поставена под въпрос при пациенти с AF.⁴⁹¹

Недихропиридиновите калциеви антагонисти (NDCC) верапамил и дилтиазем осигуряват разумен контрол на честотата⁴⁹² и могат да подобрят симптомите, свързани с AF⁴⁸⁶ в сравнение с бета-блокерите. В едно малко проучване на пациенти със запазена LVEF, NDCC е запазил физическия капацитет и е намалил натриуретичния пептид от В-тип.^{493,494}

Дигоксин и дигитоксин не са ефективни при пациенти с повишена симпатикова активност. Обсервационни проучвания свързват употребата на дигоксин с увеличена смъртност при пациенти с AF.^{495–497} Тази констатация вероятно се дължи по-скоро на пристрастия при подбор и предписването, а не на вреди, причинени от дигоксин,^{498–501} особено при положение, че дигоксинът обикновено се предписва на по-болни пациенти.⁵⁰² По-ниските дози дигоксин може да са свързани с по-добра прогноза.⁵⁰² Текущ RCT е насочен към употребата на дигитоксин при пациенти с HFrEF.⁵⁰³

Амиодарон може да бъде полезен в краен случай, когато сърдечната честота не може да се контролира с комбинирана терапия при пациенти, които не отговарят на условията за нефармакологичен контрол на честотата, т.е. аблация на атриовентрикуларния възел и пейсиране, въпреки екстракардиалните неблагоприятни ефекти на лекарството.⁵⁰⁴ (*Таблица 13*).



10.2.1.3. Остър контрол на честотата

В остри условия, лекарите трябва винаги да оценяват подлежащите причини, като инфекция или анемия. Бета-блокери и дилтиазем/верапамил са предпочитани пред дигоксин, поради бързото им начало на действие и ефективност при висок симпатиков тонус.⁵⁰⁷⁻⁵¹¹ Изборът на лекарство (Таблица 13 и Фигура 14) и таргетната сърдечна честота ще зависят от характеристиките на пациента, симптомите, стойността на LVEF и хемодинамиката, но приемливият първоначален подход на сърдечната честота изглежда приемлив (Фигура 13). Може да е необходима комбинирана терапия. При пациенти с HFrEF трябва да се използват бета-блокери, дигиталис или тяхното комбиниране.^{512,513} При критично болни пациенти и тези с тежко нарушена LV систолна функция може да се използва i.v. амиодарон.^{504,514,515} При нестабилни пациенти трябва да се вземе предвид спешна кардиоверсия (точка 11.1).

10.2.1.4. Аблация на атриовентрикуларния възел и пейсиране

Аблация на атриовентрикуларния възел и имплантацията на пейсмейкър може да контролират сърдечната честота, когато лекарствата не успеят. Процедурата е сравнително проста и с ниска честота на усложнения и нисък риск от дългосрочна смъртност,^{516,517} особено когато пейсмей-

кърът е имплантиран няколко седмици преди аблация на атриовентрикуларния възел, а първоначалната честота на пейсиране след аблация е нагласена на 70–90 bpm.^{518,519} Процедурата не влошава LV функция⁵²⁰ и дори може да подобри LVEF при избрани пациенти.⁵²¹⁻⁵²³ Повечето проучвания са включвали по-възрастни пациенти с ограничена продължителност на живота. При по-млади пациенти, аблация на атриовентрикуларния възел трябва да се има предвид, само ако има спешна нужда от контрол на скоростта, а всички други фармакологични и нефармакологични възможности за лечение са били внимателно оценени. Изборът на пейсираща терапия (деснокамерно или двукамерно пейсиране) ще зависи от характеристиките на пациента.^{524,525} Пейсирането на снопа на Хис след аблация на атриовентрикуларния възел може да се превърне в привлекателен алтернативен режим на пейсиране,⁵²⁶ който се тества в момента в текущи клинични изпитвания (NCT02805465, NCT02700425).

При тежко симптоматични пациенти с постоянно AF и поне една хоспитализация за HF, може да се предпочете аблация на атриовентрикуларния възел, комбинирана със сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT). При едно малко RCT, първичният комбиниран изход (смърт или хоспитализация поради HF, или влошаване на HF) е бил сигнификантно по-рядко срещан в групата за аблация + CRT

Таблица 13: Лекарства за контрол на честотата при AF^a

	Венозно приложение	Обичайна перорална поддържаща доза	Противопоказания
Бета-блокери^b			
Метопролол тартрат	2.5 – 5 mg i.v. болус; до 4 дози	25 – 100 mg b.i.d.	В случай на астма, използвайте бета-1-блокери. Противопоказани при остра HF и анамнеза за тежък бронхоспазъм.
Метопролол XL (сукцинат)	N/A	50 – 400 mg o.d.	
Бизопролол	N/A	1.25 – 20 mg o.d.	
Атенолол ^c	N/A	25–100 mg o.d.	
Естмолол	500 µg/kg i.v. болус за 1 минута; последван от 50 – 300 µg/kg/min	N/A	
Ландиолол	100 µg/kg i.v. болус за 1 минута; последван от 10 – 40 µg/kg/min; при пациенти със сърдечна дисфункция: 1 – 10 µg/kg/min	N/A	
Небиволол	N/A	2.5 – 10 mg o.d.	
Карведилол	N/A	3.125 – 50 mg b.i.d.	
Недихидропиридинови антагонисти на калциевите канали			
Верапамил	2.5 – 10 mg i.v. болус за 5 минута	40 mg b.i.d. до 480 mg o.d. (удължено освобождаване)	Противопоказани при HFrEF. Адаптирайте дозите при чернодробно и бъбречно нарушение.
Дилтиазем	0.25 mg/kg i.v. bolus over 5 min, then 5 – 15 mg/h	60 mg t.i.d. to 360 mg o.d. (удължено освобождаване)	
Дигиталисови гликозиди			
Дигоксин	0.5 mg i.v. bolus (0.75 – 1.5 mg за 24 часа на разделни дози)	0.0625 – 0.25 mg o.d.	Високи плазмени нива свързани с повишена смъртност. Проверете бъбречната функция преди започване и адаптирайте дозата при CKD пациенти.
Дигитоксин	0.4 – 0.6 mg	0.05 – 0.1 mg o.d.	
Други			
Амиодарон	300 mg i.v. разтворени в 250 mL 5% декстроза за 30 – 60 минути (за предпочитане през централна венозна канюла), последвани от 900 – 1200 mg i.v. за 24 часа разтворени до 500 – 1000 mL през централна венозна канюла.	200 mg o.d. след натоварване с 3 x 200 mg дневно за 4 седмици, след това 200 mg дневно ^{536 d} (намалете други контролиращи честотата лекарства според сърдечната честота)	В случай на тиреоидна болест, само при липса на други възможности

AF = предсърдно мъждене; b.i.d. = два пъти дневно; CKD = хронична бъбречна болест; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = HF с намалена изтласкваща фракция; i.v. = интравенозно; min = минути; N/A = не са налични или не са широко достъпни; o.d. = веднъж дневно; t.i.d. = три пъти дневно.

^a Всички лекарства за контрол на честотата са противопоказани при синдром на Wolff-Parkinson-White, също i.v. амиодарон.

^b Предлагаат се и други бета-блокери, но не се препоръчват като специфична терапия за контрол на честотата при AF и следователно не се споменават тук (напр. пропранолол и лабеталол).

^c Няма данни за атенолол; не трябва да се използва при HFrEF.

^d Режимът на натоварване може да варира; i.v. дозировка трябва да се има предвид при изчисляване на общото натоварване.

спрямо рамото с лекарство ($P = 0,013$), а пациентите с аблация + CRT са показали 36% намаляване на симптомите и физическите ограничения при 1-годишно проследяване ($P = 0,004$).⁵²⁷ Появяващите се доказателства подсказват, че пейсирането на снапа на Хис може да бъде алтернатива при тези пациенти.⁵²⁸

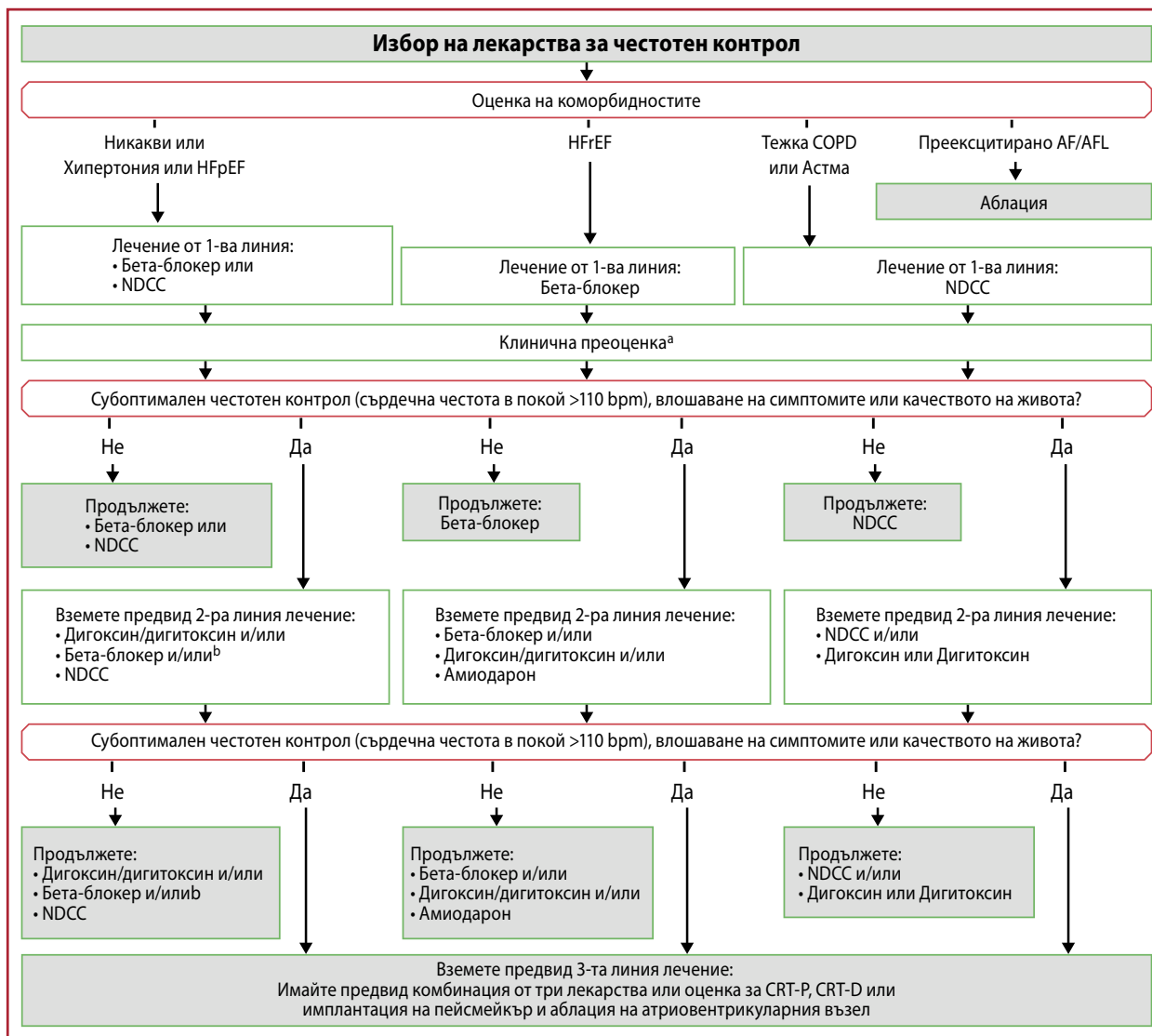
10.2.2. Ритъмен контрол

„Стратегия за контрол на ритъма“ се отнася до опити за възстановяване и поддържане на синусов ритъм и може да включва комбинация от лечебни подходи, включително кардиоверсия,^{164,234} антиаритмични лекарства,^{233,537,538} и катетърна аблация,^{539–541} заедно с адекватен честотен контрол, антикоагулантна терапия (раздел 10.2.2.6) и цялостна сърдечно-съдова профилактична терапия (терапия нагоре по веригата, включително управление на начина на живот и сънната апнея) (Фигура 15).

10.2.2.1. Показания за ритъмен контрол

Въз основа на наличните в момента доказателства от RCTs, основната индикация за контрол на ритъма е да се намалят симптомите, свързани с AF и да се подобри QoL (Фигура 15). В случай на несигурност, опитът за възстановяване на синусовия ритъм с цел оценка на отговора към терапията може да бъде рационална първа стъпка. Трябва да се имат предвид фактори, които могат да благоприятстват опит за контрол на ритъма^{542,543} (Фигура 15).

Тъй като прогресията на AF е свързана с влошаване на QoL⁵⁴⁴ и с течение на времето става необратима или по-малко податлива на лечение, контролът на ритъма¹⁷⁶ може да бъде подходящ избор, въпреки че понастоящем няма съществени доказателства, че това може да доведе до различен изход. Съобщава се, че честотата на прогресия на AF е била значително по-ниска при контрол на ритъма, отколкото при контрол на честотата.⁵⁴⁵ По-напреднала възраст,



Фигура 14: Избор на лекарства за честотен контрол.⁴⁹⁰

AF = предсърдно мъждене; AFL = предсърдно трептене; COPD = хронична обструктивна коронарна болест; CRT-D = сърдечна ре-синхронизираща терапия с дефибрилатор; CRT-P = сърдечна ре-синхронизираща терапия с пейсмейкър; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; NDCC = Недихидропиридинов блокери на калциевите канали.

^a Клиничната преоценка трябва да бъде фокусирана върху оценка на сърдечната честота в покой, симптомите, свързани с AF/AFL и качеството на живот. В случай на неоптимален контрол на честотата (сърдечна честота в покой >110 удара в минута), влошаване на симптомите или качеството на живот, помислете за втората линия и, ако е необходимо, за възможностите на третата линия лечение.

^b Внимателно въвеждане на бета-блокери и NDCC, 24-часов Холтер, за да бъде проверено за брадикардия.

Препоръки за контрол на камерната честота при пациенти с AF^a

Препоръки	Клас ^b	Ниво ^c
Бета-блокери, дилтиазем или верапамил се препоръчват като лекарства от първи избор за контрол на сърдечната честота при пациенти с AF с LVEF ≥40%. ^{492,507,511,529}	I	B
Препоръчват се бета-блокери и/или дигоксин за контрол на сърдечната честота при пациенти с AF с LVEF <40%. ^{486,491,502,512,530-532}	I	B
Трябва да се има предвид комбинирана терапия, включваща различни лекарства ^d за контрол на честотата, ако едно лекарство не постига прицелната сърдечна честота. ^{533,534}	IIa	B
Пулс в покой от <110 bpm (т.е. хлабав контрол на честотата) трябва да се има предвид като първоначална цел на сърдечната честота при контролираща честотата терапия. ⁴⁸⁸	IIa	B

Продължава

Продължение

Аблация на атриовентрикуларния възел трябва да се вземе предвид с цел контролиране на сърдечната честота при пациенти, които не реагират или не понасят интензивна терапия за честотен и ритъмен контрол и не отговарят на условията за контрол на ритъма чрез LA аблация, като се приема, че тези пациенти ще станат зависими от пейсмейкъра. ^{516,523,535,536}	IIa	B
При пациенти с хемодинамична нестабилност или тежко потисната LVEF би могъл да се вземе предвид интравенозен амиодарон за остър контрол на сърдечната честота. ^{504,514,515}	IIb	B

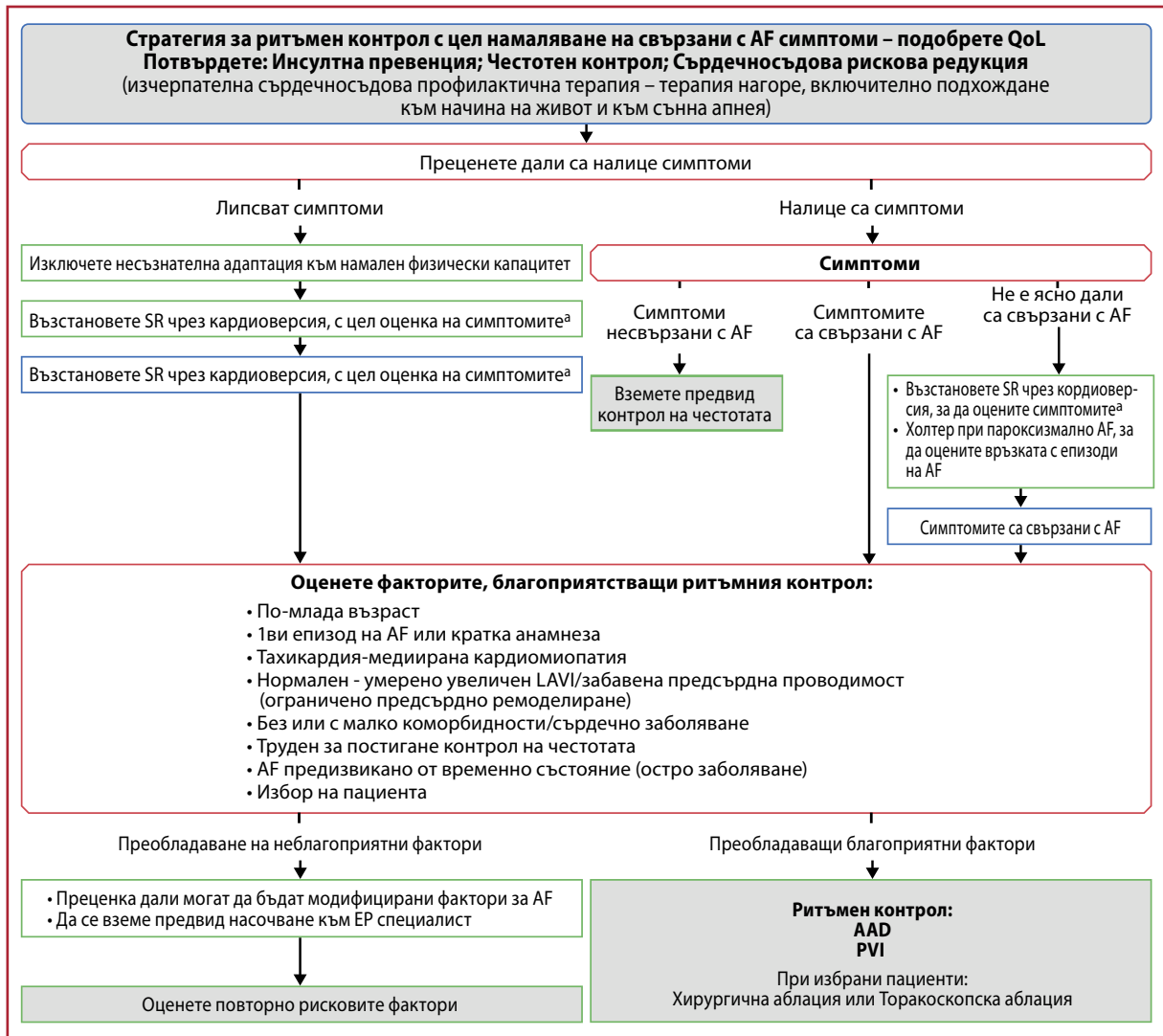
AF = предсърдно мъждене; bpm = удара в минута; ECG = електрокардиограма; LA = левопредсърден а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция.

^a Вижте раздел 11 за контрол на камерната честота при различни едновременни състояния при популации с AF.

^b Клас на препоръките.

^c Доказателствено ниво.

^d Комбинирането на бета-блокери с верапамил или дилтиазем трябва да се извършва с внимателно проследяване на сърдечната честота чрез 24-часова ECG, за да се провери за брадикардия.⁴⁸⁸



Фигура 15: Стратегия за ритъмен контрол.

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; CMP = кардиомиопатия; CV = кардиоверсия; LAVI = индекс на левопредсърден обем; PAF = пароксизмално предсърдно мъждене; PVI = изолация на пулмонална вена; QoL = качество на живота; SR = синусов ритъм.

^a Вземете предвид кардиоверсия, за да потвърдите, че липсата на симптоми не се дължи на несъзнателна адаптация към намален физически и/или умствен капацитет.

персистиращо AF и предишен инсулт/ТИА независимо предсказват прогресия на AF,⁵⁴⁵ което може да се има предвид при вземане на решение за стратегията на лечение. За много пациенти може да си струва да се обмисли ранна намеса за

предотвратяване на прогресията на AF,⁵⁴⁶ включително оптимално управление на рисковия фактор.²⁴⁵ Продължаващи проучвания при пациенти с ново-диагностицирано симптомно AF ще оценят дали ранните интервенции за контрол

на ритъма, като катетърна аблация на AF, предлагат възможност за спиране на прогресивните патоанатомични промени, свързани с AF.⁵⁴⁷ Има обаче доказателства, че поне при някои пациенти успешната стратегия за контрол на ритъма с катетърна аблация на AF може да не повлияе на развитието на предсърден субстрат.⁵⁴⁸ Важни доказателства относно ефекта от ранната терапия за контрол на ритъма върху клиничните резултати се очакват през 2020 г. от продължаващото проучване EAST (Изпитване Ранно лечение на Предсърдно мъждане за превенция на Инсулт, Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial).⁵⁴⁹

Общи препоръки относно активното информирано участие на пациента в споделеното вземане на решения (*раздел 9*) се прилагат и в стратегиите за контрол на ритъма. Същите принципи трябва да се прилагат при пациенти жени и мъже с AF, когато се обмисля терапия за контрол на ритъма.⁵⁵⁰

Препоръки за ритъмен контрол

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Терапия за контрол на ритъма се препоръчва за подобряване на симптомите и QoL при симптоматични пациенти с AF. ⁵⁵¹⁻⁵⁵³	I	A
AF = предсърдно мъждане; QoL = качество на живота.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

10.2.2.2. Кардиоверсия

10.2.2.2.1. Незабавна кардиоверсия/елективна кардиоверсия.

Остър контрол на ритъма може да се извърши като спешна кардиоверсия при хемодинамично нестабилен пациент с AF или в неспешна ситуация. Синхронизираната електрическа кардиоверсия с прав ток е предпочитаният избор при пациенти с хемодинамично компрометирано AF, тъй като е по-ефективна от фармакологичната кардиоверсия и води до незабавно възстановяване на синусовия ритъм.^{554,555} При стабилни пациенти може да се направи опит за фармакологична кардиоверсия или за електрическа кардиоверсия; фармакологичната кардиоверсия е по-малко ефективна, но не изисква седация. Трябва да се отбележи, че предварителното третиране с AADs може да подобри ефикасността на плановата електрическа кардиоверсия.⁵⁵⁶ Един RCT показва, че максималната електрическа кардиоверсия с фиксирана енергия е по-ефективна от стратегията с ескалация на енергията.⁵⁵⁷

В един RCT подходът “изчакай и наблюдавай” само с лекарства за контрол на честотата и кардиоверсия, когато е необходимо, в рамките на 48 часа от появата на симптоми, е бил толкова безопасен, колкото и не по-малостоеен от незабавната кардиоверсия на пароксизмално AF, която често отзвучава спонтанно в рамките на 24 часа.⁵⁵⁸

Плановата кардиоверсия се отнася до ситуацията, когато кардиоверсията може да бъде планирана след най-близките часове. Обсервационни данни²⁴³ показваха, че кардиоверсията не е довела до подобряване на QoL, свързано с AF или спиране на прогресията на AF, но много от тези пациенти не са получили допълнителни терапии за контрол на ритъма.²⁴³ Други проучвания са съобщили за значително подобряване на QoL при пациенти, които са поддържали синусов ритъм след електрическа кардиоверсия и единствената променлива, независимо свързана с умерен до голям по размери ефект, е бил синусовият ритъм след 3 месеца.²³²

Факторите, свързани с повишен риск от рецидив на AF след планова кардиоверсия, включват по-напреднала възраст, женски пол, предишна кардиоверсия, хронична обструктивна белодробна болест (COPD), бъбречно увреждане, структурно сърдечно заболяване, по-голям индекс на обема на LA, и HF.^{164,559,560} Лечение на потенциално модифицируеми състояния трябва да се вземат предвид преди кардиоверсия, за да се улесни поддържането на синусовия ритъм (Фигура 15).²⁴⁵ В случай на рецидив на AF след кардиоверсия при пациенти с персистиращо AF, ранната повторна кардиоверсия може да удължи следващата продължителност на синусовия ритъм.⁵⁶¹

Неспешната кардиоверсия е противопоказана при наличие на известен LA тромб. Трябва да се оцени пери-процедурният тромбоемболичен риск, както и пери-процедурната и дългосрочна употреба на ОАС, независимо от начина на кардиоверсия (т.е. фармакологична кардиоверсия или електрическа кардиоверсия) (*раздел 10.2.2.6*). Блок-схема за вземане на решение за кардиоверсия е показана във *Фигура 16*.

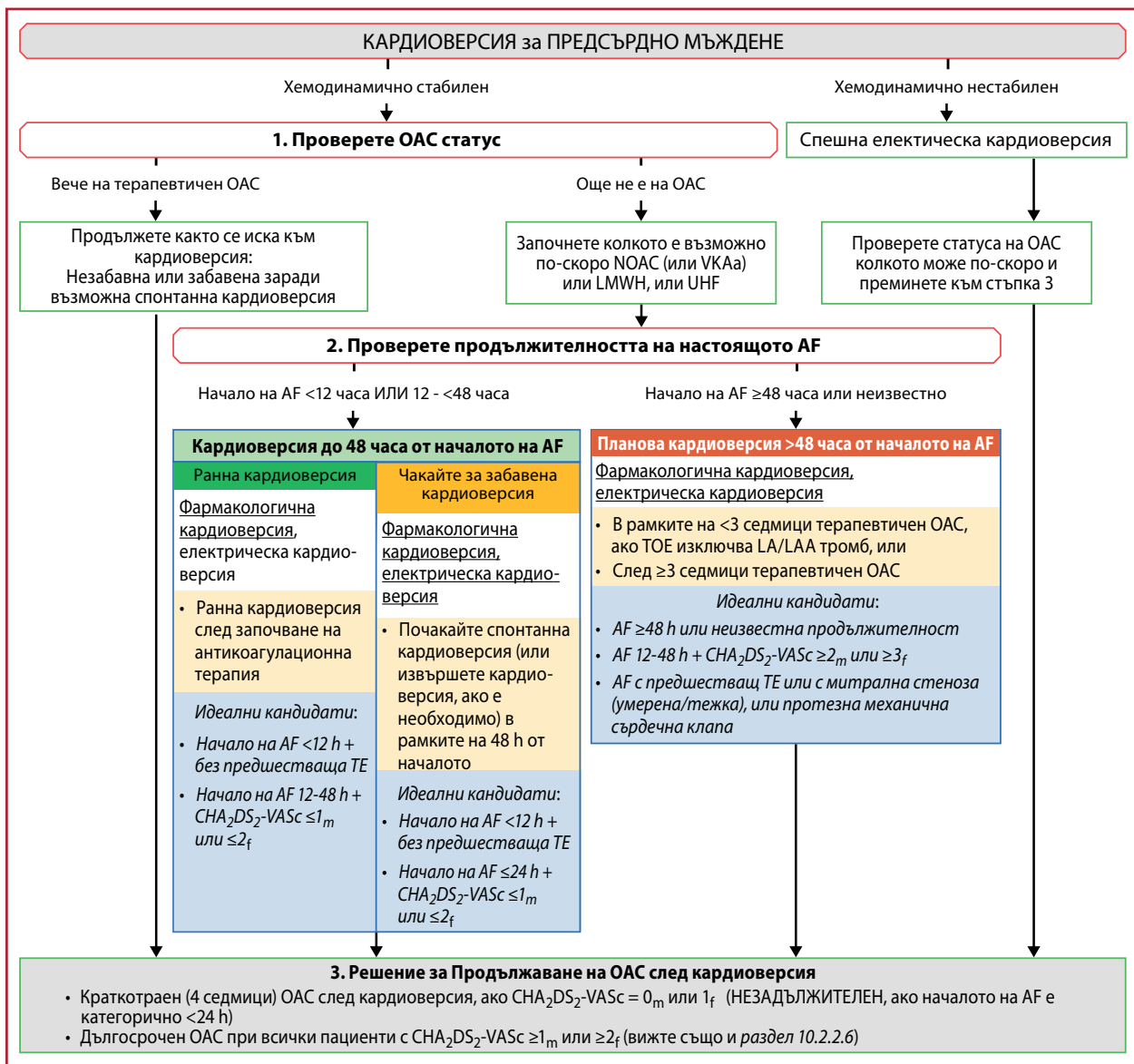
10.2.2.2.2. Електрическа кардиоверсия.

Електрическа кардиоверсия може да се извърши безопасно при седирани пациенти, третирани с i.v. мидазолем и/или пропофол или етоomidат.⁵⁶² Мониторирание на BP и оксиметрия по време на процедурата трябва да се използват рутинно. Рядко може да се наблюдават изгаряния на кожата. В случай на брадикардия след кардиоверсия, задължително трябва да има интравенозен атропин или изопротеренол, или временна транскутанна стимулация. Двухазните дефибрилатори са стандарт, поради тяхната превъзхождаща ефективност в сравнение с монофазните дефибрилатори.^{563,564} Предно-задните позиции на електродите възстановяват по-ефективно синусовия ритъм,^{554,555} докато други доклади подсказват, че специфичното позициониране на електрическата подложка не е от решаващо значение за успешна кардиоверсия.⁵⁶⁵

10.2.2.2.3. Фармакологична кардиоверсия (включително “хапче в джоба”).

Фармакологичната кардиоверсия към синусов ритъм е планова процедура, показана при хемодинамично стабилни пациенти. Истинската ѝ ефикасност е пристрастна, поради спонтанното възстановяване на синусовия ритъм в рамките на 48 часа от хоспитализацията при 76 - 83% от пациентите с настъпило скорошно AF (10 - 18% в рамките на първите 3 часа, 55 - 66% в рамките на 24 часа и 69% в рамките 48 h).⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸ Следователно, стратегия “изчакване-и-наблюдение” (обикновено за <24 h) може да се има предвид при пациенти със скорошен пристъп на AF като не-лоша алтернатива на ранната кардиоверсия.⁵⁵⁸

Изборът на конкретно лекарство се основава на вида и тежестта на асоциираното сърдечно заболяване (*Таблица 14*), а фармакологичната кардиоверсия е по-ефективна при AF със скорошно начало. Флекаинид (и други агенти от клас Ic), показан при пациенти без значителна LV хипертрофия на (LVH), систолна дисфункция на LV или исхемична болест на сърцето, води до бързо (3 - 5 часа) и безопасно⁵⁶⁹ възстановяване на синусовия ритъм при >50% от пациентите,⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁴ докато i.v. амиодарон, показан главно при пациенти със HF, има ограничен и забавен ефект, но може да забави сърдечната честота в рамките на 12 h.^{570,575-577} Интравенозният вернакалант е най-бързото кардиовертиращо лекарство, включително при пациенти с лека СН и исхемична болест на сърцето, и е по-ефективен от амиодарон⁵⁷⁸⁻⁵⁸³ или флек-



Фигура 16: Блок-схема за вземане на решение за кардиоверсия на AF в зависимост от клиничното представяне, появата на AF, приема на орален антикоагулант и рисковите фактори за инсулт.

AF = предсърдно мъждане; CHA2DS2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); cardioversion = кардиоверсия; ECV = електрическа кардиоверсия; h = час; LA = ляво предсърдие; LAA = левопредсърдно ухо; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; TE = тромбоемболизъм; TOE = трансезофагеална ехокардиография; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

каинид.⁵⁸⁴ Дофетилид не се използва в Европа и рядко се използва извън Европа. Ибутилид е ефективен за конверсия на предсърдно трептене (AFL) в синусов ритъм.⁵⁸⁵

При избрани амбулаторни пациенти с редки епизоди на пароксизмално AF, прилаганата сам на себе си перорална доза флекаинид или пропafenон е малко по-малко ефективна, отколкото вътре-болничната фармакологична кардиоверсия, но може да бъде предпочетена (позволяваща по-ранна конверсия), при условие че безопасността и ефикасността на лекарството са установени преди това в болнична обстановка.⁵⁸⁶ При пациенти, лекувани с AAD от клас Ic (особено флекаинид), трябва да се въведе блокиращо ат-

риовентрикуларния възел лекарство, за да се избегне трансформация в AFL с проводимост 1:1.⁵⁸⁷

10.2.2.2.4. Проследяване след кардиоверсия.

Целите на проследяването след кардиоверсия са показани в Таблица 15. Когато се оценява ефикасността на стратегия за контрол на ритъма, важно е да се балансират симптомите и страничните ефекти на AAD. Пациентите трябва да бъдат анализирани след кардиоверсия, за да се установи дали вместо текущо лечение е необходима алтернативна стратегия за контрол на ритъма, включително катетърна аблация на AF или подход за контрол на честотата.

Таблица 14 Антиаритмични лекарства използвани за възстановяване на синусов ритъм

Антиаритмични лекарства за възстановяване на синусов ритъм (фармакологична кардиоверсия)				
Лекарство	Път на приложение	Начална доза за кардиоверсия	Следващо дозиране за кардиоверсия	Остра честота на успех и очаквано време до синусов ритъм
Флекаинид^a	Перорално ^b i.v.	200–300 mg 2 mg/kg за 10 min		Като цяло: 59–78% (51% след 3 h, 72% след 8 h)
Пропафенон^a	Перорално ^b i.v.	450–600 mg 1.5 – 2 mg/kg за 10 min		Перорално: 45–55% за 3 h, 69–78% за 8 h; i.v.: 43–89% До 6 h
Вернакалант^c	i.v.	3 mg/kg за 10 min	2 mg/kg за 10 min (10 - 15 min след началната доза)	<1 h (50% конверсия в рамките на 10 min)
Амиодарон^a	i.v.	5 – 7 mg/kg за 1 – 2 h	50 mg/h (максимум 1.2 g за 24 h)	44% (8–12 h до няколко дена)
Ибутилид^c	i.v.	1 mg за 10 min 0.01 mg/kg при телесно тегло <60 kg	1 mg за 10 min (10 - 20 min след началната доза)	31–51% (AF) 63–73% (AFL) ≈ 1 h

Противопоказания/предупреждения/коментари

- Не трябва да се използва при ишемична болест на сърцето и/или значима структурна болест на сърцето
- Може да предизвикат хипотония, AFL с проведяване 1:1 (при 3.5 – 5.0% от пациентите)
- Флекаинид може да индуцира леко разширение на QRS комплекса
- НЕ използвайте за фармакологична кардиоверсия на AFL
- Не трябва да се използва при пациенти с артериална хипотония (SBP <100 mmHg), скоршен ACS (в рамките на 1 месец), HF NYHA III или IV, удължен QT, или тежка аортна стеноза
- Може да причини артериална хипотония, удължаване на QT, разширяване на QRS, или непропорционална камерна тахикардия
- Може да причини флешит (използвайте голяма периферна вена, избягвайте i.v. приложение >24 hours и предпочитайте да използвате волуметрична помпа)
- Може да причини хипотония, брадикардия/атриовентрикуларен блок, удължаване на QT
- Само ако няма други варианти при пациенти с хипотиреоидизъм (риск от тиреотоксикоза)
- Ефективен за конверсия на AFL
- Не трябва да се използва при пациенти с удължен QT, тежка LVH, или LVEF
- Трябва да се използва в условията на отделение за сърдечни грижи, тъй като може да причини удължаване на QT интервала, полиморфна камерна тахикардия (torsades de pointes)
- ECG мониториране най-малко 4 часа след приложението с цел улавяне на проаритмично събитие

AAD = антиаритмично лекарство; ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; AFL = предсърдно трептене; b.i.d. = два пъти дневно; CrCl = креатининов клирънс; CYP2D6 = цитохром P450 2D6; ECG = електрокардиограма; EHRA = Европейска асоциация по сърдечен ритъм; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; HF = сърдечна недостатъчност; i.v. = интравенозно; LV = левокамерен а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; LVH = LV хипертрофия; NYHA = NYHA III или IV; Sърдечна Асоциация; QRS = QRS интервал; QT = QT интервал; SA = синоатриален а/о/и; SBP = систолно кръвно налягане; UKA = витамин К антагонист.

^a Най-често се използва за кардиоверсия на AF, налична в повечето страни.

^b Може да се прилага самостоятелно от избрани амбулаторни пациенти като стратегия за лечение „хапче в джоба“.

^c Не се предлага в някои страни.

За повече подробности относно фармакокинетичните или фармакодинамичните свойства се обрънете към ANRA за AADs-клинична употреба и вземане на клинични решения: консенсусен документ.⁵⁶⁸

Таблица 15: Цели на проследяване след кардиоверсия на AF

Цели
Ранно разпознаване на рецидив на AF чрез запис на ECG след кардиоверсия
Оценяване на ефикасността на контрола на ритъма чрез оценка на симптомите
Мониторинг на риска от проаритмия чрез редовен контрол на PR, QRS и QTc интервалите при пациенти на AADs от клас I или III
Оценка на баланса между симптомите и страничните ефекти на терапията, като се вземат предвид QoL и симптомите
Оценка на свързаните с AF заболявания и свързаните с AAD странични ефекти върху съпътстващите сърдечно-съдови заболявания и функцията на LV
Оптимизация на условията за поддържане на синусов ритъм, включително управление на сърдечно-съдовия риск (контрол на BP, лечение на HF, повишаване на кардиореспираторната годност и други мерки, вижте <i>раздел 11</i>).

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; ECG = електрокардиограма; HF = сърдечна недостатъчност; LV = левокамерен/а/о/и; PR = PR интервал; QoL = качество на живота; QRS = QRS интервал; QTc = коригиран QT интервал.

Препоръки за кардиоверсия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
За фармакологична кардиоверсия на наскоро настъпило AF, се препоръчва i.v. вернакалант (с изключение на пациенти с скоросен ACS или тежка HF) или флекаинид, или пропafenон (с изключение на пациенти с тежко структурно сърдечно заболяване). ^{569,573,579,582,588-590}	I	A
Интравенозният амиодарон се препоръчва за кардиоверсия на AF при пациенти със HF или структурно сърдечно заболяване, ако забавената кардиоверсия съответства на клиничната ситуация. ^{515,591,592}	I	A
Кардиоверсията на AF (електрическа или фармакологична) се препоръчва при симптоматични пациенти с персистиращо AF, като част от терапията за контрол на ритъма. ^{232,233,593,594}	I	B
Фармакологичната кардиоверсия на AF е показана само при хемодинамично стабилен пациент, след като се вземе предвид тромбоемболичния риск. ⁵⁹⁵	I	B
Трябва да се вземе предвид предварително лечение с амиодарон, флекаинид, ибутилид или пропafenон, за да се улесни успехът на електрическата кардиоверсия. ^{556,596-599}	IIa	B
При избрани пациенти с нечесто и скорошно AF със скорошно начало и без значимо структурно или исхемично сърдечно заболяване трябва да се има предвид еднократна самоприложена перорална доза флекаинид или пропafenон (подход „хапче в джоба“) за водена от пациента кардиоверсия, но само след оценка за ефикасност и безопасност. ^{574,586,600,601}	IIa	B
За пациенти със синдром на болния синусов възел, нарушения на атриовентрикуларната проводимост или удължен QTc (>500 ms) не трябва да се прави опит за фармакологична кардиоверсия, освен ако не са взети предвид рисковете от проаритмия и брадикардия.	III	C

ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; HF = сърдечна недостатъчност; ms = милисекунди; i.v. = интравенозно; QTc = коригиран QT интервал. Забележка: За кардиоверсия при различни специфични състояния и популации с AF, вижте *раздел 11*.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

10.2.2.3. Катетърна аблация на предсърдно мъждене

Катетърната аблация на AF е утвърдено лечение за предотвратяване на рецидиви на AF.^{1,602-604} Когато се извършва от подходящо обучени оператори, катетърната аблация на AF е безопасна и превъзхождаща алтернатива на AAD за

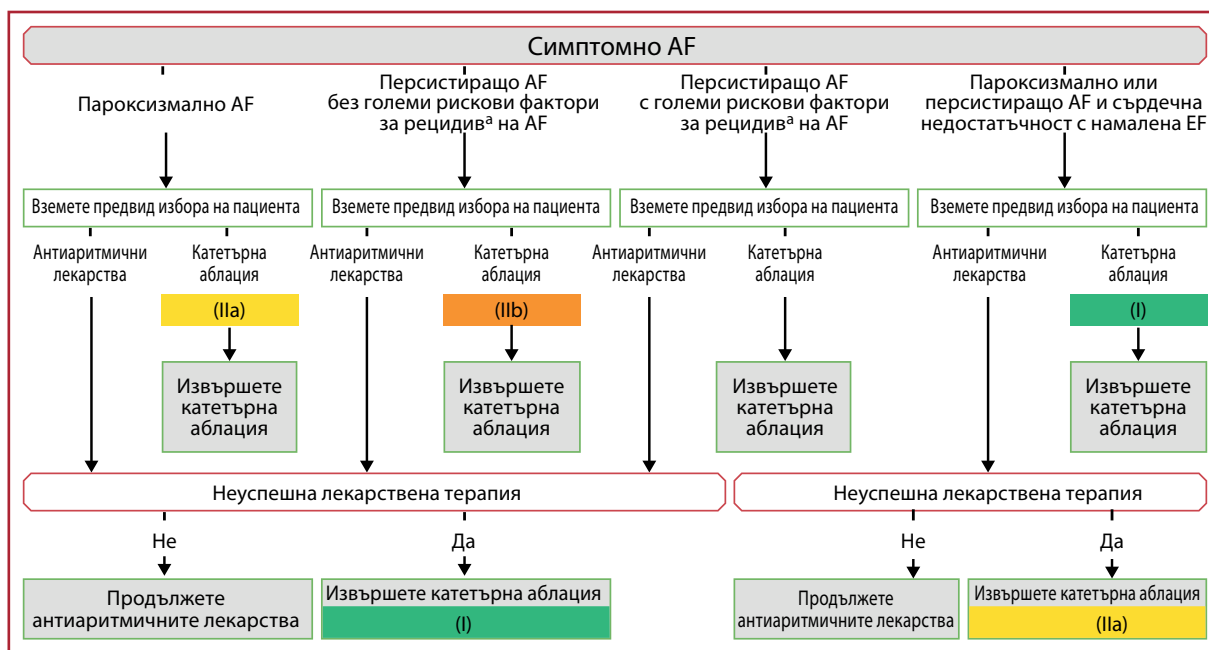
поддържане на синусов ритъм и подобряване на симптомите.^{165,235-242,246,247,605-618} Препоръчва се обсъждане с пациента на ефикасността и степента на усложнения на катетърната аблация на AF и AADs, когато за дългосрочен подход е избран ритъмният контрол.

10.2.2.3.1. Показания.

В следващия раздел са представени показанията за катетърна аблация на AF при пароксизмално и персистиращо AF при пациенти със и без рискови фактори за рецидив на AF след аблация. Разграничението между персистиращо и дълготрайно персистиращо AF е пропуснато, тъй като с произволното и изкуствено второ понятие се обозначава само продължителността на персистиращото AF над 12-месеца. Значението на тази граница като като единична мярка никога не е било убедително доказано.

Идентифицирани са редица рискови фактори за рецидив на AF след аблация на AF, включително размер на LA, продължителност на AF, възраст на пациента, бъбречна дисфункция и визуализация на субстрата чрез MRI.⁶¹⁹⁻⁶²⁵ Скорошни систематични прегледи на модели за прогнозиране на рецидив на AF след катетърна аблация показаха потенциалните ползи от рисковите прогнози, но е желателна по-стабилна оценка на такива модели.^{167,626} Вариации на модела могат да бъдат измерени преди аблация; следователно моделите могат да бъдат използвани предпроцедурно, за да се предскаже вероятността за рецидив.⁶²⁷⁻⁶³⁵ Въпреки това, понастоящем не е идентифициран нито един скор, който да е постоянно по-добър от други. И така, понастоящем, за подобрена и по-балансирана индикация за аблация при пациенти с персистиращо AF и рискови фактори за рецидив, трябва да се вземат предвид най-интензивно оценените предиктори на риска (включително продължителност на AF) и да се адаптират към ситуацията на отделния пациент, включително техните предпочитания. По-специално, пациентите трябва да бъдат изрично информирани за важността на лечението на модифицируемите рискови фактори за намаляване на риска от повтарящи се AF.^{621,636-652}

Показанията за катетърна аблация на AF са обобщени във *Фигура 17*. Катетърната аблация на AF е ефективна за поддържане на синусов ритъм при пациенти с пароксизмално и персистиращо AF.^{165,235-242,605-616} Основната клинична полза от катетърната аблация на AF е намаляването на симптомите, свързани с аритмията.^{246,247,603,604,607,617,653,654} Това е потвърдено в неотдавнашен RCT, който показва че подобрението на QoL е било значително по-високо в групата с аблационна спрямо тази с медикаментозна терапия, както и свързаното с това намаляване на обременяването с AF.²⁴⁶ Подобрението на симптомите е потвърдено и в неотдавнаш-



Фигура 17: Показания за катетърна аблация на симптомно AF.

Стрелките от AAD до аблация показват неуспешна лекарствена терапия.

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; EF = изтласкваща фракция; LA = левопредсърден/а/о/и.

^a Значително увеличен обем на LA, напреднала възраст, продължителност на AF, бъбречна дисфункция и други сърдечно-съдови рискови фактори.

^b В редки отделни случаи катетърната аблация може внимателно да се разглежда като терапия от първа линия.

^c Препоръчва се за обръщане на дисфункцията на LV, когато тахикардиомиопатията е много вероятна.

^d За подобряване на преживяемостта и намаляване на хоспитализацията.

ното голямо RCT CABANA (Катетърна аблация спрямо Антиаритмична Лекарствена Терапия за Предсърдно Мъждене, Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation),⁶⁵⁵ но изпитването показва, че стратегията за катетърна аблация на AF не намалява значително първичния комбиниран изход смърт, инвалидизиращ инсулт, сериозна хеморагия или сърдечен арест в сравнение с медикаментозна терапия. Тъй като нито едно RCT не е показало все още значително намаляване на смъртността по всички причини, инсулта или голямата хеморагия с катетърна аблация на AF в „общата“ AF популация, показанията за процедурата не са разширени извън облекчаването на симптомите,⁶¹⁷ и катетърна аблация на AF обикновено не е показана при безсимптомни пациенти. Допълнителни важни доказателства относно въздействието на аблация върху основните сърдечно-съдови събития се очакват от проучването EAST.⁶⁵⁶

При избрани пациенти със HF и намалена LVEF, два RCTs са показали намаляване на смъртността по всички причини и хоспитализациите с катетърна аблация на AF,^{611,657} макар че комбинираната смъртност и хоспитализацията за HF е основна крайна точка само в проучване CASTLE-AF (Катетърна аблация спрямо Стандартно конвенционално Лечение при пациенти с Левокамерна дисфункция и Предсърдно Мъждене, Catheter Ablation vs. Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation).⁶⁵⁷ Генерализацията на проучването наскоро беше оценена при голяма популация пациенти със HF.⁶⁵⁸ Този анализ показа, че само малък брой пациенти отговарят на критериите за включване в проучването (<10%), а пациентите, които отговарят на критериите за включване в CASTLE-

AF, са имали значителна полза от лечението, както е било показано в проучването.⁶⁵⁸ По-малкото AMICA (Подход към Предсърдно Мъждене при Застойна Сърдечна Недостатъчност с Аблация, Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation), което включва пациенти с по-напреднала HFrEF, не е показало ползи, спечелени от катетърната аблация на AF при едногодишно проследяване,⁶⁵⁹ докато неотдавнашен подгрупов анализ на CABANA е потвърдил ползите от катетърна аблация на AF при пациенти с HFrEF, показвайки значително намаляване на първичната крайна точка на проучването (смърт, инсулт, хеморагия, сърдечен арест) и намалена смъртност в групата с аблация.^{617,660} Като цяло, катетърната аблация на AF при пациенти с HFrEF води до по-високи нива на запазен синусов ритъм и по-голямо подобрене на LVEF, физическия капацитет и QoL в сравнение с AAD и контрола на честотата.^{611,657,661–671} Съответно, аблация трябва да се има предвид при пациенти с HFrEF, които са били избрани за лечение чрез контрол на ритъма с цел подобряване на QoL и LV функция и за намаляване на хоспитализацията за HF и потенциално на смъртността.

Когато AF-медирана, тахикардия-индуцирана кардиомиопатия (т.е. камерна дисфункция вследствие на бърза и/или асинхронна/неритмична миокардна контракция, частично или напълно преодоляна след лечение на причиняващата аритмия), е силно подозирана, се препоръчва катетърна аблация за възстановяване на LV функция.^{672–676}

Аблация се препоръчва по принцип като терапия от втора линия след неуспех (или непоносимост) на AADs от клас I или клас III. Тази препоръка се базира на резултатите от множество RCTs, показващи превъзходство на катетърната аблация

Таблица 16: Свързани с процедурата усложнения при катетърна аблация и торакоскопска аблация на AF⁷⁷¹

Тежест на усложненията	Тип усложнение	Честота на усложнения	
		Катетърна аблация	Торакоскопска аблация
Живото-застрашаващи усложнения	Перипроцедурна смърт	<0.1%	<0.1%
	Езофагеална перфорация/фистула	<0.5%	N/A
	Пери-процедурно тромбоемболично събитие	<1.0%	<1.5%
	Сърдечна тампонада	≈1%	<1.0%
Тежки усложнения	Стеноза на пулмонална вена	<1.0%	N/A
	Персистираща парализа на диафрагмален нерв	<1.0%	N/A
	Съдови усложнения	2-4%	N/A
	Конверсия до стернотомия	N/A	<1.7%
	Пневмоторакс	N/A	<6.5%
Умерени или малки усложнения	Най-различни	1 - 2%	1 - 3%
Усложнения с неизвестно значение	Безсимптомен мозъчен емболизъм	5 - 15%	N/A

NA = няма налични.

на AF спрямо AADs относно свободата от повтаряща се аритмия или подобряване на симптомите, физическия капацитет и QoL след лекарствен неуспех.^{235-239,246,247,605-607,609,611,613-617}

Клинични изпитвания, имащи предвид катетърна аблация на AF преди каквато и да е AAD, предполагаат, че катетърната аблация на AF е по-ефективна за запазване на синусов ритъм, със сравнима честота на усложненията в опитни центрове.^{240-242,614} Петгодишното проследяване в изпитване MANTRA-PAF (Медицинско Антиаритмично Лечение или Радиочестотна Аблация при Пароксизмално Предсърдно Мъждене, Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) показва значително по-ниско обременяване с AF в рамото на аблацията, което обаче не се е превърнало в подобро QoL в сравнение с лечението с AAD,⁶¹⁵ докато проучването CAPTAF (Катетърна Аблация сравнена с Фармакологична терапия за Предсърдно Мъждене, Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation) е показало, че при пациенти с AF, най-често "наивни" към AADs от клас I и III, най-голямото подобрене на QoL в рамото с аблация е било пряко свързано с по-голямо намаляване на обременяването с AF, в сравнение с рамото на AAD.²⁴⁶ Въз основа на тези проучвания и предпочитания на пациентите, катетърната аблация на AF трябва да се обмисли преди изпитване на AAD при пациенти с пароксизмални епизоди на AF (клас IIa) или би могло да се обмисли при пациенти с персистиращо AF без рискови фактори за рецидив (клас IIb).

10.2.2.3.2. Техники и технологии.

Крайъгълният камък на катетърната аблация на AF е пълната изолация на белодробните вени чрез линейни лезии около техния антрум чрез използване на поточкова радиочестотна аблация или чрез аблационни устройства за единични апликации.^{235,237,239,607-609,612,613,654,677-686} За съжаление, трайната електрическа изолация на белодробните вени е трудна за постигане (съобщава се за честота на повторно свързване на белодробната вена >70%,^{683 687-697} но биха могли да бъдат значително по-ниски с по-новото поколение катетри⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰).

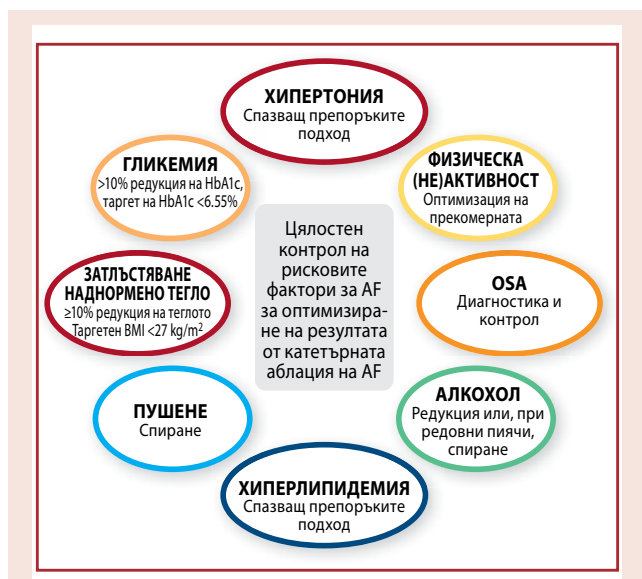
По-специално, при персистиращо и дългосрочно персистиращо AF се препоръчва по-обширна аблация. Това може да включва линейни лезии в предсърдията, изолиране на LAA или на горната куха вена, аблация на сложни фракционирани електрограми, ротори, не-пулмонални фокуси или ганглионирани плексуси, насочвано от фиброза волтажно и/или MRI-картографиране, или аблация на места с висо-

ка доминантна честота.⁷⁰¹⁻⁷¹⁰ Въпреки това, допълнителната полза спрямо белодробно-венозна изолация (PVI), която оправдава използването по време на първата процедура, все още се нуждае от потвърждение.^{677,680,711-730} Данните, базирани на RCT, показват подобрен резултат с насочване към екстрапулмонални (особено LAA) огнища и селективна аблация на области с понижен волтаж, като допълнение към PVI.^{708,725} При пациенти с документирано трептене, зависещо от кавотрикуспидалния истмус (CTI), подложени на катетърна аблация на AF, може да се вземе предвид аблация на десния истмус.⁷³¹⁻⁷³⁴ В случай на независима от CTI предсърдна тахикардия, техниката на аблация зависи от основния механизъм и фокуса или кръга на тахикардията.^{1,614}

Няколко RCTs и обсервационни проучвания сравняват радиочестотната поточкова аблация и криобалонната аблация, най-вече при първата процедура за пароксизмално AF.^{612,681,735-755} Те съобщават за общо-взето сходна преживяемост без аритмия, както и усложнения като цяло, с която и да е техника, с малко по-кратка продължителност на процедурата, но и по-дълго време на флуороскопия с криобалонна аблация.^{612,681,735-755} Все пак, някои проучвания показваха намаляване на хоспитализациите и по-ниски честоти на усложнения с криобалонната аблация.^{746,756,757} Изборът на енергиен източник може да зависи от наличността в центъра, предпочитанията/опита на оператора и предпочитанията на пациента. Алтернативни дизайни на катетъра и енергийни източници са разработени в опит да опростят аблационната процедурата за и да подобрят резултатите,^{613,755,758-761} но са необходими допълнителни доказателства преди промяна на настоящите препоръки.

10.2.2.3.3. Усложнения.

Проспективните данни базирани на регистри показват, че приблизително 4 - 14% от пациентите с AF подложени на катетърна аблация получават усложнения, 2 - 3% от които са потенциално живото-застрашаващи.^{602-604,762-765} В неотдашното изпитване CABANA, включващо най-вече опитни центрове с голям обем, се получиха усложнения в долния диапазон на тези честоти.⁶¹⁷ Усложненията възникват най-вече през първите 24 часа след процедурата, но някои могат да се появят 1 - 2 месеца след аблацията.^{1,602-604} (Таблица 16 и Допълнителна Таблица 10). Перипроцедурна смърт е рядка (<0,2%) и обикновено свързана със сърдечна тампонада.^{603,604,766-770}



Фигура 18: Рискови фактори за AF, допринасящи за развитието на ненормален субстрат, отразяващ се в лоши резултати при стратегии за контрол на ритъма.

AF = предсърдно мъждене; BMI = индекс на телесната маса; CPAP = непрекъснато позитивно въздушно налягане; HbA1C = хемоглобин A1c; OSA = обструктивна сънна апнея. Няколко рискови фактора за AF могат да допринесат за развитието на LA субстрати и по този начин да повлияят резултата от катетърната аблация на AF, предразполагайки към по-висока честота на рецидивите. Агресивният контрол на модифицируемите рискови фактори може да намали честотата на рецидивите.

10.2.2.3.4. Изход при AF катетърна аблация и въздействие на коригируемите рискови фактори.

Множество RCTs са сравнили AADs с AF катетърна аблация чрез използване на различни технологии/енергийни из-

точници, или като терапия от “първа линия”, или след неуспешно AAD, и са показали превъзходство на катетърната аблация за AF в преживяемостта без аритмия.^{165,235–242,605–616} Въпреки това, много пациенти се нуждаят от няколко процедури, а късните рецидиви не са редки.^{248,639 772–780}

Ключовите резултати включват QoL, HF, инсулт и смъртност.^{539–541,608,781,782} В сравнение с AADs, катетърната аблация на AF е свързана със значително и трайно подобрене на резултатите от QoL в няколко RCTs и мета-анализи.^{1,235,239–242,246,247,539–541,783,784} Към днешна дата няма достатъчно голямо RCT, за да се оцени правилно намаляването на инсулта чрез катетърна аблация.

Няколко фактора, включително тип и продължителност на AF,^{235–237,239,607,609,612,613,654,680,682,785} и наличие на съпътстващи заболявания като хипертония,^{621,639–641} затлъстяване,^{638,639,643,646,772,786–791} метаболически синдром,^{792–794} и сънна апнея^{643–645,647–652} могат да повлияят на изхода от катетърна аблация (Фигура 18 и *Допълнително Каре 2*). Проспективните кохортни проучвания подсказват, че агресивният контрол на модифицируемите рискови фактори може да подобри преживяемостта без аритмия след катетърна аблация.⁶³⁶

10.2.2.3.5. Оценка на риска от рецидив на AF след катетърна аблация.

Катетърната аблация на AF е сложна процедура, която може да бъде свързана с редица специфични следпроцедурни усложнения (*раздел 10.2.2.3.3*).^{603,604 766–770} Макар и предимно редки, потенциално катастрофални усложнения могат първоначално да се проявят с неспецифични симптоми и признаци, към които лекуващите лекари трябва да бъдат настроени. Основните проблеми при последяване са показани в *Таблица 17*.

10.2.2.3.6. Оценка на риска от рецидив на AF след катетърна аблация.

Рецидивът на AF след катетърна аблация се дължи на сложното взаимодействие на различни фактори. Те включват нарастваща продължителност на AF, възраст,

Таблица 17: Ключови проблеми при проследяване след катетърна аблация на AF

Ключови въпроси

Идентифициране и подход към усложненията

- Пациентите трябва да бъдат напълно информирани за клиничните признаци и симптоми на редки, но потенциално опасни усложнения, свързани с аблацията, които могат да възникнат след изписване от болницата (напр. атрио-езофагеална фистула, стеноза на белодробна вена).

Проследяващо наблюдение:

Полезно за оценка на процедурния успех и корелация на състоянието на симптомите с ритъма.^{795,796} Рецидивите отвъд първия месец след аблацията обикновено предсказват късни рецидиви,^{797,798} но рецидивиращите симптоми могат да се дължат на ектопични удари или друга непродължителна аритмия^{640,799,800}; и обратно, наличието на безсимптомно AF след аблация е добре описано.^{801–803}

Мониторингът може да се прави с периодични записи на ECG, Holter, Patch, външен или имплантиран бримков рекордер или смартфон монитор (въпреки че последният не е валидиран за такава употреба). Пациентите трябва първо да бъдат прегледани минимум след 3 месеца и след това веднъж годишно.¹

Подходжане към антиаритмични лекарства и лечение на рецидиви на AF

- Продължаването на лечението с AAD в продължение на 6 седмици до 3 месеца може да намали ранните рецидиви на AF, рехоспитализациите и кардиоверсиите през този период.^{797,804} Клиничната практика по отношение на рутинното лечение на AAD след аблация варира и няма убедителни доказателства, че такова лечение е рутинно необходимо.
- Впоследствие AADs могат да бъдат постепенно отбити, прекратени или продължени, според симптомите и ритъмния статус. Последните получени данни показват, че при пациенти, лекувани с AAD, оставащи свободни от AF в края на заслепения период, продължаването на AAD след този период намалява рецидивите на аритмия.⁸⁰⁵

Подход към антикоагулационната терапия

- По принцип, терапията с OAC продължава 2 месеца след аблация при всички пациенти.^{1,806} Извън това време, решението за продължаване на OAC се определя по-скоро от наличието на CHA2DS2-VASc рискови фактори за инсулт, отколкото от състоянието на ритъма (*раздел 10.2.2.6*).

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; CHA2DS2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); ECG = електрокардиограма; OAC = перорален антикоагулант.

Препоръки за ритъмен контрол/катетърна аблация на AF		
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Общи препоръки		
За вземане на решение за катетърна аблация на AF се препоръчва да се вземат предвид процедурните рискове и основните рискови фактори за рецидив на AF след процедурата и да се обсъдят с пациента. ^{235–237,239,607,609,612,613,636,638,652,654,680,682,785,789}	I	B
Повторните PVI процедури трябва да се имат предвид при пациенти с рецидив на AF, при условие че симптомите на пациента се подобряват след първоначалния PVI. ^{812–814}	IIa	B
AF катетърна аблация след неуспех на лекарствената терапия		
AF катетърна аблация за PVI се препоръчва за контрол на ритъма след неуспех или непоносимост към един AAD от клас I или III, за подобряване на симптомите на рецидивите на AF при пациенти с ^{235–238,247,605–609,612,613,615–617,654,677,678,680,682,685,758,779,780,815}	I	
• Пароксизмално AF, или		A
• Персистиращо AF без големи рискови фактори за рецидив на AF, или		A
• Персистиращо AF с големи рискови фактори за рецидив на AF		B
Катетърната аблация на AF с PVI трябва да се има предвид за контрол на ритъма след едно неуспешно или непоносимо лечение с бета-блокери с цел подобряване на рецидивите на AF при пациенти с пароксизмално и персистиращо AF. ²⁴⁶	IIa	B
Първа линия терапия		
Катетърната аблация на AF за PVI трябва/може да се разглежда като терапия от първа линия за контрол на ритъма с цел подобряване на симптомите при избрани пациенти със симптоматични:		
• Пароксизмални епизоди на AF, ^{240–242,614,615} или	IIa	B
• Персистиращо AF без големи рискови фактори за рецидив на AF. ^{253–255,264,598–601,609,610,633,636,641,724,745,746,832}	IIb	C
Като алтернатива на AAD клас I или III, като се има предвид изборът на пациента, ползата и рискът.		
Катетърна аблация на AF:		
• Препоръчва се за реверсия на LV дисфункция при пациенти с AF, когато тахикардно-индуцирана кардиомиопатия е много вероятна, независимо от симптомния им статус. ^{666,675,676}	I	B
• Трябва да се има предвид при избрани пациенти с AF и HF с намалена LVEF с цел подобряване на преживяемостта и намаляване на хоспитализациите за HF. ^{612,659,662–666,668–671,817–826}	IIa	B
Катетърната аблация на AF с PVI трябва да се разглежда като стратегия за избягване имплантирането на пейсмейкър при пациенти със свързана с AF брадикардия или симптоматична пауза преди автоматизъм след конверсия на AF, като се има предвид клиничната ситуация. ^{816–818}	IIa	C
Техники и технологии		
Препоръчва се пълна електрическа изолация на белодробните вени по време на всички процедури за катетърна аблация на AF. ^{235–237,239,606,608–610,613,614,678,679,681,683,684,686,713,731,759,780}	I	A
Ако пациентът има анамнеза за CTI-зависима AFL или ако типично AFL се индуцира по време на аблация на AF, може да се обмисли извършване на CTI лезия. ^{731–733,819–821}	IIa	B
Може да се вземе предвид използване на допълнителни аблационни лезии извън PVI (области с нисък волтаж, линии, фрагментирана активност, ектопични огнища, ротори и други), но не е добре установено. ^{677,680,708,711–730}	IIa	B
Промени в начина на живот и други стратегии за подобряване на клиничния изход при аблация		
Загубата на тегло се препоръчва при затлъстели пациенти с AF, особено при тези, които се оценяват, за да бъдат подложени на аблация на AF. ^{636,638,639,643,646,772,786–791}	I	B
Като част от стратегията за контрол на ритъма се препоръчва стриктен контрол на рисковите фактори и избягване на тригери. ^{636,637}	I	B
AAD = антиаритмични лекарства; AF = предсърдно мъждене; AFL = предсърдно трептене; CTI = кавотрикуспидален истмус; HF = сърдечна недостатъчност; LV = левокамерен/а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; PVI = изолация на пулмонални вени.		
^a Клас на препоръките.		
^b Ниво на доказателственост.		

и размер на LA,^{619–624} и структурни фактори като изобилието на епикардната мастна тъкан^{807–810} и наличието на предсърден субстрат, както е видно при електрически или морфологични маркери.⁸¹¹ Редица скорове за риска предикция са били оценени (за подробно описание вж. *Допълнителна таблица 11* и *Допълнително Каре 2*). Докато тези скорове предсказват само умерено рецидив на AF, един от най-силните предиктори е рано рецидивиращото AF, което показва необходимостта от допълнително усъвършенстване на тези системи за скорова оценка.⁶²⁹

10.2.2.4. Хирургия за предсърдно мъждене
С развитието на мейз (maze) процедурата за хирургично излекуване от AF, Cox *et al.* отвориха нов прозорец терапевтични възможности за пациенти с AF.⁸²² Класическата процедура за изрязване и шиене на лабиринт претърпя няколко модификации и бяха разработени различни процедури, базирани на устройства за хирургична аблация.^{823,824} Повече от 200 публикации документираха приложението на тези техники и технологии в различни клинични сценарии.⁸²⁵ Повечето проучвания са ретроспективни и/или обсервацион-

ни, но са публикувани и някои RCTs и мета-анализи.^{771,826–828} Докато ефектите от хирургичната аблация върху клиничния ритъмен изход (т.е. възстановяване на синусовия ритъм/освобождение от AF) са ясно демонстрирани, ефектите върху крайните точки като QoL, хоспитализация, инсулт и смъртност не са добре установени.^{461,82,829,830} Единственият RCT с по-дълго проследяване е показал значително намаляване на риска от инсулт за 5 години и по-голяма вероятност за запазване на синусов ритъм, въпреки че изпитването е с недостатъчна статистическа сила за оценка на риска от инсулт.⁸²⁸ Най-големият публикуван регистър от Полската национална здравна служба описва по-добра преживяемост, когато аблация се извършва едновременно с митрална или коронарна хирургия.^{831,832} Тясно сътрудничество между кардиохирурзи и електрофизиолози (сърдечен тим) за правилен подбор на пациентите и следоперативно лечение, особено за справяне с рецидиви на аритмия, изглежда препоръчително за високо-стандартни грижи.

10.2.2.4.1. Съпътстваща операция за предсърдно мъждене: индикации, резултат, усложнения.

Повечето проучвания върху съпътстваща аблация на AF се основават главно на пациенти, подложени на корекция или подмяна на митралната клапа. Докато хирургичната PVI е доказано ефективна за поддържане на синусов ритъм,⁸³³ най-ефективният метод за аблация на AF изолира белодробните вени и задната стена на LA, създава аблационни линии, които възпрепятстват електрическите импулси около най-важните структури (митрален и трикуспидален пръстени, vena cavae и придатъци) и изключва LAA. Повечето доказателства подкрепят биполярни радиочестотни клампи и критерия за извършване на мейз.⁸³⁴ За непароксизмално AF, двупредсърдният модел на лезията е по-ефективен, отколкото само ляв, изпълнен чрез стернотомия или минимално инвазивни техники.⁸²⁶

По принцип са идентифицирани същите предоперативни рискови фактори за рецидив на AF след придружаваща операция на AF, както при катетърна аблация на AF. Те включват размер на LA, възраст на пациента, продължителност на AF, HF/намалена LVEF и бъбречна дисфункция.^{379,636,835–841} Значителните положителни ефекти от съпътстващата хирургична аблация върху свободата от предсърдни аритмии са ясно документирани. Повечето RCTs с 1-годишно проследяване не показват ефект върху QoL, инсулт и смъртност,^{842–845} но някои съобщават за намален процент на събитията.^{828,830,846}

Хирургичната аблация на AF, придружаваща други сърдечни операции, значително увеличава необходимостта от имплантиране на пейсмейкър при биатриални (но не леви) лезии,⁸²⁷ съобщени в 6,8% до 21,5%, докато други усложнения не са увеличени.^{827–830,846,847}

10.2.2.4.2. Самостоятелна операция за предсърдно мъждене: индикации, резултат, усложнения.

Торакоскопската радиочестотна аблация е насочена към белодробните вени, задната стена на LA и затваряне на LAA при пациенти с AF без структурно сърдечно заболяване. Отсъствието на AF след процедурата е добре документирано, но само няколко проучвания отчитат подобряване на QoL.^{844,845,848–850} Неотдавнашен мета-анализ на три RCTs показва значително по-висока свобода от предсърдна тахикардия и по-малка нужда от повторни аблации след торакоскопска аблация в сравнение с катетърна аблация на AF за пароксизмално или персистиращо AF.⁸⁵¹ Изпитването

FAST рандомизира пациентите, които са били склонни към неуспех на катетърната аблация AF (т.е. неуспешна предишна аблация или LA дилатация и хипертония) и отчита чести, но значително по-ниски рецидиви след торакоскопска в сравнение с катетърна аблация на AF (56% срещу 87%) при продължително проследяване (средно 7 години).⁸⁴⁹ Хоспитализацията е била по-дълга, а степента на усложнения при хирургична аблация по-висока, в сравнение с катетърната аблация.⁷⁷¹ (Таблица 16). Систематичният анализ на безопасността на торакоскопската аблация показва 30-дневна честота на усложнения от 11,3%, главно самоограничаваща се, докато тя е значително по-ниска (3,6%) в многоцентров регистър.⁴⁵⁶ В RCTs торакоскопската аблация се оказва по-ефективна в контрола на ритъма от катетърната аблация; въпреки това, хирургичната аблация е по-инвазивна, с по-високи нива на усложнения и по-продължителна хоспитализация.^{461,852} Поради това съотношение риск-полза от хирургична спрямо катетърна аблация, изглежда разумно торакоскопската хирургия да се има предвид с предпочитане при пациенти с предишна неуспешна катетърна аблация или с висок риск от неуспех на катетърната аблация. Няма убедителни данни за ефекти на хирургичната аблация върху инсулта, като самостоятелна процедура или в комбинация с оклузия или изключване на LAA. Следователно, ОАС терапията трябва да бъде продължена след процедурата, независимо от ритъмния изход при пациенти с AF с рискови фактори за инсулт.

10.2.2.5. Хибридни хирургични/катетърни аблационни процедури

Хибридните AF процедури комбинират минимално инвазивна епикардна аблация без стернотомия, без използване на кардиопулмонален байпас с перкутанен ендокарден подход. Те могат да се извършват като единична интервенция

Препоръки за хирургична аблация на AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Трябва да се вземе предвид съпътстваща аблация на AF при пациенти, подложени на сърдечна хирургия, като се балансират ползите от липсата на предсърдни аритмии и рисковите фактори за рецидив (дилатация на лявото предсърдие, години в AF, възраст, бъбречна дисфункция и други сърдечно-съдови рискови фактори). ^{461,843,857–859}	IIa	A
Торакоскопски – включително хибридна хирургична аблация – процедури трябва да се имат предвид при пациенти, които имат симптоматично пароксизмално или персистиращо AF, рефрактерно към терапия с AAD и имат неуспешна перкутанна аблация на AF, или с очевидни рискови фактори за катетърен неуспех, за поддържане на дългосрочен синусов ритъм. Решението трябва да бъде подкрепено от опитен тим от електрофизиолози и хирурзи. ^{860,861}	IIa	B
Торакоскопски – включително хибридна хирургична аблация – процедури биха могли да се вземат предвид при пациенти с персистиращо AF с рискови фактори за рецидив, които остават симптоматични по време на AF, въпреки най-малко един неуспешен AAD, и които предпочитат допълнителна терапия за контрол на ритъма.	IIb	C

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

или последователно, когато се извършва ендокардно катетърно картографиране и, ако е необходимо, допълнителни аблации се правят в рамките на 6 месеца след епикардната процедура.⁸⁵³ Няма проучвания, сравняващи тези две хибридни стратегии.

Систематичен преглед на ритъмния резултат и усложненията с хибридна процедура или катетърна аблация на AF при пациенти с персистираща или отдавна персистираща AF показва, че на 12 месеца или по-дълго хибридната процедура постига значително по-висока степен на освобождаване от предсърдни аритмии със и без използване на AAD, в сравнение с AF катетърна аблация. Въпреки че общата честота на усложнения е ниска и за двете стратегии, хибридните аблации са имали повече усложнения (13,8% срещу 5,9%).⁸⁵⁴ Разликата в резултата може да се обясни с дълготрайна изолация на белодробните вени след биполярно радиочестотно клампиране на белодробните вени, епикардна изолация на LAA, и допълнителната възможност за ендокардно подсилване.^{855,856}

10.2.2.6. Пери-процедурен подход към риска от инсулт при пациенти, подложени на интервенции за контрол на ритъма

10.2.2.6.1. Подход към риска от инсулт и перорална антикоагулантна терапия при пациенти с предсърдно мъждене, подложени на кардиоверсия.

Пациентите, подложени на кардиоверсия на AF, са с повишен риск от инсулт и тромбоемболия, особено при липса на ОАС и ако AF е продължило ≥ 12 h.⁸⁶⁰⁻⁸⁶² Точната продължителност на AF епизод преди кардиоверсия може да бъде трудна за установяване, тъй като много пациенти развиват безсимптомно AF, като помощ се търси само когато се появят симптоми или усложнения. Ако има несигурност относно точното начало на AF (т.е. неизвестна продължителност на AF), към пери-кардиоверсионната антикоагулация се подхожда, както при AF >12 часа до 24 часа. Механизмите на повишената склонност към пери-кардиоверсионния тромбоемболизъм включват наличие на съществуващ тромб (особено ако не е антикоагулиран), промяна в предсърдната механична функция с възстановяване на синусовия ритъм, зашеметяване на предсърдията след кардиоверсия и преходно протромботично състояние.⁸⁶³

Нито един RCT не е оценил антикоагулацията спрямо липсата на антикоагулация при пациенти с AF, подложени на кардиоверсия при сигурна продължителност на AF <48 часа. Обсервационните данни показват, че рискът от инсулт/тромбоемболия е много нисък (0 - 0,2%) при пациенти със сигурна продължителност на AF <12 часа и много нисък риск от инсулт (CHA₂DS₂-VASc 0 при мъже, 1 при жени),^{860,864,865} при които ползата от 4-седмичната антикоагулация след кардиоверсия е неопределена и предписването на антикоагуланти може да бъде по избор, на базата на индивидуален подход.

Пери-кардиоверсионната антикоагулация с VKA води до значително намаляване на инсулта и тромбоемболията,⁸⁶³ но постигането на необходимата терапевтична антикоагулация (INR 2,0 - 3,0) за минимум 3 седмици преди кардиоверсията може да бъде трудно. Този 3-седмичен период е произволен, въз основа на времето, предполагаемо необходимо за ендотелизиране или изчезване на предшестваш AF тромб. За да се съкрати това време, беше въведена кардиоверсия, ръководена от TOE. Ако няма предсърден тромб на TOE, кар-

диоверсията се извършва след приложение на хепарин, а след кардиоверсията се продължава с ОАС.^{866,867}

Тъй като NOAC действат бързо, кардиоверсията може да бъде планирана 3 седмици след започване на NOAC, при условие че пациентите са посъветвани относно необходимостта от спазване на терапията с NOAC терапията,⁸⁶⁸⁻⁸⁷⁰; NOACs имат най-малко сравнима ефикасност и безопасност с варфарин при пациенти с AF, подложени на кардиоверсия.⁸⁷¹⁻⁸⁷⁴

Препоръки за подход към риска от инсулт около кардиоверсия

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с AF, подложени на кардиоверсия, NOACs се препоръчват с поне подобната ефикасност и безопасност на варфарин. ⁸⁶⁸⁻⁸⁷³	I	A
За кардиоверсия на AF/AFL се препоръчва ефективна антикоагулация за минимум 3 седмици преди кардиоверсия. ⁸⁶⁶⁻⁸⁷⁰	I	B
Препоръчва се TOE за изключване на сърдечен тромб, като алтернатива на 3-седмичната предпроцедурна антикоагулация, когато се планирана ранна кардиоверсия. ^{866,868-870,875}	I	B
При пациенти с риск от инсулт се препоръчва ОАС терапията да продължи дълго след кардиоверсия, в съответствие с препоръките за дългосрочна антикоагулация, независимо от метода за кардиоверсия, очевидното поддържане на синусов ритъм или характеризацията на AF като „първи диагностициран епизод“. ^{412,872,876}	I	B
Когато при TOE се установи тромб, ефективна антикоагулация се препоръчва за най-малко 3 седмици преди кардиоверсията на AF. ⁸⁷⁵	I	B
Препоръчва се важността на придържането и постоянството към лечението с NOAC, както преди така и след кардиоверсия, да бъдат силно подчертани на пациентите.	I	C
Ефективната антикоагулация трябва да започне възможно най-скоро преди всяка кардиоверсия на AF или AFL. ⁸⁶⁶⁻⁸⁷⁰	IIa	B
Ранна кардиоверсия може да се извърши без TOE при пациенти с продължителност на AF <48 часа. ⁸⁶⁶	IIa	B
При пациенти с ПМ с продължителност >24 часа, подложени на кардиоверсия, терапевтичната антикоагулация трябва да продължи най-малко 4 седмици, дори след успешна кардиоверсия към синусов ритъм (след 4-те седмици, решението за дългосрочно лечение с ОАС се определя от наличието на инсултни рискови фактори). ^{860,861}	IIa	B
Когато е идентифициран тромб на TOE, трябва да се вземе предвид повторна TOE, за да се гарантира резолюция на тромба преди кардиоверсия. ⁸⁷⁵	IIa	C
При пациенти с потвърдена продължителност на AF ≤ 24 часа и много нисък риск от инсулт (CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 при мъжете или = 1 при жените) би могла да се пропусне 4-седмичната посткардиоверсионна антикоагулация. ^{871,876}	IIb	C

AF = предсърдно мъждене; AFL = предсърдно трептене; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65-74 години, Полова категория (женска); NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; TOE = трансезофагеална ехокардиография.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Прегледът на трите най-големи проспективни проучвания ($n = 5203$ пациенти) показва, че комбинираният първичен резултат (инсулт/системна емболия, миокарден инфаркт или сърдечно-съдова болест смърт) е бил значително намален с NOACs в сравнение с VKA.⁸⁷³

Дългосрочната ОАС терапия след кардиоверсия не трябва да се основава на успешно възстановяване на синусовия ритъм, а на профила на риска от инсулт (като се използва скорът CHA_2DS_2-VASc), балансиран срещу риска от хеморагия (напр. HAS-BLED скор).

За пациенти, при които е установен тромб на ТОЕ, се препоръчва ефективна антикоагулация поне 3 седмици преди повторна оценка за кардиоверсия. Преди кардиоверсия трябва да се вземе предвид повторяне на ТОЕ, за да бъде сигурно изчезването на тромба.⁸⁷⁵ Антитромботичното лечение при тези пациенти е предизвикателно и се решава индивидуално, въз основа на ефикасността (или неефективността) на предишни лечения.

10.2.2.6.2. Подход към риска от инсулт и перорална антикоагулантна терапия при пациенти с предсърдно мъждене, подложени на катетърна аблация на предсърдно мъждене.

Въпреки че има известна вариабилност в перипроцедурното управление на ОАС при пациенти, подложени на аблация на AF, наскоро операторите преминаха към стратегия за извършване на аблация при непрекъснато лечение с VKA или NOAC, при условие че INR е в терапевтични граници. При не-антикоагулирани пациенти може да се обмисли започване на терапевтична антикоагулация 3 - 4 седмици преди аблацията.¹

В мета-анализ на 12 проучвания,⁸⁷⁷ непрекъснатата антикоагулация, използваща NOACs срещу VKAs за AF катетърна аблация, е свързана с ниски нива на инсулт/TIA (NOACs, 0,08%; VKA, 0,16%) и с подобни честоти на тихи мозъчни емболични събития (8,0% срещу 9,6%). Въпреки това, голямата хеморагия е значително намалена с непрекъснати NOACs (0,9%) в сравнение с VKA (2%).

В най-големия RCT, сравняващ пери-процедурния NOAC спрямо варфарин [изпитването RE-CIRCUIT (Рандомизирана Оценка на дабигатран етексилат В сравнение с варфарин при аблация на белодробна вена: оценка на различни перипроцедурни, Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment

of different peri-procedural anticoagulation strategies)],⁸⁷⁸ честотата на големите хеморагии по време и до 8 седмици след аблация е значително по-ниска с дабигатран спрямо варфарин (1,6% срещу 6,9%). Други RCTs (VENTURE-AF с ривароксабан,⁸⁷⁹ AXAFA-AF NET 5 с апиксабан,⁸⁸⁰ и ELIMINATE-AF с edoxaban⁸⁸¹) са показали също сходни честоти на събития при непрекъснати NOACs срещу VKAs. Като цяло, непрекъснатите перипроцедурни NOACs са показали ниска честота на инсулт/TIA и значително намаляване на големата хеморагия в сравнение с непрекъснатите VKAs при пациенти с AF, подложени на катетърна аблация. За разлика от това, хепариновият мост увеличава хеморагичния риск и трябва да се избягва.

Често терминът "непрекъснат" се използва в клиничната практика за описанието на режими, при които една или две дози NOAC се пропускат преди аблация, докато в RCTs, сравняващи непрекъснати NOACs спрямо варфарин, приложението на NOAC преди аблация наистина е било непрекъснато.^{869,878} Следователно, няма причина да се препоръчва пропускане на една или две дози NOAC преди аблация. След процедурата, прилагането на първата доза вечер след аблация или на следващата сутрин (ако това съответства на времето на следващата доза според предишния режим на ОАС на пациента) изглежда безопасно.^{878,881}

10.2.2.6.3. Следоперативна антикоагулация след хирургия за предсърдно мъждене.

Поради ендотелно увреждане по време на аблация, ОАС се препоръчва при всички пациенти след операция за AF, като

Препоръки за следоперативна антикоагулация след операция на AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Дългосрочната ОАС терапия се препоръчва при пациенти след операция за AF и затваряне на левопредсърдното ухо, на базата на тромбоемболичния риск на пациента, оценен с CHA_2DS_2-VASc скор.	I	C

AF = предсърдно мъждене; CHA_2DS_2-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥ 75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); ОАС = перорален антикоагулант.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Препоръки за поведение към риска от инсулт около катетърна аблация

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с AF с рискови фактори за инсулт, които не приемат ОАС преди аблация, се препоръчва пред-процедурният подход към риска от инсулт да включва започване на антикоагулация и:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> За предпочитане терапевтична ОАС за поне 3 седмици преди аблация, или Като алтернатива, използване на ТОЕ за изключване на LA тромб преди аблация. 	IIa	C
При пациенти, подложени на катетърна аблация при AF, които са били терапевтично антикоагулирани с варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан или едоксабан, се препоръчва извършване на процедурата за аблация без прекъсване на ОАС. ^{878,879,881}	I	A
След катетърна аблация на AF се препоръчва следното:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Системната антикоагулация с варфарин или NOAC продължава най-малко 2 месеца след аблация и Дългосрочното продължаване на системната антикоагулация повече от 2 месеца след аблация се основава на профила на риска от инсулт на пациента, а не на очевидния успех или неуспех на аблационната процедура. 	I	C

AF = предсърдно мъждене; LA = левопредсърден/а/о/и; не-витаин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулантна терапия; ТОЕ=трансезофагеална ехокардиография.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

се започва възможно най-скоро (балансиране на риска от следоперативна хеморагия). Няма данни от RCT, що се отнася до прекъсване на ОАС в дългосрочен план. Нерандомизирани проучвания с по-продължително проследяване показват по-добра дългосрочна свобода от инсулт при пациенти с персистиращ синусов ритъм, но не и при тези с AF въпреки изключването на LAA.⁸²⁴ Следователно, дългосрочната ОАС се препоръчва при всички пациенти с риск от инсулт въпреки успешна мейз хирургия и затваряне на ухото на ЛП.

10.2.2.7. Дългосрочна антиаритмична лекарствена терапия за контрол на ритъма

10.2.2.7.1. Антиаритмични лекарства.

Целта на терапията с AAD е да подобри симптомите, свързани с AF.^{484,882,883} Следователно, решението за започване на дългосрочна терапия с AAD трябва да бъде в баланс с тежестта на симптомите, възможните нежелани лекарствени реакции и предпочитанията на пациентите. Принципите на AAD терапията са показани в Таблица 18 и 19.

В сравнение с липса на терапия, терапията с AAD приблизително удвоява поддържането на синусовия ритъм,⁸⁸³ но е

Таблица 18: Принципи на антиаритмичната медикаментозна терапия¹⁴³

Принципи
Терапията с AAD има за цел да намали симптомите, свързани с AF
Ефикасността на AADs за поддържане на синусов ритъм е скромна
Клинично успешната AAD терапия може по-скоро да намали, отколкото да елиминира рецидивите на AF
Ако едно AAD „не успее“, клинично приемлив отговор може да бъде постигнат от друго лекарство
Медикаментозно индуцираната проаритмия или екстракардиалните странични ефекти са чести
Изборът на AAD трябва преди всичко да се ръководи от съображения за безопасност, а не за ефикасност
AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене.

трудно да се направят твърди заключения от съществуващите проучвания относно тяхната сравнителна ефикасност.⁸⁸⁴ Като цяло, терапията с AAD е по-малко ефективна от катетърната аблация на AF,^{114,611,615} но по-рано неефективните AADs могат да бъдат продължени след PVI, за да се намали повтарящото се AF.⁸⁰⁵ По-кратката продължителност на терапията с AAD вероятно ще намали риска от странични ефекти,^{883,885} но могат да се появят късни рецидиви.⁵⁹⁵ Краткосрочната терапия с AAD също се използва за предотвратяване на ранни рецидиви на AF след катетърна аблация,⁸⁸⁶ макар че ползата все още се обсъжда^{797,887}; тази стратегия може да бъде разумна при пациенти, за които се смята, че са с повишен риск от странични ефекти от AAD, или при пациенти с нисък възприет риск от повтарящо се AF. Едновременният подход към основните сърдечно-съдови заболявания е от основно значение за намаляване на тежестта на симптомите на AF и улесняване на поддръжката на синусовия ритъм.^{245,636,888,889}

10.2.2.7.2. Налични антиаритмични лекарства.

Доказано е, че няколко AAD намаляват рецидивите на AF (Таблица 20).⁸⁹⁰ Клас Ia (хинидин и дизопирамид) и соталол са свързани с повишена обща смъртност.⁸⁸⁴ И отново безопасността трябва да диктува както започването, така и продължаването на AADs.

Схема за използване на AADs за дългосрочен контрол на ритъма, в зависимост от основното заболяване, е дадена във Фигура 19.

10.2.2.7.3. Не-антиаритмични лекарства с антиаритмични свойства (терапия нагоре по веригата).

Или в резултат на, или като маркер за структурно предсърдно ремоделиране, AF е тясно свързано с предсърдната кардиомиопатия. Лекарствата, които оказват влияние върху процеса на ремоделиране на предсърдията, могат да предотвратят появата на ново появил се AF, действащи като неконвенционални AADs (т.е. терапия нагоре по веригата) (Таблица 21).

Наскоро проучването RACE 3²⁴⁵ потвърди важността на оценката на подлежащите състояния и таргетната терапия

Таблица 19: Правила за започване на антиаритмични лекарства за дългосрочен контрол на ритъма при AF

Съображения	Критерии
Показания за AAD	Пациентът симптоматичен ли е? <ul style="list-style-type: none"> Достатъчно тежки ли са симптомите на AF (клас EHRA), че да оправдаят употребата на AAD? Има ли свързани състояния, предсказващи лоша поносимост на епизодите на AF?
Кога да бъде започнат AAD	Обикновено не за първия епизод, но може да повиши ефикасността на кардиоверсията
Как да изберем между AAD	Намалете до минимум проаритмичния риск и органната токсичност Оценете за: <ul style="list-style-type: none"> изходни ECG промени (продължителност на QRS, PR, QTc) и възможно взаимодействие с AAD ефект върху LV функция важни фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия (т.е. с антитромботични лекарства) риските фактори за проаритмия могат да бъдат динамични и с течение на времето да се променят
Как да минимизираме проаритмичния риск	Оценете ECG след лечението, както е посочено в тези препоръки <ul style="list-style-type: none"> Оценявайте периодически за органна токсичност (амиодарон) Дългосрочно Holtermониторирание и работен тест в избрани случаи Избягвайте комбинирани на AADs
Как да потвърдим ефикасността	Оценете тежестта на AF на фона на терапия (помолете пациента да отбелязва епизодите) <ul style="list-style-type: none"> Ако пациентът вече е бил на AAD, който е бил ефикасен но е спрял поради непоносимост, изберете за предпочитане средство от същия клас
Допълнителни интервенции и хибридна терапия	При пациенти с аномалии на атриовентрикуларната проводимост и/или дисфункция на синусовия възел трябва да се вземе предвид имплантиране на пейсмейкър, ако терапията с AAD се счита за необходима <ul style="list-style-type: none"> Краткосрочната терапия с AAD би могла да предотврати ранни рецидиви след аблация на AF

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма; EHRA = Европейска асоциация по сърдечен ритъм; LV = левокамерен/а/о/и; PR = PR интервал; QRS = QRS интервал; QTc = коригиран QT интервал.

Таблица 20: Антиаритмични лекарства използвани за дългосрочно поддържане на синусов ритъм при пациенти с AF⁸⁹⁰

Лекарство	Път на приложение	Доза	Противопоказания/предупреждения/коментари
Амиодарон ^{233,506,891-896}	Перорално	3 X 200 mg дневно за 4 седмици, след това 200 mg дневно ⁵⁰⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Най-ефективното AAD.^{890,897} • RCTs показаха по-нисък рецидив на AF в сравнение със соталол и дронедазон.⁸⁸⁴ • Ъщо намалява камерната честота (до 10 - 12 bpm), безопасен при пациенти със HF.⁸⁹⁸⁻⁹⁰⁰ • Едновременна употреба с други QT-удължаващи лекарства с внимание. • Едновременна употреба с VKAs или дигиталис (тяхната доза трябва да бъде намалена). • Повишен риск от миопатия, когато се използва със статини. • Изисква редовно наблюдение на черния дроб, белите дробове и щитовидната жлеза за токсичност. • Има забавящи свойства върху атриовентрикуларния възел, но не трябва да се използва като първо средство при намерение за контрол на скоростта. • Удължаването на QT е често, но рядко свързано с torsades de pointes (<0,5%).⁹⁰¹ • Torsades de pointes настъпва рядко по време на лечение с амиодарон (предпазливостта към проаритмията изисква мониториране на QT-интервала и наблюдение на TU-вълната).⁹⁰² • Трябва да бъде спряно в случай на прекомерно QT удължаване (>500 ms). • ECG първоначално, след 4 седмици. • Противопоказан при манифестен хипертиреозидизъм. • Многобройните и чести екстракардиални странични ефекти могат да наложат прекратяване на лечението с амиодарон, като по този начин го правят лечение от втора линия, когато има възможности за друг избор.⁹⁰³⁻⁹⁰⁷
Флекаинид Флекаинид с бавно освобождаване ^{896,908,909}	Перорално	100 - 200 mg b.i.d., или 200 mg веднъж дневно (флекаинид с бавно освобождаване)	<ul style="list-style-type: none"> • Ефективен за превенция на рецидива на AF^{891,908,910} • Не трябва да се използва при пациенти с CrCl <35 mL/min/1.73 m² и сигнификантна чернодробна болест. • И двата са противопоказани при пациенти с исхемична болест на сърцето или намалена LVEF.⁹¹¹⁻⁹¹³ • Трябва да бъде прекратен в случай на разширяване на QRS >25% спрямо базалната стойност и при пациенти с ляв бедрен блок или който и да е друг проводен блок >120 ms. • Внимание, когато се появи нарушение на синоатриалното/атриовентрикуларното провеждане. • CYP2D6 инхибитори повишават концентрацията. • Могат да увеличат дължината на цикъла на AFL, като по този начин да предизвикат атриовентрикуларно провеждане 1:1 и ускоряване на камерната честота.⁹¹⁴ То може да бъде редуцирано чрез едновременно приложение на атриовентрикуларно възел-блокиращо лекарство, като бета-блокери или NDCC. • При пациенти, правилно скринирани за склонност към проаритмии, както флекаинид, така и пропафенон са свързани с нисък проаритмичен риск.⁹¹⁵ • ECG изходно, след 1 - 2 седмици.
Пропафенон Пропафенон с бавно освобождаване ^{895,896,916-922}	Перорално	150 - 300 mg три пъти дневно, или 225 - 425 mg b.i.d. (пропафенон с бавно освобождаване)	<ul style="list-style-type: none"> • Не трябва да се използва при пациенти със сигнификантна бъбречна или чернодробна болест, исхемична сърдечна болест, намалена LV систолна функция или астма. • Трябва да бъде прекратен в случай на разширяване на QRS >25% спрямо базалната стойност и при пациенти с ляв бедрен блок или който и да е друг проводен блок >120 ms. • Внимание, когато се появи нарушение на синоатриалното/атриовентрикуларното провеждане^a. • Повишава концентрациите на варфарин/аценокумарин и дигоксин, когато се използват в комбинация. • Могат да увеличат дължината на цикъла на AFL, като по този начин да предизвикат атриовентрикуларно провеждане 1:1 и ускоряване на камерната честота. • ECG изходно и след 1 - 2 седмици.

Таблица 20: Продължение

Лекарство	Път на приложение	Доза	Противопоказания/предупреждения/коментари
Дронедарон ^{923–927}	Перорално	400 mg b.i.d.	<ul style="list-style-type: none"> По-малко ефективен от амиодарон за контрол на ритъма, но има много малко екстракардиални странични ефекти.^{925,928,930} Намалява сърдечно-съдовите хоспитализации и смъртта при пациенти с пароксизмално или персистиращо AF или AFL и сърдечно-съдовата коморбидност.^{923,931} Свързан с повишена смъртност при пациенти с наскоро декомпенсирана HF⁹²⁷ или постоянно AF.⁹³² Дронедаронът има най-солидните данни за безопасност и следователно може да бъде предпочитан първи избор,^{933,934} но не е показан при пациенти със HF и постоянно AF.^{935,936} Не трябва да се използва при клас III или IV по NYHA или нестабилна HF, в комбинация с удължаващи QT лекарства или със силни CYP3A4 инхибитори (напр. верапамил, дилтиазем) и при пациенти с CrCl <30 mL/min. Едновременна употреба с дабигатран е противопоказана. Комбинацията с дигоксин може значително да повиши серумната концентрация на дигоксин. Когато се използва с дигиталис или бета-блокери, техните дози трябва да бъдат намалени. Трябва да се преустанови в случай на прекомерно удължаване на QT интервала (>500 ms или >60 ms нарастване). Лекото повишаване на серумния креатинин е често срещано и по-скоро отразява индуцирано от лекарството намаляване на CrCl, а не спад в бъбречната функция.⁹³⁷ Има атриовентрикуларни нодални забавящи свойства. Изходна ECG и след 4 седмици.
Соталол (d,l рацемична смес) ^{233,891,894,895,920,938–940}	Перорално	80 - 160 mg b.i.d.	<ul style="list-style-type: none"> Само клас III ефекти при дозиране >160 mg дневно. Като се имат предвид неговата безопасност и ефикасност и потенциални лекарствени алтернативи, соталол трябва да се използва с повишено внимание. Не трябва да се използва при пациенти с HFrEF, сигнификантна LVH, удължен QT, астма, хипокалиемия, или CrCl <30 mL/min. Дозо-зависима torsades de pointes може да настъпи при >2% от пациентите.⁹⁴¹ Трябва да се преустанови в случай на прекомерно удължаване на QT интервала (>500 ms или >60 ms нарастване). Ефектът от блокирането на калиевите канали се увеличава с увеличаване на дозата и следователно рискът от камерна проаритмия (torsades de pointes) се увеличава. Обсервационни данни и скорошен мета-анализ разкриха корелация с увеличената смъртност по всякакви причини,^{890,897,934} докато анализ на национален регистър и две RCTs не откриха никакви данни за повишени опасения за безопасност със соталол.^{233,933,942,943} ECG изходно, след 1 ден и след 1 - 2 седмици.
Дизопирамид ^{944–946}	Перорално	100 - 400 mg два или t.i.d. (максимум 800 mg/24 h)	<ul style="list-style-type: none"> Свързан със сигнификантно повишена смъртност^{890,947}, и се използва рядко за ритъмен контрол при AF.^{948,949} Не трябва да се използва при пациенти със структурна сърдечна болест. Използва се рядко за ритъмен контрол при пациенти с AF, поради повишена смъртност и честа непоносимост към странични ефекти Може да бъде полезен при „вагално“ AF настъпващо при спортисти или по време на сън.⁹⁰¹ Намалява обструкцията на LV изход и симптомите при пациенти с HCM.⁹⁵⁰

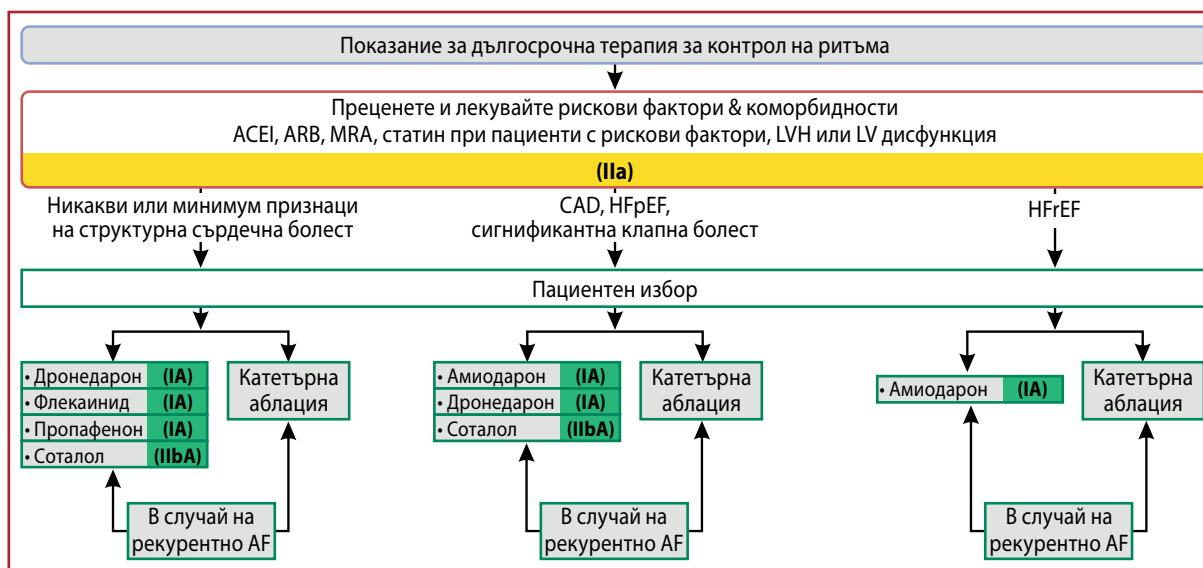
AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; AFL = предсърдно трептене; b.i.d. = два пъти дневно; bpm = удара в минута; CrCl = креатининов клирънс; CYP2D6 = цитохром P450 2D6; CYP3A4 = цитохром 3A4; ECG = електрокардиограма; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = HF с намалена изтласкваща фракция; LV = левокамерен/a/o/i; LVEF = LV изтласкваща фракция; LVH = LV хипертрофия; NDCC = не-дихидропиридинов-калциев блокер; NYHA = Ню Йоркская Сърдечна Асоциация; QRS = QRS интервал; QT = QT интервал; RCT=рандомизирано контролирано изпитване; SBP = систолно кръвно налягане; t.i.d. = три пъти дневно; VKA = витамин К антагонист.

аНеобходимо е повишено внимание при използване на който и да е AAD при пациенти със заболяване на проводната система (напр. болест на синоатриалния или атриовентрикуларния възли).

нагоре по веригата за интензивен контрол на рисковите фактори при пациенти с AF с лека или умерена HF с цел оптимизиране на контрола на ритъма. Резултатите показват, че насочената терапия на основните състояния подобрява

поддържането на синусовия ритъм при пациенти с персистираща AF.

Списък с нови изследвани антиаритмични лекарства е предоставен в *Допълнително Каре 3*.



Фигура 19: Дългосрочна терапия за контрол на ритъма.

ACEi = инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; CAD = коронарна артериална болест; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; LV = Левокамерен/а/о/и; LVH = левокамерна хипертрофия; MRA=минералкортикоид рецепторен антагонист.

Таблица 21: Неантиаритмични лекарства с антиаритмични свойства (терапия нагоре по веригата)

Лекарства	Коментар
ACEi, ARBs	<p>Активираната ренин-ангиотензин-алдостеронова система се регулира нагоре при AF.^{951,952} ACEi и ARBs показаха обнадеждаващи резултати за предотвратяване на AF в пред-клинични проучвания.⁹⁵³</p> <p>Както се предполага от ретроспективни анализи и проучвания, при които AF е предварително зададена вторична крайна точка, ACEi/ARBs могат да предотвратят новопоявило се AF при пациенти с дисфункция на LV, LVH или хипертония.⁹⁵⁴⁻⁹⁶¹</p> <p>Като първоначално лечение, ACEi и ARBs изглежда превъзхождат други антихипертензивни схеми,⁹⁶² но ARBs не намаляват тежестта на AF при пациенти без структурно сърдечно заболяване.⁹⁶³ Въпреки няколко положителни малки проспективни проучвания и ретроспективни анализи, по-големите RCTs показаха противоречиви резултати и не успяха да потвърдят ролята на ACEi или ARBs за вторична (след кардиоверсия) профилактика на AF.⁹⁶⁴ Многофакторните пътища за промоция на AF и дизайн на проучването биха могли да обяснят тези отрицателни резултати и не трябва да обезкуражават употребата на ACEi или ARB за AAD при пациенти със структурно сърдечно заболяване.</p>
MRA	<p>Алдостеронът е замесен в индуцируемостта и продължаването на AF.⁹⁶⁵⁻⁹⁶⁷ Данните от RCTs показват, че MRAs намаляват новопоявили се предсърдни аритмии при пациенти с HFrEF успоредно с подобряване на други сърдечно-съдови резултати.^{968,969}</p> <p>Напоследък, положителното въздействие на MRAs беше показано и при пациенти с HFpEF,⁹⁷⁰ независимо от базалния статус на AF. По отношение на други инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, ролята на MRAs като терапия нагоре по стратегията за контрол на ритъма при пациенти със HF and AF не е изяснена. Тъй като AF е маркер за тежестта на HF, благоприятният антиаритмичен ефект може да бъде предизвикан индиректно, чрез подобряване на HF. Неотдавнашен мета-анализ показа, че MRAs значително намаляват нововъзникнало AF и рецидивиращо AF, но не и следоперативно AF.⁹⁷¹</p>
Бета-блокери	<p>Няколко малки проучвания предполагат по-ниска честота на рецидивите на AF с бета-блокери при сравнима ефикасност на сotalol.^{939,972,973} Повечето доказателства обаче пледират срещу значителна роля на бета-блокерите в предотвратяването на AF.⁸⁹⁰ Наблюдаваният благоприятен ефект би могъл да бъде резултат и от трансформация на клинично проявеното AF в тихо AF, поради контрол на честотата с бета-блокери.</p>
Статини	<p>Статините са привлекателни кандидати за терапия нагоре по веригата, тъй като ролята на възпалението при AF е добре установена. Въпреки това, при адекватно проектиран RCT,⁹⁷⁴ статините не са успели да покажат благоприятен ефект и техният превантивен ефект не е потвърден при други условия.^{975,976} Все още не са идентифицирани конкретни групи пациенти, при които статините могат да предизвикат обратно ремоделиране, но констатациите от регистъра CARAF предполагат, че пациентите с AF, които вече са на бета-блокери, могат да се възползват от терапията със статини.⁹⁷⁷ Полиненаситените мастни киселини също не успяха да покажат убедителна полза за предотвратяване на AF.⁹⁷⁸⁻⁹⁸²</p>

AAD = антиаритмично лекарство; ACEi = ангиотензин конвертиращ ензим инхибитор; AF = предсърдно мъждене; ARB = ангиотензин рецепторен блокер; CARAF = Канадски регистър по предсърдно мъждене; HF = сърдечна недостатъчност; HFrEF = HF с намалена изтласкваща фракция; HFpEF = HF със запазена изтласкваща фракция; LV = левопредсърден/а/о/и; LVH = LV хипертрофия; MRA = минералкортикоид-рецепторен антагонист; RCT = рандомизирано контролирано изпитване.

10.2.2.7.4. Оценка и дългосрочно мониториране на риска от проаритмия при антиаритмични лекарства.

Различни клинични, ехокардиографски и ECG критерии са свързани с по-висок риск от проаритмия.⁹⁸⁶⁻⁹⁸⁹ Увеличаването на възрастта, женския пол, нарушената бъбречна и/или

чернодробна функция и известната CAD са идентифицирани по различен начин като свързани с по-висок риск.^{890,990-992} Замесени са и съпътстващата употреба на AAD, хипокалиемия или фамилна анамнеза за внезапна смърт.⁹⁹⁰ Проаритмичните събития са склонни да се групират скоро след

Препоръки за дългосрочни антиаритмични лекарства

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Амиодарон се препоръчва за дългосрочен контрол на ритъма при всички пациенти с AF, включително тези с HFpEF. Въпреки това, поради неговата екстракардиална токсичност, първо, когато е възможно, трябва да се вземат предвид всички други AADs. ^{233,570,884,942,983,985}	I	A
Дронедарон се препоръчва за дългосрочен контрол на ритъма при пациенти с AF с: <ul style="list-style-type: none"> • Нормална или леко нарушена (но стабилна) функция на LV, или • HFpEF, исхемия или VHD.^{884,923,925,985} 	I	A
Флекаинид или пропafenон се препоръчва за дългосрочен контрол на ритъма при пациенти с AF с нормална LV функция и без структурно сърдечно заболяване, включително значителна LVH и миокардна исхемия. ^{594,884,910,942,983,984}	I	A
При пациенти с AF, лекувани със соталол, се препоръчва внимателно проследяване на QT интервала, серумните нива на калий, CrCl и други рискови фактори за проаритмия. ^{884,942}	I	B
При пациенти с AF, лекувани с флекаинид за дългосрочен контрол на ритъма, трябва да се вземе предвид едновременна употреба на лекарство, блокиращо атриовентрикуларния възел (ако се толерира). ^{233,983}	IIa	C
Соталол би могъл да се вземе предвид за дългосрочен контрол на ритъма при пациенти с нормална LV функция или с исхемична болест на сърцето, ако е осигурено плътно проследяване на QT интервала, серумните калиеви нива, CrCl и други рискови фактори за проаритмия.	IIb	A
Терапията с AAD не се препоръчва при пациенти с постоянно AF под контрол на честотата и при пациенти с напреднали нарушения на проводимостта, освен ако не е предоставено антибрадикардно пейсирание.	III	C

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; CrCl = креатининов клирънс; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFpEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; LV = левокамерен/а/о/и; LVH = LV хипертрофия; VHD = Клапна сърдечна болест.

^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

започване на лечението, особено ако се предприше натоварваща доза или промяна в обичайната дозировка.⁵⁶⁸ За хинидин рискът е особен, независим от дозировката. Нарушената LV функция и LVH са ехокардиографски маркери за повишен проаритмичен риск. Соталол има проаритмичен риск, дори при липса на структурно сърдечно заболяване. На ECG в 12-отвеждания удълженият коригиран QT интервал (QTc), разширеният QRS и удълженият PR интервал са били свързани с проаритмия.^{993–995} Значителни мутации на йонни канали са открити само в малка част от случаите на лекарствено индуциран торсад.⁹⁹⁶ Периодичният ECG анализ за признаци на проаритмия е бил използван успешно в скоростни проучвания на AAD.^{594,997} По-конкретно, мониторирането на ECG е било използвано систематично на 1 – 3-и ден при пациенти, получаващи флекаинид, пропafenон или соталол, за да се идентифицират тези, изложени на риск от проаритмия.^{233,594,998} Ролята на рутинното използване на физически стрес-тестове при пациенти, започващи лечение с 1C лекарства, които нямат данни за структурно сърдечно заболяване, е все още обект на спорове.^{915,999}

10.3. „С“ – Сърдечно-съдови рискови фактори и съпътстващи заболявания: откриване и подход

Натоварването със сърдечно-съдови рискови фактори и съпътстващи заболявания, включително фактори за начин на живот и гранични условия, влияят значително риска през целия живот за развитие на AF (*Допълнителна Фигура 5*). Континуумът на нездравословен начин на живот, рисков(и) фактор(и) и сърдечно-съдови заболявания могат да допринесат за ремоделиране на предсърдията/кардиомиопатия и развитие на AF, което обикновено е резултат от комбиниран ефект на множество взаимодействащи си фактори (често без конкретни прагови стойности).

„С“ компонентът на пътя ABC включва идентифициране и лечение на съпътстващи заболявания, кардиометаболитни рискови фактори и фактори на нездравословния начин на живот. Подходът към рисковите фактори и сърдечно-съдовите заболявания допълва превенцията на инсулт и намалява обременяването с AF и тежестта на симптомите. В неотдавнашен RCT, например, таргетната терапия на подлежащите състояния, подобри значително поддържането на синусов ритъм при пациенти с персистиращо AF и HF.²⁴⁵

Докато стратегиите за цялостна модификация на рискови фактори и интервенции, насочени към подлежащите състояния, показват намаляване на тежестта и рецидивите на AF, проучванията, насочени само към изолирано лечение на специфични състояния (напр. хипертония), дават противоречиви констатации,¹⁰⁰⁰ вероятно поради това че състоянието не е било единствен допринасящ фактор за AF.

10.3.1. Интервенции върху начина на живот

10.3.1.1. Затлъстяване и загуба на тегло

Затлъстяването увеличава прогресивно риска от AF според индекса на телесна маса.^{366,1001–1005}

Това може също да увеличи риска от исхемичен инсулт, тромбоемболизъм и смърт при пациенти с AF,³⁶⁶ въпреки парадокса на затлъстяването при пациенти с AF, особено по отношение на смъртта по всички причини и сърдечно-съдовата смърт, с обратно отношение между наднорменото тегло/затлъстяването, и по-добрата сърдечно-съдова прогноза при дългосрочно проследяване.¹⁰⁰⁶

Интензивното намаляване на теглото с цялостен подход към придружаващи сърдечно-съдови рискови фактори доведе до по-малко рецидиви на AF и симптоми, отколкото общи съвети при пациенти със затлъстяване с AF.^{636,888, 889} Постигането на здравословно тегло може да намали кръвното налягане (BP), дислипидемията и риска от развитие на захарен диабет тип 2, подобрявайки по

този начин сърдечно-съдовия риск рисков профил.¹⁰⁰⁷ Затлъстяването може да увеличи честотата на рецидивите на AF след катетърна аблация на AF (с OSA като потенциален смущаващ фактор).^{638,643,789,1008} Също така се свързва с по-висока доза на облъчване и честота на усложненията по време на аблация на AF,^{1009,1010} докато подобряването на симптомите след катетърната аблация на AF изглежда сравним при пациенти със затлъстяване и с нормално тегло.¹⁰⁰⁸ Като се има предвид потенциалът за намаляване на епизодите на AF чрез намаляване на теглото, катетърна аблация на AF на пациенти със затлъстяване трябва да се предложи едновременно с промени в начина на живот с цел намаляване на теглото (*Фигура 18*).

10.3.1.2. Употреба на алкохол и кофеин

Излишъкът на алкохол е рисков фактор за инцидентно AF¹⁰¹¹⁻¹⁰¹⁴ и хеморагия³⁹⁵ при антикоагулирани пациенти (медиран от лошо придържане, чернодробно заболяване, варикозно кървене и риск от голяма травма), а високият прием на алкохол може да бъде свързан с тромбоемболия или смърт. В скорошно RCT, въздържанието от алкохол е намалило рецидивите на аритмия при редовно пиещи с AF.¹⁰¹⁶

За разлика от това, малко е вероятно консумацията на кофеин да причинява или да допринася за AF.⁴⁷ Обичайната консумация на кофеин може да бъде свързана с по-нисък риск от AF, но приемът на кофеин може да увеличи симптомите на сърцебиене, несвързани с AF.

10.3.1.3. Физическа активност

Много проучвания са демонстрирали благоприятни ефекти на умерените упражнения/физическата активност върху сърдечно-съдовото здраве.¹⁰¹⁷⁻¹⁰¹⁹ Независимо от това, честотата на AF изглежда е увеличена сред елитни спортисти и множество малки проучвания съобщават за връзка между AF и енергичната физическа активност, главно свързана с дългосрочно спортно участие или за издръжливост.¹⁰²⁰⁻¹⁰²³ Изглежда че вероятно има нелинейна връзка между физическата активност и AF. Въз основа на тези данни, пациентите трябва да бъдат насърчавани да се упражняват с умерена интензивност и да останат физически активни, за да предотвратят честотата или повторната поява на AF, но може би да избягват хронични упражнения с прекомерна издръжливост (като маратони и триатлони на дълги разстояния, и др.), особено ако са на възраст >50 години. Поради малко рандомизирани пациенти и резултати, ефектът от сърдечната рехабилитация на базата на упражнения върху смъртността или сериозните неблагоприятни събития е несигурен.¹⁰²⁴

10.3.2. Специфични сърдечно-съдови рискови фактори/коморбидности

10.3.2.1. Хипертония

Хипертонията е най-честият етиологичен фактор, свързан с развитието на AF, а пациентите с хипертония имат 1,7 пъти по-висок риск от развитие на AF в сравнение с нормотензивните.^{26,1025}

Хипертонията също допринася за усложненията на AF, особено инсулт, HF и хеморагичен риск. Пациентите с AF с по-дълготрайна хипертония или неконтролирани систолични нива на BP (SBP) трябва да бъдат категоризирани като "високорискови", а стриктният контрол на BP в допълнение към OAC е важен за намаляване на риска от исхемичен инсулт и ИСН.

Като се има предвид значението на хипертонията като преципитиращ фактор за AF, което трябва да се разглежда като проява на хипертонично увреждане на прицелните органи, лечението на хипертонията, съобразено с актуалните насоки за BP,¹⁰²⁶ е задължително при пациенти с AF с цел постигане на BP $\leq 130/80$ mmHg до намаляване на неблагоприятните резултати.^{338,1027,1028} Неотдавнашно рандомизирано проучване при пациенти с пароксизмално AF и хипертония съобщава за по-малко рецидиви при пациенти, подложени на бъбречна денервация, в допълнение към PVI в сравнение с пациенти, подложени само на PVI.¹⁰²⁹ Соталол не трябва да се използва при хипертонична LVH или бъбречно увреждане, поради риск от проаритмия. Има известни доказателства за използване на ангиотензин конвертиращ ензим или ангиотензин рецепторен блокатор за подобряване на клиничните изходи при AF или намаляване на прогресията на аритмията.^{26,1025} Други промени в начина на живот, включително контрол над затлъстяването, намаляване на алкохола и внимание към OSA, също могат да помогнат при пациенти с AF и хипертония.

10.3.2.2. Сърдечна недостатъчност

Взаимодействията между AF и HF и оптималното лечение на пациенти с AF и HF са обсъдени в *раздел 11.6*.

10.3.2.3. Коронарна артериална болест

Взаимодействията между AF и CAD и оптималното лечение на пациенти с AF и CAD са разгледани в *раздел 11.3*.

10.3.2.4. Захарен диабет

В допълнение към съчетаните рискови фактори (напр. хипертония и затлъстяване),^{1004,1030} диабетът е независим рисков фактор за AF, особено при млади пациенти.¹⁰³¹ Тихите епизоди на AF се благоприятстват от едновременната автономна дисфункция;¹⁰³² това подсказва възможност за рутинен скрининг за AF при пациенти със захарен диабет. Честотата на AF е най-малко два пъти по-висока при пациенти с диабет в сравнение с лица без диабет¹⁰³³ и честотата на AF се покачва с нарастваща тежест на микросъдовите усложнения (ретинопатия, бъбречна болест).¹⁰³⁴ Захарен диабет тип 1 и тип 2 са рискови фактори за инсулт.^{342,1035}

Интензивният гликемичен контрол не влияе върху честотата на новопоявилото се AF,¹⁰³⁶ но метформин и пиоглитазон биха могли да бъдат свързани с по-нисък дългосрочен риск от AF при пациенти с диабет,¹⁰³⁷ докато това не е потвърдено за розиглитазон.¹⁰³⁸ Понастоящем няма доказателства че глюкагон-подобни пептид-1 агонисти, инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 и инхибитори на дипептидил пептидаза-4 влияят върху развитието на AF.¹⁰³⁹

Предишни мета-анализи не са показали значимо взаимодействие между захарния диабет и ефекти на NOAC при пациенти с AF,^{423,1040} но съдовата смъртност е била по-ниска при пациенти с диабет, лекувани с NOACs, отколкото при тези на варфарин.¹⁰⁴⁰ Намаляването на хеморагичния риск с NOACs е сходно при пациенти с диабет и без диабет, с изключение на аписабан, където се съобщава за по-слабо намаляване на хеморагичните усложнения при пациенти с AF с диабет в сравнение с пациенти с AF без диабет.¹⁰⁴¹ По отношение на потенциалните странични ефекти на OAC, няма доказателства, че хеморагичният риск е повишен при пациенти с диабет и ретинопатия.³⁴¹

Оптималният гликемичен контрол за 12 месеца преди катетърна аблация на AF е бил свързан със значителна редукция на повторното AF след аблация.¹⁰⁴²

10.3.2.5. Сънна апнея

Най-честата форма на нарушено сънно дишане, OSA, е широко разпространена при пациенти с AF, HF и хипертония, и е свързана с повишен риск от смъртност или големи сърдечно-съдови събития.¹⁰⁴³ В проспективен анализ, приблизително 50% от пациентите с AF са имали OSA в сравнение с 32% от контролите.¹⁰⁴⁴ Механизмите, улесняващи AF, включват интермитентна нощна хипоксемия/хиперкапния, интраторакални промени в налягането, симпатико-вагусов дисбаланс, оксидативен стрес, възпаление и неврохуморална активация. Беше показано, че OSA намалява честотата на успех на AADs, електрическата кардиоверсия и катетърната аблация в AF.¹⁰⁴⁵

Непрекъснатото положително налягане в дихателните пътища (CPAP) е терапията на избор за OSA и може да подобри ефектите на OSA върху рецидивите на AF.^{1046,1047} Обсервационни проучвания и мета-анализи са показали, че подходящото CPAP лечение на OSA може да подобри контрола на ритъма при пациенти с AF.^{648,649,1047-1051}

Изглежда разумно да се направи тест за OSA преди започване на терапия за контрол на ритъма при пациенти със

симптоматично AF, с цел намаляване на симптомните рецидиви на AF (Фигура 18). В проучванията ARREST-AF (Проучване върху Агресивна Редукция на Рисковите Фактори – Прилагане при AF, Aggressive Risk Factor Reduction Study Implication for AF) и LEGACY (Дългосрочен ефект на Целевия подход към теглото при Кохорта с Предсърдно мъждене: проучване с 5-Годишно проследяване, Long-term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial fibrillation Cohort: a 5-Year follow-up study), програма за агресивно намаляване на рисковите фактори, фокусирана върху контрол на теглото, хиперлипидемия, OSA, хипертония, диабет, спиране на тютюнопушенето и намаляване на приема на алкохол, е намалила значително тежестта на AF след PVI.^{636,1052} Все още остава неясно как и кога да се направи тест за OSA и да се включи контрол на OSA в стандартния подход при пациенти с AF.

11. Пътят ABC в специфични клинични условия/ състояния/популации пациенти

В този раздел е описано лечението на AF при популации пациенти със специфични състояния. Принципите на ABC пътеката се прилагат и в тези условия. Освен това са дадени конкретни съображения за всяко от тези специални условия и популации.

11.1. Предсърдно мъждене с хемодинамична нестабилност

Острата хемодинамична нестабилност (т.е. синкоп, остър белодробен оток, продължаваща миокардна исхемия, симптоматична хипотония или кардиогенен шок) при пациенти с AF, представящи се с бърза камерна честота, изисква незабавна интервенция. При тежко компрометирани пациенти трябва да се опита спешна електрическа кардиоверсия, а антикоагулацията трябва да започне възможно най-скоро.

При критично болни пациенти и тези с тежко нарушена LV систолна функция на, AF често се преципитира/изостря от повишен симпатиков тонус, инотропи и вазопресори, а контролът на ритъма често е неуспешен. Важно е да се идентифицират и коригират преципитиращите фактори и вторичните причини, и да се оптимизира основното лечение. Поради техният контролиращ скоростта ефект по време на натоварване и повишен симпатиков тонус, а не само в покой, бета-блокери са предпочитани пред дигиталисовите гликозиди средства за контрол на камерната честота при AF.⁴⁹⁰ Бета-блокери и антагонистите на NDCC могат да окажат отрицателен инотропен ефект (последните са противопоказани при HFrEF). Дигоксинът е често неуспешен, поради повишения симпатиков тонус при тези пациенти.

Тъй като конвенционалната терапия често е неефективна или не се понася добре,⁴⁹⁰ винаги трябва да се има предвид електрическа кардиоверсия, дори като начална терапия, докато интравенозният амиодарон може да бъде въведен за контрол на честотата (или потенциална кардиоверсия към синусов ритъм), със или без електрическа кардиоверсия.^{504,514,515} Интравенозното приложение на амиодарон може да доведе до по-нататъшно намаляване на ВР.

Препоръки за интервенции в начина на живот и подход към рискови фактори и съпътстващи заболявания при пациенти с AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Идентифициране и подхождане към рискови фактори и съпътстващи заболявания се препоръчва като неразделна част от лечението при пациенти с AF. ⁸⁸⁸	I	B
Препоръчва се промяна на нездравословния начин на живот и целенасочена терапия на интеркурентни състояния, за да се намали тежестта на AF и тежестта на симптомите. ^{245,636,887,889,1016,1052}	I	B
При пациенти с хипертония се препоръчва възможен скрининг за AF. ^{26,172,222}	I	B
Препоръчва се внимание за добър контрол на ВР при пациенти с AF с хипертония, за да се намалят рецидивите на AF и риск от инсулт и кървене. ^{26,1035}	I	B
При затлъстели пациенти с AF, трябва да се има предвид загуба на тегло заедно с подхождане към други рискови фактори, за да се намали честотата на AF, прогресията на AF, рецидивите на AF и симптомите. ^{898,899,1011}	IIa	B
Съвети и подход за избягване на прекомерен алкохол трябва да се имат предвид с цел профилактика на AF и при пациенти с AF, които се обсъждат за ОАС терапия. ^{324,1012,1014,1016}	IIa	B
Трябва да се има предвид, че физическата активност помага за превенция на честотата или повторението на AF, с изключение на упражнения с прекомерна издръжливост, които могат да провокират AF. ^{1027-1033,1063}	IIa	C
При пациенти с OSA трябва да се има предвид възможен скрининг за AF. ¹⁷²	IIa	C
Би могло да се вземе предвид оптимално управление на OSA, за намаляване на честотата на AF, прогресията на AF, рецидивите на AF и симптомите. ^{650,651,1057-1061,1064,1065}	IIb	C

AF = предсърдно мъждене; ВР = кръвно налягане; ОАС = перорален антикоагулант; OSA = обструктивна сънна апнея.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

Препоръки за поведение при AF с хемодинамична нестабилност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се спешна електрическа кардиоверсия при пациенти с AF с остра или влошаваща се хемодинамична нестабилност. ^{1053,1054}	I	B
При пациенти с AF с хемодинамична нестабилност, може да се има предвид амиодарон за остър контрол на сърдечната честота. ^{503,511,512}	IIb	B

AF = предсърдно мъждене.
^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

11.2. Диагностицирано за пръв път (новопоявило се) предсърдно мъждене

Диагностицираното за пръв път или новопоявилото се AF е работна диагноза при пациент без анамнеза за AF, докато AF бъде дефинирано по-точно. Въпреки че клиничният профил и изходът при пациентите с диагностицирано за пръв път AF в регистрите на AF са били по-неблагоприятни от тези с пароксизмално AF, по-скоро наподобяващи постоянно AF,^{1055,1056} делът на предписаните OACs е бил най-нисък при

пациенти с диагностицирано за пръв път AF.¹⁰⁵⁷ При пациенти с новодиагностицирано AF, ABC пътят трябва да наподобява всички стъпки, очертани в *Централна Илюстрация*.

11.3. Остри коронарни синдроми, перкутанна коронарна интервенция и хронични коронарни синдроми при пациенти с предсърдно мъждене

Честотата на AF при остри коронарни синдроми (ACS) варира от 2 - 23%,¹⁰⁵⁸ рискът от новопоявило се AF се увеличава с 60 - 77%¹⁰⁵⁹ при пациенти с миокарден инфаркт, а AF само по себе си може да бъде свързано с повишен риск от миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента (STEMI) или не-STEMI ACS.^{381,1060-1063} Като цяло, 10 - 15% от пациентите с AF се подлагат на PCI за CAD.¹⁰⁶⁴ В обсервационни проучвания е било по-малко вероятно пациентите с AF и ACS да получат подходяща анти тромботична терапия¹⁰⁶⁵ и е било по-вероятно да получат неблагоприятни резултати¹⁰⁶⁶ от пациентите с ACS без AF.

Пери-процедурното поведение при пациенти с ACS или подложени на PCI е подробно описано в съответните Препоръки на ESC за реваскуларизация на миокарда¹⁰⁶⁷ и за хронични коронарни синдроми (CCS).¹⁰⁶⁸

Каре 1. За след-процедурния подход при пациенти с AF и ACS и/или PCI

По-кратките курсове на тройна терапия (OAC + DAPT) може да са безопасни при пациенти след ACS/PCI, изискващи OAC.¹⁰⁷⁶ Обсервационни данни¹⁰⁷⁷ и изпитване WOEST с варфарин (RCT за безопасност, без достатъчна сила за исхемични резултати)¹⁰⁷⁸ подсказаха по-добра безопасност и подобна ефикасност с двойна (OAC + клопидогрел) срещу тройна терапия.

RCTs на NOACs при пациенти с AF след скорошен ACS/PCI

Четири RCTs сравняват двойната терапия с P2Y₁₂ инхибитор (предимно клопидогрел) плюс NOAC – дабигатран 110 mg или 150 mg два пъти дневно (PIONEER AF-PCI),¹⁰⁷⁹ ривароксабан 15 mg o.d. (PIONEER AF-PCI),¹⁰⁸⁰ аписабан 5 mg b.i.d (AUGUSTUS),¹⁰⁸¹ или едоксабан 60 mg o.d. (ENTRUST-AF PCI)¹⁰⁸² – vs. тройна терапия с VKA при пациенти с AF със скорошен ACS или подложени на PCI. Факторният дизайн две по две на проучването AUGUSTUS е позволил да се направи сравнение между аспирин и плацебо (вж. *Допълнителна таблица 12* за подробна информация върху тези проучвания).

И четирите проучвания са имали първична крайна точка за безопасност (т.е. хеморагия) и са били недостатъчно способни да оценят исхемичните резултати.

Въпреки известна хетерогенност сред тези изпитания, всички последователно са:

- Включвали пропорция пациенти с ACS/PCI (37 - 52%); въпреки това, пациентите с най-висок риск (т.е. предишна стент-тромбоза или сложна PCI с поставяне на стент в стент) са били до голяма степен непредставени;
- Използвали тройна терапия по време на PCI и до рандомизацията (1 – 14 дни след PCI);
- Най-често използвали P2Y₁₂ инхибитора клопидогрел (общо >90%); и
- Съобщавали за сигнификантна редукция на голяма/клинично сигнификантна хеморагия, сравними честоти на исхемичния инсулт, сходни или незначително по-високи честоти на миокарден инфаркт и стент тромбоза, и неутрален ефект върху дефинирани от изпитанието големи неблагоприятни събития и смъртност по всякакви причини с двойна (NOAC + P2Y₁₂) vs. тройна (VKA + P2Y₁₂ + аспирин) терапия.

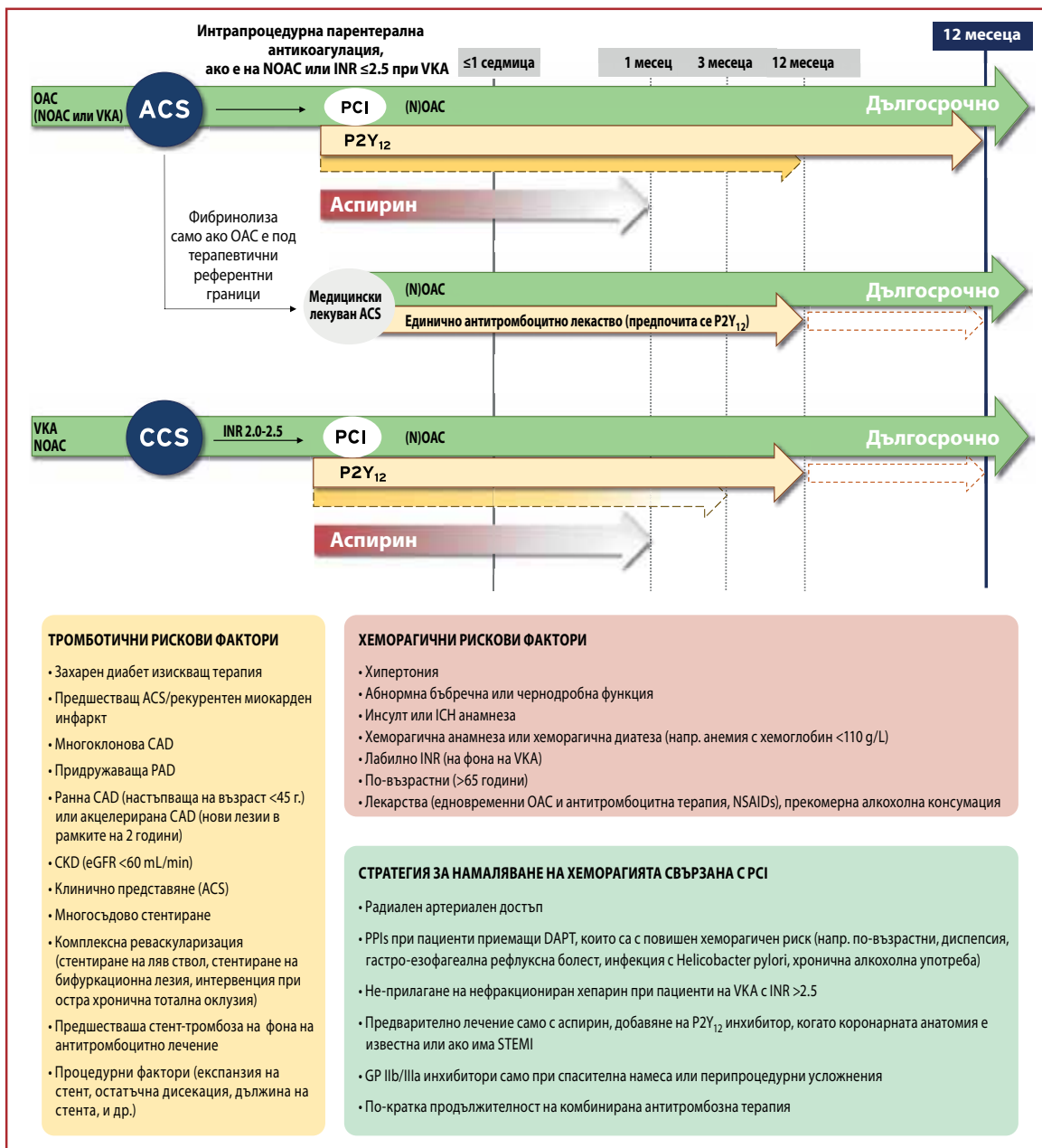
В AUGUSTUS,¹⁰⁸¹ и плацебо (vs. аспирин), и аписабан (vs. VKA) режими са били свързани с със сигнификантна редукция на хеморагията, а аписабан (vs. VKA) е бил свързан със сигнификантно по-високи честоти на инсулта, смъртта или хоспитализацията.

Мета-анализ на RCTs

- **Хеморагичен изход:** Мета-анализите^{1070,1071,1083,1084} са показали последователно сигнификантна редукция на големите хеморагии с двойна спрямо тройна и NOAC- vs. VKA-базирана терапии (NOAC-базираните лечения са били свързани и със сигнификантна редукция на ICH).
- **Исхемични събития:** Инсултните честоти са били сходни във всички терапевтични рамена, но честотите на миокардния инфаркт и стент-тромбозата са били числено по-високи с двойна спрямо тройна терапия. В два мета-анализа^{1070,1071} стент-тромбозата е нараснала статистически сигнификантно при двойна (i.e. без аспирин) спрямо тройна терапия. Също така, рискът от миокарден инфаркт или стент-тромбоза е бил малко по-висок с дабигатран 110 mg, но не и с дабигатран 150 mg.

- Определените от изпитването големи неблагоприятни сърдечносъдови събития и смъртности са били сходни във всички терапевтични рамена, подсказвайки че на ползата от намаляването на голяма хеморагия и ICH противостои по-висок риск от коронарни (главно свързани със стент) исхемични събития с двойна терапия.

ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждане; b.i.d. = два пъти дневно; DAPT = двойна антитромбоцитна терапия; ENTRUST-AF PCI = Лечение с Едоксабан Спрямо Витамин К Антагонист при Пациенти С Предсърдно Мъждане Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция; ICH = интракраниална хеморагия; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорален антикоагулант; o.d. = веднъж дневно; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PIONEER AF-PCI = Открито, Рандомизирано, Контролирано, Мултицентрово Проучване Изследващо Две Лечебни Стратегии с Ривароксабан и Коригирана Доза Перорална Стратегия за Лечение с Антагонист на Витамин К при Лица с Предсърдно Мъждане Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция; RCT = Рандомизирано контролирано изпитване; RE-DUAL PCI = Рандомизирана Оценка на Двойна Антитромбоцитна Терапия с Дабигатран срещу Тройна Терапия с Варфарин при Пациенти с Неклапна Предсърдна Фибрилация Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция; VKA = витамин К антагонист; WOEST = Каква е оптималната антитромбоцитна и антикоагулантна терапия при пациенти с перорална антикоагулация и коронарно стентирание.



Фигура 20: Пост-процедурен подход при пациенти с AF и ACS/PCI (очертаните без прекъсване стрелки представляват стратегия по подразбиране; градуираните/пунктирните стрелки показват модификации на лечението в зависимост от исхемичния и хеморагичния риск при отделния пациент).

Фигура 20: Продължение

Предварителното лечение с P2Y₁₂ инхибитор се препоръчва при пациенти със STEMI или когато е известна коронарната анатомия; трябва да се задържи при non-STEMI ACS до момента на коронарната ангиография в случай на ранна инвазивна стратегия в рамките на 24 часа.

Обсервационни проучвания показват, че PCI без прекъсване на VKAs обикновено е безопасен в сравнение с прекъсване на OAC и преходна терапия с хепарин,¹⁰⁷³ особено при радиален артериален достъп; за разлика от това, проучванията върху NOACs са противоречиви, предимно обезкуражаващи PCI при изцяло непрекъсната NOAC терапия.^{1074,1075}

При необходимост от спешна PCI се препоръчва приложение на парентерален антикоагулант (UFH, LMWH или бивалирудин), с временно спиране на NOAC, поне през началния следпроцедурен период (напр. 24 часа), в зависимост от профила на тромботичен и хеморагичен риск на пациента. Когато при пациент със STEMI се има предвид тромболиза, началната стъпка трябва да бъде оценка на антикоагулационния статус (напр. INR при пациент, приемащ VKA; с NOAC, се изчислява например активираното частично тромбoplastиново време при дабигатран, а антифактор Ха активността при инхибитори на фактор Ха). Тромболитичната терапия може да бъде свързана с повишен хеморагичен риск при системно антикоагулирани пациенти, особено ако се прилагат едновременно парентерален хепарин и антитромбоцитни лекарства. Необходим е баланс между потенциалната полза (напр. голям преден инфаркт на миокарда) и вредата (напр. ICH), както и преоценка на спешния трансфер към център за PCI. Ако предполагаемо антикоагулираният пациент няма доказателства за терапевтичен антикоагулационен ефект (напр. INR <2,0 при варфарин; или не е открит антикоагулантен ефект от NOAC), може да се има предвид системна тромболиза, ако не е възможен достъп до първична PCI.

ACS = остри коронарни синдроми; ASA = ацетилсалицилова киселина; CAD = коронарна артериална болест; CCS = хронични коронарни синдроми; CKD = хронична бъбречна болест; DAPT = двойна антитромбозна терапия; eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ICH = интракраниална хеморагия; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; MI = миокарден инфаркт; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; NSAID = нестероидно противовъзпалително лекарство; OAC = перорален антикоагулант; PAD = периферна артериална болест; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PPI = инхибитор на протонната помпа; STEMI = миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

11.3.1. Следпроцедурен подход при пациенти с предсърдно мъждене с остър коронарен синдром и/или перкутанна коронарна интервенция

При пациенти с AF, които имат ACS или са подложени на PCI, съпътстващите рискове от исхемичен инсулт/системна емболия, коронарни исхемични събития и хеморагия, свързана с антитромботично лечение, имат нужда от внимателно балансиране, когато се обмисля използването и продължителността на комбинираната антитромбозна терапия.¹⁰⁶⁹ Като цяло, двойната антитромбозна терапия, включваща OAC (за предпочитане NOAC) и инхибитор на P2Y₁₂ (за предпочитане клопидогрел), е свързана със значително по-малко големи хеморагии (и ICH), отколкото тройната терапия. Наличните данни обаче сочат, че поне кратък курс на тройна терапия (напр. ≤1 седмица) би бил желателен при някои пациенти с AF след скоросен ACS или подложени на PCI, особено при тези с повишен риск от исхемични събития^{1070,1071} (Фигура 20).

Който и първоначален план за лечение да е бил избран, препоръката е за двойна терапия с OAC и антитромбоцитно лекарство (за предпочитане клопидогрел) през първите 12 месеца след PCI за ACS или 6 месеца след PCI при пациенти с CCS.¹⁰⁶⁷ След това, монотерапията с OAC трябва да продължи (независимо от вида стент), при условие, че междувременно няма повтарящи се исхемични събития. При пациенти с AF, които 1 година са без събития (т.е. „стабилни“) с CAD и без PCI се препоръчва монотерапия с OAC.¹⁰⁷²

Употребата на прасургел или тикагрелор е свързана с по-голям риск от голяма хеморагия в сравнение с клопидогрел^{1085–1089} и трябва да се избягва при пациенти с ACS с AF. В изпитване RE-DUAL (Рандомизирана Оценка на Двойна Антитромбозна Терапия с Дабигатран срещу Тройна Терапия с Варфарин при Пациенти с Неклапна Предсърдна Фибриляция Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция, Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs. Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention), 12% от пациентите са получавали

тикагрелор с дабигатран, но опитът с тикагрелор или прасургел е бил минимален в PIONEER-AF PCI (Открито, Рандомизирано, Контролирано, Мултицентрово Проучване Изследващо Две Лечебни Стратегии с Ривароксабан и Коригирана Доза Перорална Стратегия за Лечение с Антагонист на Витамин К при Лица с Предсърдно Мъждене Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция, OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention), AUGUSTUS и ENTRUST-AF PCI (Лечение с Едоксабан Спрямо Витамин К Антагонист при Пациенти с Предсърдно Мъждене Подложени на Перкутанна Коронарна Интервенция, Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention). При пациенти с потенциален риск от стомашно-чревна кървене едновременната употреба на инхибитори на протонната помпа е разумна.¹⁰⁸⁴

При пациенти с AF, лекувани чрез хирургична коронарна реваскуларизация, OAC трябва да се възобнови веднага след постигане на хемостазен контрол, вероятно в комбинация с клопидогрел, а тройната терапия трябва да се избягва.

Лошият контрол на камерната честота по време на AF може да изостри симптомите на миокардна исхемия и да провокира или да влоши HF. Подходящото лечение може да включва бета-блокери или ограничаващ скоростта калциев антагонист. При хемодинамична нестабилност може да е показана остра кардиоверсия. Вернакалант, флекаинид и пропафенон не трябва да се използват за контрол на ритъма при пациенти с известна CAD (точка 10.2.2.2).

При всички пациенти с AF с ACS/CCS е необходимо оптимизирано третиране на рисковите фактори и трябва да се прилагат стратегии за сърдечно-съдова превенция, като добър контрол на BP,³³⁸ корекция на липидите и други намеси за превенция на сърдечно-съдовата система¹⁰⁰⁷, след като острата форма се стабилизира.

Препоръки при пациенти с AF и ACS, PCI, или CCS¹⁰⁶⁸		
Общи препоръки за пациенти с AF и индикация за съпътстваща анти тромبوцитна терапия	Клас^a	Ниво^b
При пациенти с AF, подходящи за NOACs, се препоръчва да се използва NOAC ^c , с предпочитане пред VKA в комбинация с анти-тромбоцитна терапия. ^{1079,1081}	I	A
При пациенти с висок риск от кървене (HAS-BLED ≥3), трябва да се вземе предвид ривароксабан 15 mg o.d., за предпочитане пред ривароксабан 20 mg o.d., за времетраенето на съпътстващата монотерапия или DAPT, с цел намаляване на хеморагичния риск. ¹⁰⁸⁰	IIa	B
При пациенти с висок риск от кървене (HAS-BLED ≥3), трябва да се вземе предвид дабигатран 110 mg b.i.d. за предпочитане пред дабигатран 150 mg b.i.d., за времетраенето на съпътстващата монотерапия или DAPT, с цел намаляване на хеморагичния риск. ¹⁰⁷⁹	IIa	B
При пациенти с AF с показание за VKA в комбинация с анти тромبوцитна терапия, дозирането на VKA трябва да бъде внимателно регулирано с таргетно INR 2.0 - 2.5 и TTR >70%. ^{1094,1095,1104,1105}	IIa	B
Препоръки за пациенти с AF с ACS		
При пациенти с AF с ACS, подложени на неусложнена PCI, се препоръчва ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с OAC и инхибитор на P2Y ₁₂ (за предпочитане клопидогрел) за до 12 месеца, ако рискът от стент тромбоза ^d е нисък или ако опасенията относно хеморагичния ^e риск преобладават над опасенията относно риска от тромбоза на стента, ^d независимо от вида на използвания стент. ^{1090,1092-1095}	I	B
Трябва да се има предвид тройна терапия с аспирин, клопидогрел и OAC ^f за повече от 1 седмица след ACS, когато рискът от стент тромбоза ^d надвишава хеморагичния риск, ^e с общата продължителност (≤1 месец), решена според оценката на тези рискове, а планът за лечение трябва да бъде ясно посочен при дехоспитализацията.	IIa	C
Препоръки за пациенти с AF с CCS подложени на PCI		
След неусложнена PCI, ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с OAC за до 6 месеца и клопидогрел се препоръчва, ако рискът от тромбоза на стента ^d е нисък или ако опасенията от хеморагичния риск преобладават над притесненията относно риск от тромбоза на стента, ^d независимо от вида на използвания стент. ^{1076,1078-1081}	I	B
Трябва да се има предвид тройна терапия с аспирин, клопидогрел и OAC ^f за по-дълго от 1 седмица, когато рискът от стент тромбоза ^d не надвишава хеморагичния риск, ^e с общата продължителност (≤1 месец), решена според оценката на тези рискове, а планът на лечението трябва да бъде ясно посочен при дехоспитализацията.	IIa	C

ACS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; b.i.d. = два пъти дневно; CCS = хроничен коронарен синдром; CKD = хронична бъбречна болест; DAPT = Двойна анти тромبوцитна терапия; HAS-BLED = Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, По-възрастни (>65 години), Лекарства/алкохол едновременно; INR = международно нормализирано отношение; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; o.d. = веднъж дневно; OAC = перорален антикоагулант; PCI= перкутанна Коронарна интервенция; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките
^b Ниво на доказателственост.
^c Вижте резюмето на характеристиките на продукта за намалени дози или противопоказания за всеки NOAC при пациенти с CKD, телесно тегло <60 kg, възраст >75 - 80 години и/или лекарствени взаимодействия.
^d Рискът от тромбоза на стента обхваща: (i) риск от поява на тромбоза и (ii) риск от смърт в случай на тромбоза на стента, като и двете са свързани с анатомични, процедурни и клинични характеристики. Рисковите фактори за пациенти с CCS включват: стентирание на левия главен ствол или последна останала проходима артерия; неоптимална имплантация на стента; дължина на стента > 60 mm; захарен диабет; CKD; бифуркация с две имплантирани стента; лечение на хронична тотална оклузия; и предишна тромбоза на стента при адекватна анти тромботична терапия.
^e Хеморагичният риск при пациенти с AF може да бъде оценен с помощта на HAS-BLED скората (раздел 10.1.2), който насочва вниманието към модифицируеми хеморагични рискови фактори; тези с висок риск (резултат ≥3) могат да имат по-чести или по-ранни прегледи и проследяване. Хеморагичният риск е силно динамичен и не остава статичен, а разчитането само на модифицируеми хеморагични рискови фактори е по-лоша стратегия за оценка на хеморагичния риск.³⁸⁹
^f Когато при тройна терапия е включен дабигатран, може да се използва дабигатран 110 mg b.i.d, вместо 150 mg b.i.d, но доказателствата са недостатъчни.

11.4. Остър инсулт или вътречерепен кръвоизлив при пациенти с предсърдно мъждене

11.4.1. Пациенти с предсърдно мъждене и остър исхемичен инсулт или преходна исхемична атака

Подходът при остър инсулт при пациенти с AF е извън обхвата на този документ. При пациенти с AF с остър исхемичен инсулт, докато приемат OAC, острата терапия зависи от режима на лечение и интензивността на антикоагулацията. Пациентите на VKA с INR <1,7 отговарят на условията за тромболиза според неврологичната индикация (ако се представят с клинично значим неврологичен дефицит в рамките на подходящия времеви интервал, а ICH се изключва при церебрално изобразяване). При пациенти, приемащи NOACs,

измерването на активирано парциално тромбoplastиново време или тромбиново време (за дабигатран) или нива на антифактор Ха (за инхибитори на фактор Ха) ще даде информация за това дали пациентът е системно антикоагулиран. Винаги когато е възможно, трябва да се изясни времето, когато е приета последната доза NOAC (обикновено се счита, че тромболизата е безопасна при пациенти с последен прием на NOAC ≥48 h, при нормална бъбречна функция).¹⁰⁹⁰

Ако пациентът е системно антикоагулиран, тромболизата не трябва да се извършва, поради риск от хеморагия, а трябва да се има предвид ендovasкулярно лечение. При пациенти, приемащи дабигатран, може да се извърши системна тромболиза след обръщане на действието на дабигатран с идаруцизумаб.¹⁰⁹¹

Вторичната профилактика на инсулт/системна емболия при пациенти след остър исхемичен инсулт, свързан с AF или TIA, включва ранна профилактика на рецидивиращ

исхемичен инсулт в рамките на 2 седмици след индексното събитие и дългосрочна профилактика след това.

Докато размерът на инфаркта/тежестта на инсульта се използва клинично за определяне на времето на започване на ОАС,¹⁰⁹⁰ полезността на такъв подход при оценката на нетната полза от ранното лечение може да бъде ограничена. Липсват убедителни данни за определяне на оптималното време за (ре)инициране на ОАС след остър инсулт. От кардиологична гледна точка, ОАС трябва да бъде (ре)инициран колкото се може по-скоро, щом стане възможно от неврологична гледна точка (в повечето случаи през първите 2 седмици). Мултидисциплинарен подход с участие на специалисти по инсулт, кардиолози и пациенти се счита за подходящ.

При пациенти с AF, които се представят с остър исхемичен инсулт, въпреки приема на ОАС, оптимизацията на ОАС терапията е от ключово значение – ако е на VKA, оптимизирайте TTR (в идеалния случай >70%) или преминете към NOAC; ако е на NOAC, осигурете подходящо дозиране и добро придържане към лечението. Неподходящото дозиране на NOAC при използване на по-ниски или намалени дози на специфични NOAC е свързано с повишен риск от инсулт/

системен емболизъм, хоспитализация и смъртни случаи без значително намаляване на големите хеморагии.¹¹⁰⁷

11.4.2. Криптогенен инсулт/емболичен инсулт с неопределен източник

Наличните понастоящем доказателства, включително две наскоро завършени RCTs,^{1108,1109} не подкрепят рутинно използване на ОАС при пациенти с остър исхемичен инсулт с несигурна етиология (криптогенен инсулт) или остър емболичен инсулт с неопределен източник при пациенти без документирано AF (*Допълнително Каре 4*). За отбелязване, подгруповите анализи на тези две RCTs са подсказали, че някои подгрупи (т.е. възраст ≥ 75 години, нарушена бъбречна функция,¹¹⁰⁹ или увеличен LA¹¹¹⁰) биха могли да имат полза от ОАС, но са необходими повече данни, информиращи за оптималното използване на NOACs сред пациенти с криптогенен инсулт. Две продължаващи проучвания ще проучат употребата на аписабан в тези условия [ATTICUS (Аписабан за лечение на емболичен инсулт с неуточнен източник, Arixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source)]¹¹¹¹ и ARCADIA [(Предсърдна Кардиопатия и Анти тромбозни ле-

Каре 2. Относно острия исхемичен инсулт при пациенти с AF

Свързаните с AF исхемични инсулти често са фатални или инвалидизиращи,¹¹⁰⁶ с повишен риск от ранен рецидив в рамките на 48 часа¹⁰⁹² до 2 седмици,¹⁰⁹²⁻¹⁰⁹⁵ или хеморагична трансформация,¹⁰⁹⁶ особено през първите дни след големи кардио-емболични лезии и остра ре-канализационна терапия.^{1097,1098} По-специално, ICH обикновено е свързан с по-висока смъртност и заболяемост от повторния исхемичен инсулт.

Време на повторно започване на ОАС след остър исхемичен инсулт

- Ранната антикоагулация след остър исхемичен инсулт би могла да причини паренхимен кръвоизлив, с потенциално сериозни клинични последици.^{1097,1099} Употребата на UFH, LMWH, хепариноиди, или VKAs <48 h след остър исхемичен инсулт е била свързана с повишен риск от симптоматен ICH, без сигнификантна редукция на рецидивираещ исхемичен инсулт.
- Има съобщения, че 90-дневният риск от повторен исхемичен инсулт надвишава риска от симптоматен ICH при пациенти с AF, получаващи NOAC 4 – 14 дни след острото събитие¹¹⁰⁰⁻¹¹⁰² (честотата на рецидивите на исхемичен инсулт след лек / умерен исхемичен инсулт се увеличава значително при по-късно приложение на NOAC,¹¹⁰¹ напр. >14 дни).¹¹⁰⁰ При малък RCT, употребата на ривароксабан в рамките на 5 дни след лек исхемичен инсулт при пациенти с AF е била свързана със сходни нива на събитията в сравнение с VKA.¹¹⁰³

Тъй като липсват висококачествени доказателства, получени от RCT, които да информират за оптимално време на антикоагулация след остър исхемичен инсулт, използването на ОАС в ранния период след инсулт в момента се основава на експертен консенсус.⁵⁰⁵ Няколко провеждащи се RCTs [ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348)], и START (NCT03021928)] изследват ранно (<1 седмица) срещу късно започване на NOAC при пациенти със свързан с AF исхемичен инсулт (първи резултати не се очакват по-рано от 2021 г.).

Дългосрочна превенция на вторичен инсулт

- Няма доказателства, че добавянето на аспирин към ОАС или супратерапевтични INRs биха подобрили резултатите при вторична профилактика на инсулт.
- В сравнение с VKAs, NOACs бяха свързани с по-добра ефикасност при вторичната профилактика на инсулт и по-голяма безопасност по отношение на ICH в мета-анализ на основополагащо проучване с NOAC при AF.¹¹⁰⁴
- Доброто придържане към лечението с ОАС е от съществено значение за ефективна вторична профилактика на инсулт.

Има някои доказателства подкрепящи, че инсултите могат да предизвикат AF чрез неврогенни механизми.^{1105,1106} Първото проучване показва, че увреждането на инсульта увеличава вероятността за откриване на AF след исхемичен инсулт и е по-разпространено при пациенти с AF, диагностицирани след инсулт, отколкото при тези без AF.¹¹⁰⁵ Второто проучване обяснява причината, поради която AFDAS, открит скоро след исхемичен инсулт, е свързан с нисък риск от рецидив на исхемичен инсулт.¹¹⁰⁶

AF = предсърдно мъждене; ELAN = Ранно спрямо късно започване на директни перорални Антикоагуланти при пациенти със след-исхемичен инсулт с предсърдно мъждене; ICH = интракраниална хеморагия; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; OPTIMAS = Оптимален Тайминг на Антикоагулацията след Инсулт; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; START = Оптимално Време на Закъснение за Започване на Антикоагулация След Исхемичен Инсулт при AF; TIMING = ТАЙМИНГ на Пероралната Антикоагулационна Терапия при Остър Исхемичен Инсулт с AF; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

Препоръки за търсенето на AF при пациенти с криптогенен инсулт

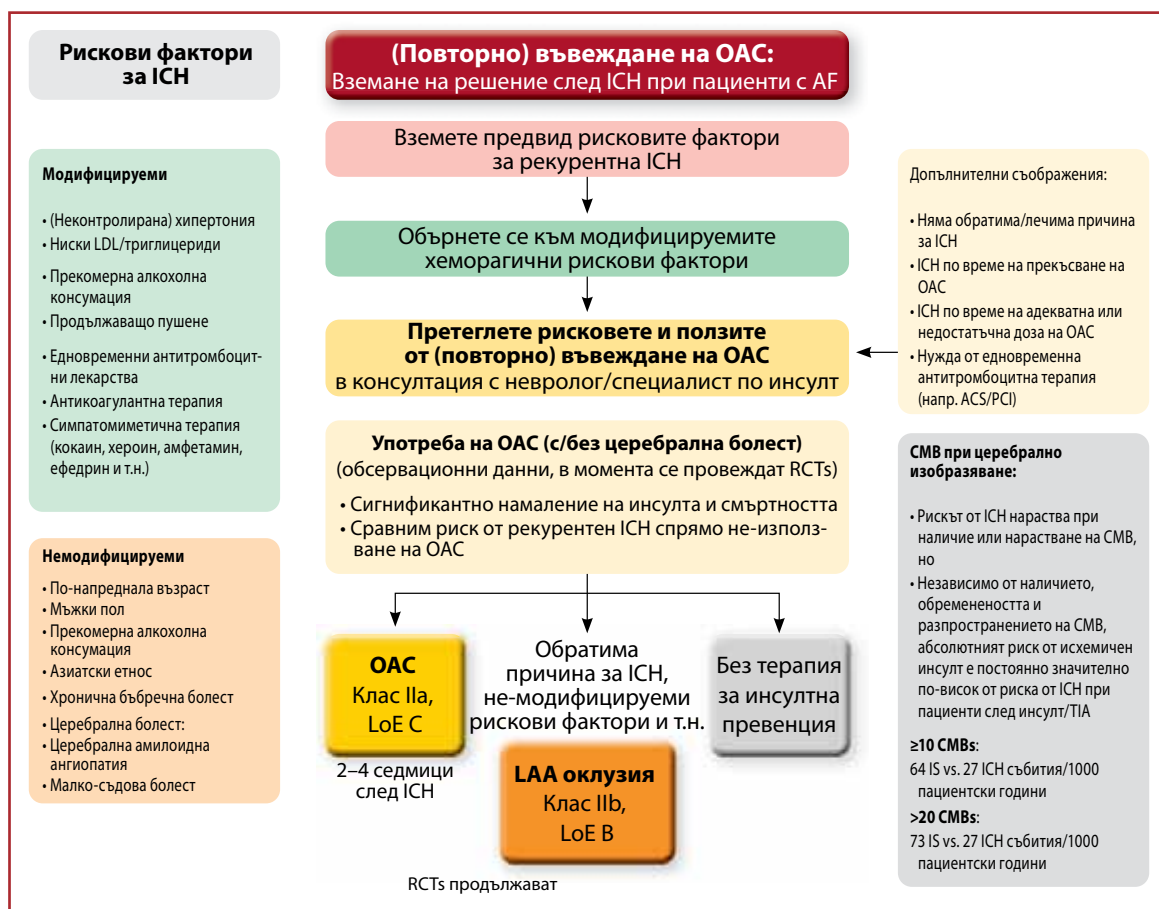
Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с остър исхемичен инсулт или TIA и без предварително известно AF се препоръчва мониторинг на AF чрез използване на краткосрочен ECG запис през най-малко първите 24 часа, последван от непрекъснато мониториране на ECG в продължение на най-малко 72 часа, когато е възможно. ¹¹¹³⁻¹¹¹⁶	I	B
При избрани ^c пациенти с мозъчен инсулт без предварително известно AF, трябва да се има предвид допълнително ECG мониториране с използване на дългосрочни неинвазивни ECG-монитори или вградими сърдечни монитори, за да се открие AF. ¹¹¹²	IIa	B

AF = предсърдно мъждане; C2HEST = CAD/COPD (по 1 точка всяка), Хипертония (1 точка), По-възрастни (≥75 years, 2 точки), Систолична сърдечна недостатъчност (2 точки), и Тиреоидна болест (хипертиреозидизъм, 1 точка) (скор); ECG=електрокардиограма; LA = левопредсърден/а/о/и; TIA=транзиторна исхемична атака.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Не всички пациенти с инсулт биха се възползвали от продължително ECG мониториране; тези, за които се смята, че са изложени на риск от развитие на AF (напр. възрастни, със сърдечно-съдови рискови фактори или съпътстващи заболявания, данни за ремоделиране на LA, висок C2HEST скор и др.) или такива с криптогенен инсулт и характеристики на инсулта, предполагащи емболичен инсулт, трябва да бъдат планирани за продължително ECG мониториране.



Фигура 21: (Повторно) започване на антикоагулация след интракраниална хеморагия.

Сборен анализ на отделни данни за пациенти от кохортни проучвания (n = 20 322 пациенти; 38 кохорти; >35 225 пациент-години) показва, че въпреки че мозъчните микрохеморагии могат да информират относно риска от ICH при пациенти с наскоро прекаран исхемичен инсулт/TIA лекувани с антитромботична терапия, абсолютният риск от исхемичен инсулт е значително по-висок от този на ICH, независимо от наличието, тежестта или локализацията на церебралните микрохеморагии.^{505,1123}

IS = исхемичен инсулт; ACS = остър коронарен синдром; СМВ = мозъчни микрохеморагии; ICH = интракраниална хеморагия; LAA = левопредсърдно ухо; LDL = липопротеин с ниска плътност; LoE = ниво на доказателствата; NOAC = не-витамино К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция; RCT = рандомизирано контролирано изпитване; TIA = транзиторна исхемична атака.

карства За Превенция След Криптогенен Инсулт, AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke) (NCT03192215).

Необходими са усилия за подобряване на разкриването на AF при такива пациенти (вж. също точка 8). Клинични рискови скорове {напр. C₂HES_T [CAD/COPD (по 1 точка

за всяко), Хипертония (1 точка), По-възрастни (≥ 75 години, 2 точки), Систолна сърдечна недостатъчност (2 точки) и Щитовидна болест (хипертиреоидизъм, 1 точка) (скор)} са предложени за идентификация на пациенти с "висок риск" за диагностициране на AF¹¹¹² и улесняване на продължителното мониториране.

11.4.3. Пациенти след инсулт без известно предсърдно мъждене

Откриването на неизвестно досега AF след инсулт има важни последици за вторичната профилактика. Няколко RCTs са установили ефективността на мониторирането на ECG за откриване на AF след инсулт, с брой необходим за скрининг 8–14.^{1117,1118}

По-сериозното и по-дълго търсене и използването на по-сложно мониториране може като цяло да подобри откриването на AF. В мета-анализ¹¹¹⁸ на 50 проучвания след инсулт, делът на пациентите с AF след инсулт е бил 7,7% в спешното отделение, използвайки приемна ECG; 5,1% в отделенията с използване на серийни ECG, продължително стационарно ECG мониториране/сърдечна телеметрия и вътреболнично Холтер мониториране; 10,7% през първия амбулаторен период, чрез използване на амбулаторен Холтер; и, след изписване, 16,9%, използвайки мобилна сърдечна амбулаторна телеметрия и запис на външна или имплантируем бримков рекордер. Общото откриване на слединсулт AF след всички фази на сърдечно мониториране е достигнало 23,7%.¹¹¹⁸

При пациенти с исхемичен инсулт/TIA се препоръчва мониторинг на AF чрез краткосрочен запис на ECG, последван от непрекъснато мониториране на ECG в продължение на най-малко 72 часа, като също се обмисля още по-дълго ECG мониториране¹¹¹³ и поставяне на интракардиален монитор в случай на криптогенен инсулт.^{1114,1119} ECG мониторирането след инсулт е вероятно рентабилно^{1120,1121}; въпреки това, RCTs не са имали мощност за оценка на ефекта от продължително ECG мониториране и последващо предписване на ОАС върху инсулта или смъртността при пациенти с открито AF.

11.4.4. Подход при пациенти с предсърдно мъждене след интракраниална хеморагия

Тъй като ICH е най-страшното, често смъртоносно усложнение на антикоагулантната и антитромбоцитната терапия, има значително нежелание за (ре)инициране на ОАС при пациенти с AF, които са преживели ICH, въпреки високия им риск от свързан с AF исхемичен инсулт.

Пациентите с анамнеза за скоросен ICH са изключени от RCTs за инсултна превенция при AF, но наличните наблюдателни данни подсказват, че много пациенти с AF биха могли да имат полза от (повторно) включване на ОАС, в зависимост от причината(ите) за ICH и находките в СТ и ЯМР на мозъка (*Допълнително Каре 5*).

Решението за лечение за (ре)стартиране на ОАС при пациенти с AF след ICH изисква мултидисциплинарен тим от кардиолози, специалисти по инсулт, неврохирурзи, пациенти и техните семейства/гледачи. След остър спонтанен ICH (който включва епидурална, субдурална, субарахноидална или интрацеребрална хеморагия) може да се има предвид ОАС след внимателна оценка на рисковете и ползите, а церебралните образни изследвания могат да помогнат. Рискът от повтарящ се ICH може да бъде увеличен при наличие на специфични рискови фактори, показани във *Фигура 21*. За отбелязване е, че рискът от ICH, свързан с ОАС, се увеличава особено при азиатски пациенти.¹¹²²

В сравнение с VKAs, употребата на NOACs при пациенти без предходен ICH е свързана с приблизително 50% по-нисък риск от ICH,⁴²³ докато размерите и резултатите от свързаните с ОАС ICH са сходни с NOACs и VKAs.¹¹²⁴ Следователно, NOACs трябва да бъдат предпочитани при приемливи според NOAC преживели ICH пациенти с AF, въпреки че няма RCT което доказва това.

Оптималното време за антикоагулация след ICH е неизвестно, но трябва да се забави след острата фаза, вероятно за поне 4 седмици; при пациенти с AF с много висок риск от рецидивиращ ICH може да се вземе предвид оклузия на LAA. Текущите RCTs върху NOACs и оклузията на LAA могат да осигурят информация за вземането на решения в бъдеще.

Препоръки за вторична превенция на инсулт при пациенти с AF след остър исхемичен инсулт и интракраниална хеморагия

Препоръки за вторична превенция на инсулт при пациенти с AF след остър исхемичен инсулт	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с AF с исхемичен инсулт или TIA се препоръчва използване на ОАС за дългосрочна вторична профилактика на инсулт, ако няма строги противопоказания за използване на ОАС, с предпочитание за NOACs пред VKA при пациенти, избираеми за NOAC. ^{1125–1130}	I	A
При пациенти с AF представящи се с остър исхемичен инсулт не се препоръчва много ранна антикоагулация (<48 часа) с използване на UFH, LMWH или VKA. ¹⁰⁹⁵	III	B
Препоръки за инсултна превенция при пациенти с AF след интракраниална хеморагия		
При пациенти с AF с висок риск от исхемичен инсулт, (повторното) започване на ОАС, с предпочитание за NOACs пред VKAs при пациенти избираеми за NOAC, трябва да се има предвид с консултация с невролог/специалист по инсулт след: <ul style="list-style-type: none"> Свързан с травма ICH Остър спонтанен ICH (който включва субдурална, субарахноидална или интрацеребрална хеморагия), след внимателно съобразяване с рискове и ползи. 	IIa	C

AF = предсърдно мъждене; ICH = интракраниална хеморагия; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; TIA = транзиторна исхемична атака; UFH = нефракциониран хепарин; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките

^b Ниво на доказателственост.

^c По-благоприятна нетна полза е вероятна при дълбока ICH или без невро-изобразителни доказателства за церебрална амилоидна ангиопатия или микрохеморагии.

11.5. Активна хеморагия при антикоагулантна терапия: овладяване и лекарята за неутрализиране

Подходът при пациенти с активна хеморагия, докато са на ОАС, е показан във *Фигура 22*. Общата оценка трябва да включва откриване на мястото на кървене, оценка на тежестта на хеморагията и преценка на момента на последния прием на ОАС. Трябва да се проучат съпътстващите антитромботични лекарства и други фактори, влияещи върху хеморагичния риск (злоупотреба с алкохол, бъбречна функция). Лабораторните тестове, като INR, са полезни в случай на терапия с VKA. По-специфичните коагулационни тестове за NOACs включват разредено тромбиново време, екариново време на съсирване или екаринов хромогенен анализ за дабигатран и хромогенен анти-фактор Ха анализ за ривароксабан, аписксабан и едоксабан.¹¹³¹ Тези тестове или измерването на плазмените нива на NOACs обаче не винаги са лесно достъпни в практиката и често са ненужни за подходящето към хеморагията.¹¹³² Преглед на лекарства за противодействие към NOACs е даден в *Допълнителна Таблица 13* и *Допълнителна Фигура 6*.

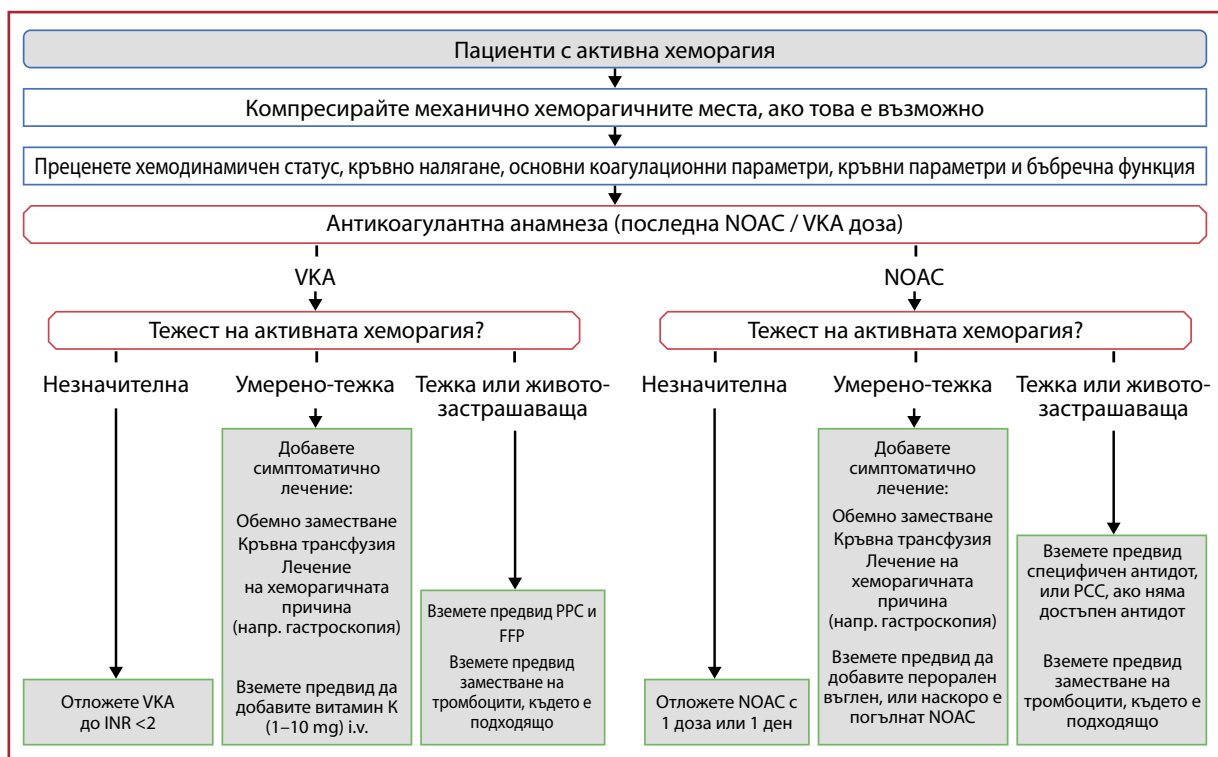
По-специално, времето на последното поглъщане на лекарството, комбинирано с оценка на бъбречна функция, хемоглобин, хематокрит и брой на тромбоцитите, позволява в повечето случаи да се вземат подходящи клинични решения.

Незначителните кръвоизливи трябва да се лекуват с подкрепящи мерки, като механична компресия или незначителна операция за постигане на хемостаза. Оттеглянето

на VKAs не е свързано с бързо намаляване на антикоагулантния ефект, докато NOACs имат кратък плазмен полуживот и хемостаза може да се очаква в рамките на 12 - 24 часа след пропуснатата доза.

Лечението на умерени хеморагии може да изисква кръвопреливане и заместване на течности. Ако последният прием на NOACs е бил по-малко от 2 - 4 часа преди оценката на хеморагията, приложението на въглен и/или стомашната промивка ще намалят по-нататъшната експозиция. Специфичните диагностични и лечебни интервенции за идентифициране и управление на хеморагичната причина (напр. гастроскопия) трябва да се извършат незабавно. Диализата е ефективна за намаляване на концентрацията на дабигатран и е свързана с намаляване на продължителността и/или тежестта на свързаното кървене.¹¹³³

Тежката или животозастрашаваща хеморагия изисква незабавно неутрализиране на антитромботичния ефект на ОАС. При VKAs, прилагането на прясно замразена плазма възстановява коагулацията по-бързо от витамин К, но концентратите на протромбиновия комплекс постигат още по-бърза коагулация на кръвта¹¹³⁴ и са лечение от първа линия за реверсия на VKA.¹¹³⁵ Специални реверсирани лекарства са налични за NOACs: идаруцизумаб (за дабигатран) и андексанет алфа (за фактор Ха инхибитори) неутрализират ефективно антикоагулационното действие на NOACs и възстановяват физиологичната хемостаза.^{1136,1137} Използването им обаче е свързано често с последващо не-възстановяване на приложението на ОАС и повишена честота на тромботични събития. Тези лекарства



Фигура 22: Поведение при активна хеморагия при пациенти, получаващи антикоагулант (институциите трябва да имат договорена процедура на място).¹⁴³

FFP = прясно замразена плазма; INR = международно нормализирано отношение; i.v. = интравенозен/а/о/и; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорална антикоагулантна терапия; PCC = концентрирани протромбинови комплекси; VKA = витамин К антагонист.

Препоръки за подход при активна хеморагия на фона на ОАС

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациент с AF с тежка активна хеморагия се препоръчва да: <ul style="list-style-type: none"> • Да бъде спряна ОАС до идентифициране на причината за хеморагията и спиране на активната хеморагия; и • Своевременно извършване на специфични диагностични и лечебни интервенции за идентифициране и овладяване на причината(ите) и източника(ците) на хеморагия. 	I	C
Четири-факторни концентрати на протромбиновия комплекс трябва да се вземат предвид при пациенти с AF на VKA, които развиват тежко хеморагично усложнение.	IIa	C

AF = предсърдно мъждене; ОАС = перорален антикоагулант; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

могат да се прилагат ефективно в случай на тежка живото-застрашаваща хеморагия или спешна операция, но тяхната употреба е много рядко необходима в ежедневната клинична практика. Сiрагагантаг е синтетично лекарство в процес на проучване, което свързва и инхибира директни инхибитори на фактор Ха, дабигатран и хепарин. Използването на четири-факторни концентрати на протромбинов комплекс може да се разглежда като алтернативно лечение за реверсия на антикоагулантния ефект на ривароксабан, аписаксан и едоксабан, въпреки че научните доказателства са много ограничени в този контекст и често са от здрави доброволци.¹¹³⁸⁻¹¹⁴⁰

11.6. Предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност

Както AF, така и HF взаимно улесняват появата си и влошават прогнозата си и често съжителстват (вж. също точки 4.2 и 5.3); HF е също тромбоемболичен рисков фактор при AF. Изглежда, че ефикасността и безопасността на NOACs не се различават при пациенти с AF с и без HF.^{1141,1142}

Подходът при пациенти с AF и HF е често предизвикателен (раздел 10.2). Оптималната таргетна сърдечна честота при пациенти с AF и HF е неясна, но обикновено се препоръчва честота от <100 - 110 удара в минута.¹¹⁴³⁻¹¹⁴⁵ Фармакологичните стратегии за контрол на честотата са различни при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) и HFrEF. Бета-блокери, дилтиазем, верапамил и дигоксин всичките са възможни варианти при HFpEF, докато бета-блокери и дигоксин могат да се използват при тези с HFrEF. Амiodарон може да се има предвид за контрол на честотата и при двете форми на HF, но само в остри условия. Аблацията на атриовентрикуларния възел и пейсирането могат да контролират сърдечната честота, когато лекарството не успее (раздел 10.2.1.). В едно проучване за наблюдение обаче стратегиите за контрол на ритъма са показали по-ниска едногодишна смърт по всички причини над контрола на честотата при по-възрастни пациенти (≥65 години) с HFpEF.¹¹⁴⁶

Хемодинамичната нестабилност или влошаване на HF може да изисква спешна или незабавна електрическа

кардиоверсия на AF, докато фармакологичната кардиоверсия, използваща i.v. амиодарон може да бъде опитана, ако забавената кардиоверсия е съответна на клиничната ситуация (раздел 10.2.2.2.). Беше показано, че катетърната аблацията на AF подобрява симптомите, физическия капацитет, QoL и LVEF при пациенти с AF със HF,⁶⁶¹ докато неотдашното RCT CASTLE-AF показва намаляване на смъртността и хоспитализацията, поради влошаваща се HF след катетърна аблация за AF при пациенти с HFrEF⁶⁵⁷ (раздел 10.2.2.3).

Всички пациенти с AF и HF трябва да получат HF терапия, придържаща се към Препоръките.¹¹⁴⁵ Ползата от терапията с бета-блокери за намаляване на смъртността при пациенти с AF и HFrEF бе поставена под съмнение от някои мета-анализи,⁴⁹¹ въпреки че това не е универсална находка, особено при някои реални проучвания, подкрепящи подобрена прогноза.^{1147,1148}

11.7. Предсърдно мъждене и клапно сърдечно заболяване

VHD е независимо свързано с AF,¹¹⁴⁹ а повече от една трета от пациентите с AF имат някаква форма на VHD.⁵¹²

Сред пациентите с тежко VHD, включително тези, подложени на хирургична и транскатетърна аортна или митрална клапа интервенция, AF е свързано с по-неблагоприятни клинични резултати.¹¹⁵⁰⁻¹¹⁵⁵ В сравнение с пациенти с AF без VHD, рискът от тромбоемболия и инсулт е повишен сред пациентите с AF и VHD, различни от митрална стеноза и механични сърдечни протези, най-вече поради по-напреднала възраст и по-чести съпътстващи заболявания.^{1156,1157} Докато пациентите с умерена до тежка митрална стеноза и механични протезни сърдечни клапи се нуждаят от антикоагулация с VKAs,¹¹⁵⁸ няма доказателства, че наличието на други VHDs, включително аортна стеноза/регургитация, митрална регургитация, биопротези или клапна корекция, трябва да променя избора на ОАС.^{1156,1159} В мета-анализ на четирите основополагащи RCTs, сравняващи NOACs с VKAs, ефектите на NOACs спрямо VKAs по отношение на инсулт/системна емболия и хеморагичен риск при пациенти с VHD, различни от митрална стеноза и механични протезни сърдечни клапи, са били в съответствие с тези в основните RCTs.¹¹⁶⁰ В обсервационно проучване, NOACs са били свързани с по-добри резултати, с намален процент на исхемичен инсулт и голяма хеморагия в сравнение с варфарин при пациенти с AF и митрална стеноза.¹¹⁶¹

Наскоро беше въведена функционална категоризация на VHD във връзка с употребата на ОАС, категоризираща пациентите с умерено-тежка или ревматична митрална стеноза като тип 1, а всички останали VHD като тип 2.^{148,1157,1162} Има пропуски в доказателствата за употребата на NOAC при пациенти с AF с ревматично заболяване на митралната клапа и през първите 3 месеца след хирургично или транскатетърно имплантиране на биопротеза, а данните от наблюденията относно употребата на NOACs след имплантиране на транскатетърна аортна клапа са противоречиви.¹¹⁶³ RCT при пациенти без AF, сравняващо ривароксабан 10 mg дневно с аспирин след транскатетърна имплантация на аортна клапа е спряно рано, поради по-високи рискове от смърт или тромбоемболични усложнения и хеморагия в рамото с ривароксабан.¹¹⁶⁴

Препоръки за пациенти с клапни сърдечни заболявания и AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
NOACs са противопоказани при пациенти с механична клапна протеза. ¹¹⁶⁵	III	B
Употребата на NOACs не се препоръчва при пациенти с ПМ и умерена до тежка митрална стеноза.	III	C

AF = предсърдно мъждене; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

11.8. Предсърдно мъждене и хронично бъбречно заболяване

Независимо от AF, CKD е протромботично и прохеморагично състояние (*Допълнителна Фигура 7*),^{1166,1167,1168} а AF може да ускори прогресията на СКД. Съжителствайки при 15–20% от пациентите с СКД,¹¹⁶⁹ AF е свързано с повишена смъртност,¹¹⁷⁰ докато СКД може да присъства при 40 - 50% от пациентите с AF.¹¹⁷¹ При пациенти с AF, бъбречната функция може да се влоши с времето,¹¹⁷² а влошаването на CrCl е по-добър независим предиктор за исхемичен инсулт/системна емболия и хеморагия, отколкото бъбречното увреждане само по себе си.¹¹⁷² В RCTs на OAC за профилактика на инсулт при AF, бъбречната функция обикновено е била изчислявана чрез използване на формулата на Cockcroft–Gault за CrCl и границата за CrCl <50 mL/min е била използвана за адаптиране на дозата на NOAC.

При пациенти с лека до умерена СКД (CrCl 30 - 49 mL/min), безопасността и ефикасността на NOACs спрямо варфарин е съответствала на тази при пациентите без CHD в основополагащи проучвания на NOACs,^{1173–1176} следователно могат да бъдат приложени същите съображения за оценка на риска за инсулт и избор на OAC.

При пациенти с CrCl 15 - 29 mL/min липсват данни за ефекта на VKA или NOACs, извлечени от RCT. Тези пациенти по същество са изключени от основните RCTs. Доказателствата за ползите от OAC при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване с CrCl ≤15 mL/min или на диализа са дори още по-ограничени и до известна степен противоречиви. Няма RCTs, докато наблюдационните данни поставят под въпрос ползата от OAC при тази популация пациенти. Данни от наблюдационни проучвания предполагат възможно намаляване на хеморагичния риск при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, приемащи NOAC в сравнение с VKA,^{435,1177} но няма солидни доказателства за намаляване на емболичните събития нито с NOAC, нито с VKA, както наскоро беше показано в систематичен преглед.¹¹⁷⁸ За отбелязване, NOACs не са одобрени в Европа за пациенти с CrCl ≤15 mL/min или на диализа.

Понастоящем няколко RCT оценяват употребата на OAC и сравняват NOACs с VKAs при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (NCT02933697, NCT03987711). Изпитването RENAL-AF, разследващо аписабан срещу варфарин при пациенти с AF на хемодиализа, беше прекратено по-рано с неубедителни данни за относителната честота на инсулта и хеморагията.¹¹⁷⁹

Няма данни от RCT за употребата на OAC при пациенти с AF след бъбречна трансплантация. Предписването и дозирането на NOACs трябва да се ръководи от изчислената скорост на гломерулна филтрация на трансплантирания бъбрек и като се вземат предвид потенциалните взаимодействия със съпътстващите лекарства.

Особено внимание трябва да се обърне на дозирането на NOACs при пациенти с СКД (*Допълнителна Таблица 9*).

11.9. Предсърдно мъждене и заболяване на периферните артерии

Пациентите с AF често имат атеросклеротични съдови заболявания. С включването на асимптоматичен глезенно-брахиален индекс ≤0,90 в дефиницията PAD, разпространението на съдовите заболявания се увеличи значително.¹¹⁸⁰ В един систематичен преглед и мета-анализ, наличието на PAD беше сигнификантно свързано с 1,3- до 2,5-кратно повишен риск от инсулт.³⁴⁷ Сложната аортна плака в низходящата аорта, както е идентифицирана с TOE, също е важен рисков фактор за съдов инсулт (*раздел 10.1.1*).

При пациенти с безсимптомна PAD рискът от сърдечно-съдови инциденти прогресивно се увеличава с увеличаване на тежестта на съдовите заболявания.⁴⁷⁰ Следователно пациентите с PAD трябва да бъдат подложени на опортюнистичен скрининг за AF. На пациентите с AF и PAD трябва да се предписва OAC, освен ако не е противопоказан. Тези със стабилно съдово заболяване (произволно определено като липса на ново съдово събитие през последните 12 месеца) трябва да се контролират само с OAC (*раздел 11.3*), тъй като не е доказано, че едновременната употреба на анти тромبوцитна терапия намалява инсулта или други сърдечно-съдови събития, но може да увеличи сериозните хеморагии, включително ICH.

Принципите за контрол на честотата и ритъма, описани в *точка 10.2*, се прилагат и за пациенти с AF и PAD. Специални съображения включват евентуално ограничен физически капацитет при тези пациенти поради интермитентна клаудикация. Бета-блокери могат да изострят симптомите на PAD при някои пациенти, при които NDCC блокери могат да бъдат по-подходящи за контрол на честотата.

11.10. Предсърдно мъждене и ендокринни нарушения

Електролитните нарушения и променените глюкозни нива и/или хормонални нива при ендокринни нарушения, като тиреоидни нарушения, акромегалия, феохромоцитом, заболявания на надбъбречната кора, паразитовидна болест или панкреасна дисфункция, включително захарен диабет, могат да допринесат за развитието на AF. Данните за подхода към AF при тези условия са ограничени.³ Диабетът се обсъжда в *раздел 10.3.2.4*. Превенцията на инсулта трябва да следва същите принципи, както при други пациенти с AF, със стратификация на риска чрез скор CHA₂DS₂-VASc.^{3,1181} При пациенти в AF с хипертиреозидизъм, спонтанната конверсия на AF често настъпва след като се постигне еутиреоидно състояние.¹¹⁸² Спирането на амиодарон е задължително при хипертиреозидизъм. Катетърната аблация на AF трябва да се извършва при стабилни електролитни и метаболитни условия и не трябва да се извършва по време на активен хипертиреозидизъм.

11.11. Предсърдно мъждене и гастроинтестинални разстройства

Докато стомашно-чревните лезии могат да доведат до хеморагични инциденти при антикоагулирани пациенти с AF, някои

гастро-интестинални състояния, като активно възпалително заболяване на червата повишават риска от AF и инсулт.¹¹⁸³ Стомашно-чревната хеморагия е добре известно усложнение на ОАС. Употребата на NOAC като цяло е свързана с повишен риск от гастро-интестинална хеморагия,^{1184,1185} но при пациенти, лекувани с аписабан или дабигатран 110 mg, рискът е подобен на варфарин.^{419,421} Хеморагични лезии могат да бъдат идентифицирани в повече от 50% от случаите на големи стомашно-чревни хеморагии.¹¹⁸⁶ След корекция на източника на кръвене, ОАС трябва да бъде рестартиран, тъй като тази стратегия е свързана с намален риск от тромбоемболия и смърт.¹¹⁸⁷

Пациенти, лекувани с дабигатран, могат да получат диспепсия (около 11% в изпитване RE-LY, като 2% са прекратили приема на лекарството поради гастро-интестинални симптоми⁴¹⁹). Поглъщането на дабигатран след хранене и/или добавянето на инхибитори на протонната помпа подобрява симптомите.¹¹⁸⁸

Подходът при пациенти с AF с чернодробно заболяване е предизвикателство, поради повишен хеморагичен риск (свързан с намалена чернодробна синтетична функция при напреднала чернодробна болест, тромбоцитопения и стомашно-чревни варикозни лезии), както и повишен исхемичен риск^{1189,1190}). Пациентите с чернодробна дисфункция обикновено са били изключвани от RCTs,¹¹⁹¹ особено тези с патологични тестове за съсирване, тъй като такива пациенти могат да бъдат с по-висок хеморагичен риск при VKA, вероятно по-малко при NOACs. Въпреки оскъдността на данните, обсервационните проучвания не са породили опасения относно употребата на NOAC при напреднала чернодробна болест.¹¹⁹² В скорошно проучване, пациентите с AF с чернодробна фиброза не са имали увеличение на кръвенето с NOACs в сравнение с VKAs.⁴⁷⁰ Други успокояващи данни за NOACs идват от голяма национална кохорта.⁴⁷² Редица пациенти могат да започнат с NOAC, докато имат неразпознато сигнификантно чернодробно увреждане, а при пациенти с цироза, намаляването на исхемичния инсулт може да надвишава хеморагичния риск.⁴⁷¹ NOACs са противопоказани при пациенти с чернодробна дисфункция Child-Turcotte-Pugh C, а ривароксабан не се препоръчва при пациенти от категорията Child-Turcotte-Pugh B или C.¹¹⁹³

11.12. Предсърдно мъждене и хематологични нарушения

Анемията е независим предиктор за свързана с ОАС голяма хеморагия.^{393,402} В популационна кохорта с AF, анемията е била свързана с голяма хеморагия и по-ниско TTR, докато употребата на ОАС при пациенти с AF с умерена или тежка анемия е била свързана с по-голям хеморагичен риск, но без намаляване на тромбоемболичния риск.¹¹⁹⁴ Тромбоцитопенията е свързана и с повишен хеморагичен риск. Преди и по време на антикоагулационното лечение, както анемията, така и тромбоцитопенията трябва да бъдат изследвани и коригирани, ако е възможно. Вземането на решение за употреба на ОАС при пациенти с брой тромбоцити <100/μL изисква мултидисциплинарен подход, включващ хематолози, балансиране на тромботичните и хеморагичните рискове и справяне с модифицируемите рискови хеморагични фактори. Някои химиотерапевтични лекарства могат да увеличат риска от инцидентно AF (напр. ибрутиниб, мелфалан, антрациклини)¹¹⁹⁵⁻¹¹⁹⁷ или да нарушат функцията на тромбоцитите, като по този начин увеличават хеморагичния риск (напр. ибрутиниб).^{1198,1199}

11.13. Възрастните и немоощните с предсърдно мъждене

Преобладаването на AF прогресира с възрастта,^{67,1200-1206} а възрастта е независим рисков фактор за неблагоприятни резултати при AF.^{372,1200,1207,1208} Възрастните хора е по-малко вероятно да получат ОАС,¹²⁰⁹⁻¹²¹⁶ въпреки достатъчно доказателства в подкрепа на използването на ОАС в тази популация. Немоощността, съпътстващите заболявания и повишеният риск от падания¹²¹⁷⁻¹²¹⁹ не надвишават ползите от ОАС предвид малкия абсолютен хеморагичен риск при антикоагулирани пациенти в напреднала възраст.^{339,390,391,1220-1223} Данни от RCTs,^{441,1224} мета-анализи^{423,1225} и големи регистри^{339,433,1209,1226} подкрепят използването на ОАС в тази възрастова група. Антитромботичните средства не са нито по-ефективни, нито по-безопасни от варфарин и дори могат да бъдат вредни,⁴³³ докато NOACs изглежда имат по-добър общ профил риск-полза в сравнение с варфарин.^{423,433,441,1035,1225,1227-1236} Предписването на намалена доза ОАС е по-малко ефективно за предотвратяване на неблагоприятни последици от AF.^{1107,1211,1237,1238}

Контролът на честотата е традиционно предпочитаната стратегия, но доказателствата, които информират за избора между контрол на честотата и ритъма при възрастните хора, са недостатъчни.¹²³⁹⁻¹²⁴² Ограничените данни за други лечения на AF поддържат използването на всички опции за контрол на честотата и ритъма, включително кардиоверсия, имплантиране на пейсмейкър, и катетърна аблация на AF, без никаква възрастова дискриминация. Катетърната аблация на AF може да бъде ефективен и безопасен вариант при избрани възрастни лица с процентен успех, сравним с по-младите пациенти¹²⁴³⁻¹²⁵⁵ и приемливи нива на усложнения.^{1243,1245-1247,1249-1260} Независимо от това, възрастта е предиктор за усложнения при катетърна аблация на AF в някои проучвания¹²⁶¹⁻¹²⁶³ и по-дълги последващи проучвания са предположили свързано с възрастта увеличение на многовариационно коригирания риск за рецидив на AF/AFL, смърт и големи неблагоприятни сърдечни събития.¹²⁵⁷

11.14. Пациенти с когнитивно увреждане/деменция

Доказателствата за ефективна превенция на когнитивното увреждане при AF са извлечени главно от обсервационни проучвания, предполагащи че ОАС би могъл да играе защитна роля при пациенти с AF с рискови фактори за инсулт, не само за превенция на инсулта, но и за предотвратяване на когнитивен упадък.¹²⁶⁴ Качеството на антикоагулацията с VKAs (т.е. TTR) изглежда играе допълнителна роля: ниското TTR и над-терапевтичните стойности на INR са свързани с по-висок риск от деменция.^{1265,1266} Ограничени доказателства предполагат, че NOACs може би превъзхождат VKA за предотвратяване на когнитивно увреждане при някои,^{1267,1268} но не във всички, проучвания.¹²⁶⁹ Скорошни обсервационни данни показват защитен ефект на ОАС дори при пациенти с нискорисково AF, които не се нуждаят от ОАС за профилактика на инсулт.¹²⁷⁰ Редица RCTs с когнитивна функция като крайна точка са в ход и ще дадат повече информация за ролята на антикоагулацията и VKAs) за превенция на когнитивни увреждания при AF.⁸⁶

Обратно, когнитивното увреждане може да повлияе придържането към лечение,^{1271,1272} като по този начин влияе

върху резултатите при пациенти с AF. След катетърна аблация на AF, чрез MRI са открити тихи мозъчни лезии, но това не е довело до когнитивни нарушения в изпитване AXAFA-AFNET 5, макар и с недостатъчна статистическа мощност.⁸⁸⁰

11.15. Предсърдно мъждене и вродено сърдечно заболяване

Оцеляването на пациентите с вродени сърдечни заболявания се е увеличило с течение на времето, но липсват солидни данни за лечението на AF и наличните доказателства са получени главно от наблюдателни проучвания и/или екстраполация от големи клинични изпитвания.

При пациенти с AF (или AFL, или интраатриална риентри тахикардия) и вродено сърдечно заболяване, лечението с ОАС се препоръчва за всички пациенти с интракардиална корекция, вродено цианотично сърдечно заболяване, палиация на Fontan или системна дясна камера.¹²⁷³ Пациенти с AF и други вродени сърдечни заболявания трябва да следват общата рисковата стратификация на употребата на ОАС при AF. По-специално, NOACs са противопоказани при пациенти с механични сърдечни клапи,¹¹⁶⁵ а изглеждат безопасни при тези с клапна биопротеза.^{1274,1275}

Лекарствата за контрол на честотата, като бета-блокери, верапамил, дилтиазем и дигиталис, могат да се използват с повишено внимание поради риска от брадикардия и хипото-

ния. Стратегиите за контрол на ритъма (т.е. амиодарон) могат да бъдат ефективни. При пациенти с Fontan, блокерите на натриевите канали потискат половината от предсърдните аритмии, но е необходимо повишено внимание за проаритмия. Когато се планира кардиоверсия, може да се имат предвид както 3 седмици антикоагулация, така и TOE, тъй като тромбите са често срещани при пациенти с вродени сърдечни заболявания и предсърдни тахиаритмии.^{1276,1277}

При пациенти с дефект на предсърдната преграда затваряне би трябвало да се вземе предвид преди четвъртото десетилетие от живота, за да се намали рискът от AF или AFL.¹²⁷⁸ Пациенти с инсулт, претърпели затваряне на персистиращия форамен овале, могат да имат повишен риск от AF,¹²⁷⁹ но при пациенти с проходим форамен овале и AF не се препоръчва затваряне за предотвратяване на инсулт; използването на ОАС трябва да се реши с помощта на конвенционалния метод за оценка на риска от инсулт. При пациенти с анамнеза за AF трябва да се вземе предвид хирургична интервенция за AF или катетърна аблация на AF по време на затваряне на септалния дефект.¹²⁸⁰⁻¹²⁸² Катетърната аблация на AF при късни предсърдни аритмии вероятно ще бъде ефективна след хирургично затваряне на дефекта на предсърдната преграда.¹²⁸³

11.16. Предсърдно мъждене при наследствени кардиомиопатии и синдроми на първична аритмия

По-висока честота и разпространение на AF са описани при пациенти с наследствени кардиомиопатии и синдроми на първична аритмия.¹²⁸⁴⁻¹³¹⁸ Понякога AF е манифестната или само клинично проявената характеристика,¹³¹⁹⁻¹³²³ често свързана с неблагоприятни клинични резултати,^{1292,1299,1301,1307,1308,1310,1324-1329} и има важни последици:

- Използването на AADs може да бъде предизвикателство. При вроден синдром на дългия QT интервал много лекарства са противопоказани поради повишен риск от удължаване на QT интервала и torsade de pointes (<http://www.crediblemeds.org/>); при синдром на Brugada лекарствата от клас I са противопоказани (<http://www.brugadadrugs.org/>). Поради дългосрочните си неблагоприятни ефекти, хроничната употреба на амиодарон е проблематична при тези типично млади индивиди.
- При пациенти с имплантируем кардиовертер дефибрилатор, AF е често срещана причина за немотивирани шокове.^{1307,1311,1330-1333} Програмирането на единична високочестотна зона на камерно мъждене $\geq 210 - 220$ bpm с дълго време за детекция е безопасно.^{1295,1296,1334} и се препоръчва при пациенти без документирана бавна монорморфна камерна тахикардия. Може да се има предвид имплантиране на предсърден електрод в случай на значителна брадикардия при лечение с бета-блокери.

Допълнителна Таблица 14 обобщава основните клинични характеристики на AF при пациенти с наследствени сърдечни заболявания.

Пациентите със синдром на Wolff-Parkinson-White и AF са изложени на риск от високи камерни честоти, произтичащи от бързо провеждане на предсърдната електрическа активност към камерите по допълнителния път, и на повишен риск от камерно мъждене и внезапна смърт.^{1335,1336} Електрическата кардиоверсия трябва да бъде лесно достъпна за хемодинамично компрометирани пациенти с преексцитирано

Препоръки за подход към AF при пациенти с вродени сърдечни заболявания

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
<ul style="list-style-type: none"> • Пероралната антикоагулация трябва да се има предвид при всички възрастни пациенти с интракардиална корекция, цианоза, палиация по Fontan или системна дясна камера и анамнеза за AF, AFL или вътрепредсърдна риентри тахикардия.¹²⁷³ • При пациенти с AF и други вродени сърдечни заболявания трябва да се вземе предвид антикоагулация при наличието на един или повече неполови рискови фактори.¹²⁷³ 	IIa	C
<p>Трябва да се има предвид хирургична интервенция за AF при пациенти:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Които се нуждаят от хирургично затваряне на дефект на предсърдната преграда и които имат анамнеза за симптомна предсърдна аритмия (по време на хирургическо затваряне трябва да се вземе предвид предсърдна аблация).¹²⁸⁰⁻¹²⁸² • Мазе операцията на Cox трябва да се има предвид при пациенти със симптоматично AF и показание за коригираща корекция на вродени сърдечни дефекти. Операцията трябва да се прави в опитни центрове.¹²⁸⁰⁻¹²⁸² 	IIa	C
AF катетърна аблация на предсърдни аритмии, свързани с вродени сърдечни дефекти, биха могли да се вземат предвид, когато операцията се извършва в опитни центрове. ¹²⁸³	IIb	C
При пациенти с вродено сърдечно заболяване, TOE би могла да се има предвид заедно с 3-седмична антикоагулационна терапия преди кардиоверсия. ^{1292,1293}	IIb	C

AF = предсърдно мъждене; AFL = предсърдно трептене; TOE = трансезофагеална ехокардиография.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

AF, а модулиращите атриовентрикуларния възел лекарства (напр. верапамил, бета-блокери, дигоксин) трябва да се избягват.^{1337,1338} Може да се направи фармакологична кардиоверсия чрез използване на ибутилид,¹³³⁹ докато AADs от клас Ic (прокаиnamид, пропафенон, флекаинид) трябва да се използват с повишено внимание, поради ефекта им върху атриовентрикуларния възел.^{1340–1343} Амiodарон може да не бъде безопасен при преексцитирано AF, тъй като може да подобри проводимостта на пътя.¹³⁴³

11.17. Предсърдно мъждене по време на бременност

AF е една от най-честите аритмии по време на бременност,¹³⁴⁴ особено при жени с вродени сърдечни заболявания^{1345,1346} и при по-възрастни бременни,^{1344,1347,1348} и е свързана с повишен риск от смърт.¹³⁴⁴ Бързата атриовентрикуларна проводимост може да има сериозни хемодинамични последиствия за майката и плода.

Бременността е свързана с хиперкоагулационно състояние и повишен тромбоемболичен риск. Предвид липсата на специфични данни, трябва да се използват същите правила за оценка на риска от инсулт, както при небременни жени.¹³⁴⁹ Подробни практически препоръки за перорални и парентерални антикоагулационни режими в зависимост от триместъра на бременността, като използване на ниско- и високодозов VKA по време на втория и третия триместър, определянето на времето на приложение на нискомолекулен хепарин (LMWH) и преминаване към нефракциониран хепарин (UFH) спрямо раждането, както и на контрол на терапевтичните ефекти са дадени в скорешните Препоръки на ESC по време на бременност.¹³⁴⁹ Незабавна антикоагулация е необходима при клинично значима митрална стеноза, като се използва LMWH в терапевтични дози през първия и последния триместър и VKA с обичайните прицелни стойности INR или LMWH за втория триместър. Употребата на NOACs е забранена по време на бременност. Вагинално раждане трябва да се препоръчва при повечето жени, но е противопоказано докато майката е на VKAs, поради риск от фетална интракраниална хеморагия.¹³⁴⁹

Интравенозни бета-блокери се препоръчват за остър контрол на честотата. Бета-1 селективните блокери (напр. метопролол и бисопролол) обикновено са безопасни и се препоръчват като първи избор.¹³⁴⁹ Ако бета-блокерите не успеят, за контрол на честотата трябва да се имат предвид дигоксин и верапамил.

Контролът на ритъма трябва да се счита за предпочитана стратегия по време на бременност. Електрическа кардиоверсия се препоръчва, ако има хемодинамична нестабилност или значителен риск за майката или плода. Може да се извърши безопасно, без да се нарушава феталния кръвоток,¹³⁵⁰ а последващият риск от фетални аритмии или преждевременно раждане е нисък.^{1351,1352} Феталната сърдечна честота трябва да се контролира рутинно след кардиоверсия.¹³⁵³ Кардиоверсията по принцип трябва да се предшества от антикоагулация (раздел 10.2.2.6).¹³⁴⁹ При хемодинамично стабилни пациенти без структурно сърдечно заболяване, биха могли да се обмислят i.v. ибутилид или флекаинид за прекратяване на AF, но опитът е ограничен.^{1354,1355} За предотвратяване на AF трябва да се имат предвид флекаинид, пропафенон или соталол, при неуспех на лекарствата блокиращи атриовентрикуларния възел. Катетърната аблация на AF не играе роля по време на бременност.

Препоръки за поведение при AF по време на бременност

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
<i>Остър подход</i>		
Препоръчва се незабавна електрическа кардиоверсия в случай на хемодинамична нестабилност или преексцитирано AF. ^{1350,1351,1354}	I	C
При бременни жени с HCM, при персистиращо AF трябва да се има предвид кардиоверсия. ^{c 882}	IIa	C
Ибутилид или флекаинид i.v. биха могли да се вземат предвид за прекратяване на AF при стабилни пациентки със структурно нормални сърца. ¹³⁵⁵	IIb	C
<i>Дългосрочно поведение (перорално приложение на лекарства)</i>		
Терапевтична антикоагулация с хепарин или VKA се препоръчва при пациентки с AF, според стадия на бременността. ¹³⁴⁹	I	C
Селективни бета-блокери се препоръчват за контрол на честотата при AF. ^d	I	C
Флекаинид, ^e пропафенон или соталол ^f трябва да се имат предвид с цел превенция на AF, ако блокиращите атриовентрикуларния възел лекарства ^f са безуспешни.	IIa	C
Дигоксинг или верапамилг трябва да се вземат предвид за контрол на честотата, ако бета-блокерите са безуспешни.	IIa	C

AF = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма; US FDA = Администрация по Храни и Лекарства на Съединените щати; i.v. = венозен/а/о/и; LV = левокамерен/а/о/и; HCM = хипертрофична кардиомиопатия; QTc = коригиран QT интервал; VKA = витамин Кантогонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

^c Кардиоверсията на AF обикновено трябва по принцип да се предшества от антикоагулация.

^d Атенолол е свързан с по-високи нива на забавяне на растежа на плода и не се препоръчва.¹³⁵⁶

^e Флекаинид и пропафенон трябва да се комбинират с лекарства блокиращи атриовентрикуларния възел, но структурни сърдечни заболявания, намалена LV функция и бедрени блокове трябва да бъдат изключени.

^f Клас III лекарства не трябва да се използват при удължен QTc.

^g Лекарства блокиращи атриовентрикуларния възел не трябва да се използват при пациенти с преексцитация върху ECG в покой или преексцитирано AF.

Обърнете внимание, че предишните категории лекарства от A до X – класификационната система за за консултиране на бременни жени, нуждаещи се от медикаментозна терапия – са заменени от Правило за етикетирание при бременност и кърмене на FDA на САЩ от юни 2015 г, което осигурява описателно обобщение на риска и подробна информация за животните и клиничните данни.

11.18. Предсърдно мъждене при професионални спортисти

Умерената физическа активност подобрява сърдечно-съдовото здраве и предотвратява AF, докато интензивната спортна активност увеличава риска от AF.^{35,1357} Спортистите имат приблизително петкратно повишен риск от AF през целия живот в сравнение с обездвижени индивиди, въпреки пониското разпространение на конвенционалните рискови фактори за AF.^{35,1020} Рисковите фактори за AF при спортисти включват мъжки пол, средна възраст, спортове за издръжливост, висок ръст и обща доза за упражнения през целия живот надвишаваща 1500 - 2000 часа.^{1020,1358–1361} Спортовете

Препоръки за спортна активност при пациенти с AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчително е професионалните спортисти да бъдат съветвани, че продължителното интензивно спортно участие може да зачести AF, докато умерената физическа активност се препоръчва за превенция на AF. ^{35,38,1020,1360,1366-1368}	I	B

AF = предсърдно мъждене.
^a Клас на препоръките.
^b Ниво на доказателственост.

за издръжливост като бягане, колоездене и ски бягане^{35,1362} носят най-голям риск.

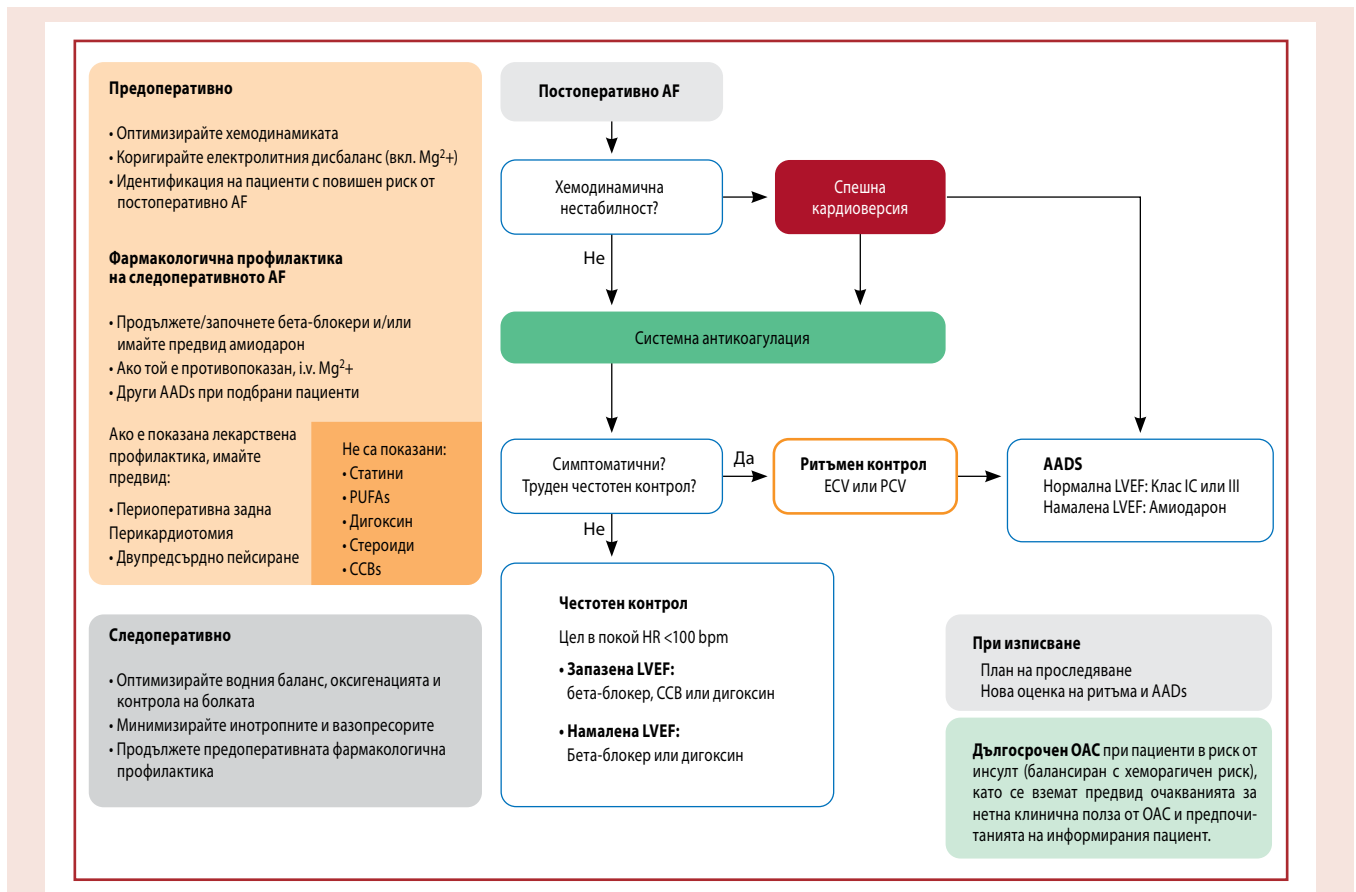
При липса на RCTs, препоръките за подхождане към AF при спортисти се основават главно на доказателства при неспортисти, данни от наблюдения и експертен консенсус.¹⁴³ Необходимостта от антикоагулация се определя от клинични рискови фактори. Спортите с директен телесен контакт или склонни към травма трябва да се избягва при пациенти на ОАС. Тъй като спортистите имат високо преобладаване на синусова брадикардия и синусови паузи, медицинската терапия често е противопоказана или лошо поносима.^{1021,1363} Дигоксин и верапамил често са неефективни за контрол на честотата по време на AF при натоварване, докато бета-блокери може да не се понасят добре или понякога са забранени. Използвана е терапия с хапчета в джоба, но спортната

активност трябва да се избягва след поглъщане на флекаинид или пропafenон, докато AF престане и изтекът два полуживота на лекарството.⁵⁸⁶ Катетърната аблация на AF често се предпочита от спортистите и е била подобно ефикасна в популации както от спортисти, така и от неспортисти в малки проучвания.^{1364,1365}

11.19. Следоперативно предсърдно мъждене

Периоперативното AF описва появата на аритмията по време на текуща интервенция. Това е най-съотносимо при пациенти, подложени на сърдечна хирургия. Въпреки че са описани множество стратегии за намаляване на честотата на периоперативното AF с предварително лечение или остра медикаментозна терапия, липсват доказателства от големи RCTs. Амиодаронът е най-често използваното лекарство за превенция на периоперативно AF.¹³⁶⁹

Постоперативното AF, дефинирано като новопоявило се AF в непосредствения следоперативен период, е клинично значим проблем,^{1370,1371} настъпващ при 20 - 50% от пациентите след сърдечна хирургия,^{1372,1373} 10 - 30% след несърдечна гръдна операция,¹³⁷⁴ и в 5 - 10% след съдова или голяма колоректална хирургия,¹³⁷⁵ с пикова честота между следоперативен ден 2 и 4.¹³⁷⁶ Интра- и следоперативни промени, засягащи тригери на AF и предшествващ предсърден субстрат, могат да увеличат



Фигура 23: Подход към следоперативно AF.

AAD = антиаритмично лекарство; bpm = удара в минута; CCB = калциев антагонист; ECV = електрическа кардиоверсия; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; Mg2+ = магнезий; ОАС = перорална антикоагулация; PCV = фармакологична кардиоверсия; PUFA= полиненаситени мастни киселини.

предсърдната уязвимост към AF. Много епизоди на следоперативно AF са самопрекъсвачи, а някои са безсимптомни, но следоперативното AF е свързано с четири- до петкратен риск от рецидивизиращо AF през следващите 5 години.^{1377,1378} Доказано е също, че е рисков фактор за инсулт, миокарден инфаркт и смърт в сравнение с пациенти без следоперативно AF.^{1379,1380}

Други неблагоприятни последици от следоперативното AF включват хемодинамична нестабилност, удължен болничен престой, инфекции, бъбречни усложнения, кървене, повишена вътреболнична смъртност и по-големи разходи за здравеопазване.^{1371,1381,1382} Подходът при следоперативно AF е показан във *Фигура 23*.

11.19.1. Профилактика на следоперативното AF

Предоперативната употреба на бета-блокери (пропранолол, карведилол плюс N-ацетил цистеин) при сърдечна и несърдечна хирургия е свързана с намалена честота на следоперативно AF,^{1383–1386} но не и големи нежелани събития като смърт, инсулт или остро бъбречно увреждане.¹³⁸⁷ Заслужава отбелязване, че в несърдечната хирургия периперативният метопролол е бил свързано с повишен риск от смърт в голямо RCT.¹³⁸⁸ В мета-анализ, амиодарон (перорален или i.v.) и бета-блокери са били еднакво ефективни за намаляване на следоперативното AF,¹³⁸⁹ но тяхната комбинация е била по-добра от монотерапията с бета-блокери.¹³⁹⁰ По-ниските кумулативни дози амиодарон (<3000 mg) биха могли да бъдат ефективни, с по-малко нежелани събития.^{1391–1393} Данните за други интервенции, като статини,^{974,1394} магнезий,¹³⁹⁵ солталол,¹³⁸⁵ колхицин,¹³⁹⁶ задна перикардиотомия,^{1397,1398} (дву) предсърдно пейсиране,¹³⁸⁵ и кортикостероиди¹³⁹⁹ не са солидни. Две големи RCTs не показаха сигнификантен ефект от i.v. стероиди върху честотата на следоперативното AF след сърдечна хирургия,^{1400,1401} а колхицин в момента се изследва за профилактика на следоперативна AF [COP-AF (Колхицин За Превенцията На Периперативно Предсърдно Мъждене При Пациенти Подложени на Гръдна Хирургия, Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery): NCT03310125].

11.19.2. Профилактика на тромбоемболични събития

В голям мета-анализ пациентите с постоперативно AF са имали 62% по-висока вероятност за ранен и 37% по-висок риск от дългосрочен инсулт в сравнение с тези без следоперативно AF (≥ 1 -годишната честота на инсулт е била съответно 2,4% спрямо 0,4%), както и 44% по-висока вероятност за ранна и 37% по-висок риск от дългосрочна смъртност; дългосрочният риск от инсулт е бил значително по-висок при несърдечно, отколкото сърдечно следоперативно AF (HR 2,00; 95% CI 1,70–2,35 за несърдечно срещу HR 1,20; 95% CI 1,07–1,34 за сърдечно следоперативно AF; *P* за подгрупова разлика <0,0001).¹³⁷⁹

Независимо от това, доказателствата за ефектите на ОАС при пациенти с постоперативно AF не са много солидни.^{1382,1402–1407} Обсервационни данни¹⁴⁰⁸ подсказват, че макар че постоперативното AF, свързано с коронарен артериален байпас, би могло да не е еквивалентно на нехирургичното AF по отношение на дългосрочния риск от нежелани реакции, употребата на ОАС по време на проследяването е била свързана със значително по-нисък риск от тромбоемболични събития, както при следоперативно AF, така и при нехирургично AF, в сравнение с липсата на ОАС.¹⁴⁰⁸ Съобщава се, че следоперативното AF, възникващо след несърдечна хирургия, е свързано със сходен

Препоръки за следоперативно AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Периперативна терапия с амиодарон или бета-блокери се препоръчва за профилактика на следоперативно AF след сърдечна хирургия. ^{1390,1492}	I	A
Дългосрочна ОАС терапия за предотвратяване на тромбоемболични събития трябва да се има предвид при пациенти с постоперативно AF с риск от инсулт след несърдечна хирургия, като се има предвид очакваната нетна клинична полза от ОАС терапия и информираните предпочитания на пациента. ^{1404,1405,1408,1409}	IIa	B
Дългосрочна терапия с ОАС за предотвратяване на тромбоемболични събития би могла да се има предвид при пациенти с риск от инсулт със следоперативно AF след сърдечна операция, като се има предвид очакваната нетна клинична полза от ОАС терапията и информираните предпочитания на пациента. ^{1404,1405,1408,1409}	IIb	B
Бета-блокери не трябва да се използват рутинно за профилактика на следоперативно AF при пациенти, подложени на несърдечна операция. ¹⁴¹⁰	III	B

AF = предсърдно мъждене; ОАС = перорален антикоагулант.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

дългосрочен тромбоемболичен риск като нехирургичното AF, а ОАС терапията е свързана със сравнително по-малък риск от тромбоемболични събития и смърт по всички причини и в двете групи.¹⁴⁰⁹ Продължаващи RCTs при сърдечна [PACES (Антикоагулация за Нововъзникнало Следоперативно Предсърдно Мъждене след CABG, Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG); NCT04045665] и несърдечна (ASPIRE-AF; NCT03968393) хирургия ще предоставят информация за оптималната дългосрочна употреба на ОАС сред пациенти, развиващи следоперативно AF.

При хемодинамично нестабилни пациенти с постоперативно AF е показана спешна електрическа кардиоверсия (или i.v. приложение на амиодарон¹³⁸⁵ или вернакалант,⁵⁸³ ако съответства на клиничната ситуация). В скорошен RCT на постоперативни пациенти с AF след сърдечна хирургия, нито честотният, нито ритъмният контрол са показали нетно клинично предимство на единия или на другия.¹³⁷³ Следователно, решенията за лечение за контрол на честотата или ритъма трябва да се основават на симптомите, а неспешната кардиоверсия трябва да следва принципите на перикардиоверсионната антикоагулация, посочени в *раздел 10.2*.

12. Превенция на предсърдното мъждене

12.1. Първична профилактика на предсърдното мъждене

Първичната профилактика на AF се отнася до прилагането на превантивни мерки при пациенти в риск, но без предходно документирано AF. Тази стратегия разчита на идентификация и подход към рисковите фактори и съпътстващите заболявания, предразполагащи към AF, преди развитието на предсърдно ремоделиране и фиброза.^{964,1411} Терапията нагоре по веригата се отнася до използването на не-AADs,

които модифицират предсърдния субстрат или специфичните за целта механизми на AF за предотвратяване на появата или повторната поява на аритмията. Ключовите цели на терапията нагоре по веригата са структурни промени в предсърдията (напр. фиброза, хипертрофия, възпаление, оксидативен стрес), но са очевидни и ефектите върху предсърдните йонни канали, междуклетъчните връзки от вида gap junctions, и обработката на калция.⁹⁶⁴

Адекватният подход към хипертонията и HF може да предотврати AF чрез намаляване на предсърдното разтягане, но инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да упражни допълнителна защитна роля чрез потискане на електрическото и структурното сърдечно ремоделиране.^{964,1411,1412} Големите RCTs и мета-анализи дадоха двусмислени резултати, било в полза на^{1413–1416}, или срещу^{1417–1421} употребата на статини за първична профилактика на AF. Отчетени са и противоречиви резултати за ефектите на рибеното масло върху първичната профилактика на AF.¹⁴²²

За първичната превенция на следоперативното AF след сърдечна и несърдечна хирургия, вижте *раздел 11.19*.

12.2. Вторична профилактика на предсърдното мъждене

За вторична профилактика на AF, вижте *раздел 11.3* и *Допълнителен раздел 12*.

13. Свързани с пола разлики в предсърдното мъждене

Пациентите от женски пол обикновено са недостатъчно представени в RCTs, включително изпитвания върху AF. Свързаните с пола различия в епидемиологията, патофизиологията, клиничното представяне и прогнозата на AF, за които се съобщава последователно,^{19,107,124,1423,1424} могат да повлияят на ефективността на лечението на AF и следователно трябва да се имат предвид в персонализиран, индивидуален подход с ориентирано към пациента към AF поведение в клиничната практика.¹⁴²⁵ Разбирането на основните патофизиологични механизми и биология може да помогне за подобряване на персонализираното лечение. В бъдещи проучвания с AF се препоръчва адекватно представителство на жените, както и идентифициране и разрешаване на специфични за пола бариери за прилагане на дадени от Препоръките лечения на AF.

Жените с AF са по-възрастни, имат по-високо разпространение на хипертония, VHD и HFpEF и по-ниско разпространение на CAD в сравнение с мъжете. Жените с AF са по-често симптомни от мъжете с AF, при по-голяма тежест на симптомите.^{1423,1426}

Женският пол е модификатор на риска от инсулт, който увеличава риска от свързан с AF инсулт, в присъствието на други рискови фактори за инсулт.³⁵³ Жените с AF имат по-голяма тежест на инсулта и трайно увреждане от мъжете с AF.¹⁴²⁷ Антикоагулацията с варфарин може да бъде по-лошо контролирана при жени и те имат по-голям остатъчен риск от инсулт дори с добре контролирани VKAs.¹⁴²⁸ Ефикасността и безопасността на NOACs в основополагащи RCTs са били последователни и в двата пола, но жените са били до голяма степен недостатъчно представени.⁴²³

При жени с AF използването на AADs за контрол на ритъма е свързано със значително по-високи нива на животозастрашаващи нежелани събития (напр. придобит синдром на дългия QT интервал с клас Ia или III AADs)^{1429,1430} или заболяване на синусовия възел/брадиаритмия, изискващи имплантиране на пейсмейкър¹⁹ в сравнение с мъжете. Жените с AF е по-малко вероятно да бъдат подложени на електрическа кардиоверсия,¹⁴²⁶ и се насочват за катетърна аблация на AF по-късно от мъжете, което вероятно отразява появата на AF по-късно в живота сред жените.^{107,1431,1432} Резултатът от PVI може да бъде по-неблагоприятен при жените,^{1431,1432} с по-високи нива на процедурни усложнения.¹⁴³¹ Жените има по-голяма вероятност да бъдат подложени на аблация на атриовентрикуларния възел за AF, отколкото мъжете.¹²⁴ Липсват полово-специфични данни за подход към сърдечно-съдовия риск при жени с AF. Принципите, описани в *раздел 11.3*, се прилагат при жени с AF.

Препоръки, отнасящи се за свързани с пола разлики в AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръчва се на жените и мъжете с AF да се предлагат еднакви диагностична оценка и терапии за превенция на инсулт и други усложнения, свързани с AF. ^{423,1433}	I	A
Жените със симптомно пароксизмално или персистиращо AF трябва да получат своевременно достъп до терапии за контрол на ритъма, включително катетърна аблация на AF, когато е подходящо по медицински причини. ^{1448,1451}	IIa	B

AF = предсърдно мъждене.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

14. Прилагане на препоръките за предсърдно мъждене

Придържашите се към насоките грижи (т.е. прилагането на даден от Препоръките подход при индивидуални пациенти с AF) има за цел да подобри пациентския изход и да намали разходите за здравеопазване,^{1238,1434,1435} но спазването на Препоръките е скромно в световен мащаб.^{124,1436,1439,1440,1441} Съобщава се, че приемането на NOACs като първа линия терапия е свързано с увеличаване на превенцията на инсулта, придържаша се към Препоръките.^{1442,1443}

Неспазването на насоките е многофакторно,^{1215,1444,1445} включително фактори, свързани с лекар/здравен специалист и със здравната система.¹⁴⁴⁶ Интегрираният подход към AF може да улесни спазването на Препоръките. Различни обучителни интервенции,^{280,284,290,1447,1448} въз основа на указанията предоставени от Препоръките²⁸⁴ и съобразени с цел да се преодолее специфични пропуски в знанията сред здравните специалисти и/или пациентите с AF,¹⁴⁴⁶ могат да улеснят прилагането на основан на Препоръките подход към AF за подобряване на изхода при пациентите.^{277,1449–1452} Необходимо е допълнително изследване, за да се идентифицират рентабилните видове интервенции, които биха подобрили по-ефективно клиничния изход при пациента, придържането към лекарствата и QoL.

15. Мерки за качество и показатели за клинично изпълнение на подхода при предсърдно мъждане

Измеримото качество на услугата е определено като крайъгълен камък за оптимално овладяване на AF и е задължителна стъпка към здравеопазването, основано на стойността. Наборите от показатели за качество и ефективност трябва да предоставят на практикуващите и институциите инструменти за измерване на качеството на грижите (напр. спазване на клас I препоръките при изписване/края на посещението, усложненията след процедури, времена за достъп/време в списък чакащи) и да идентифицира възможности за подобрене. Те трябва да обхванат важни аспекти на качеството на грижите, включително структура, процес, мерки за изход и ориентираност към пациента, докато съобщаваната обремененост на болниците, практиките и практикуващите трябва да бъде сведена до минимум.^{658,1453–1455}

Бяха предприети съвместни усилия, включващи ESC, EHRA, Азиатско-тихоокеанското дружество за сърдечен ритъм, Дружеството за сърдечен ритъм и Латиноамериканското дружество за сърдечен ритъм, за да се разработят качествени показатели за диагностика и лечение на AF; обобщена форма на тези показатели за качество е представена в Таблица 22, като пълният набор е публикуван отделно.³¹⁷ Показателите за качество на ESC са предназначени за подобряване на качеството и измерване на ефективността чрез смислено наблюдение, както и за интеграция в регистри, които имат за цел конкретно да идентифицират области за подобряване в клиничната практика и не са предназначени за класиране на здравни специалисти/доставчици или стимули за плащане.

Препоръки за качествени измерители при пациенти с AF

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Въвеждане на средства за измерване на качеството на грижите и идентифициране на възможностите за подобряване на качеството на лечението и резултатите от пациентите с AF трябва да се има предвид от практикуващите лекари и институции. ³¹⁷	IIa	B

AF = предсърдно мъждане.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

16. Епидемиология, клинични последствия и подход при високочестотни предсърдни епизоди/субклинично предсърдно мъждане

Честотата на AHRE/субклинично AF при пациенти с пейсмейкър/имплантирано устройство е 30–70%, но може да бъде по-ниска сред общата популация.¹⁴⁵⁸ Много кратки епизоди ($\leq 10 - 20$ s/ден) се считат без клинично значение, тъй като не са сигнификантно свързани с по-дълги епизоди или повишен риск от инсулт или системен емболизъм.¹⁴⁵⁹ Въпреки това, по-дългите епизоди на AHRE/субклинично AF (минимум 5 - 6 минути) са свързани с повишен риск от клинично AF,^{467,469} исхемичен инсулт,^{168,467} основни неблагоприятни сърдечно-съдови събития,¹⁴⁶⁰ и сърдечно-съдова смърт.¹⁴⁶¹

Като цяло, абсолютният риск от инсулт, свързан с AHRE/субклинично AF, може да бъде по-нисък, отколкото с клинично AF.^{160,168,226,467} Временната дисоциация от острия инсулт пред-

Таблица 22: Обобщение на качествените показатели за диагностика и лечение при AF

Област: Оценка на пациента (в изходно ниво и проследяване)

Основен показател за качество: оценка на кардиоемболичния риск с CHA₂DS₂-VAS.

Основен показател за качество: оценка за хеморагичен риск с помощта на валидизиран метод, като HAS-BLED скор.

Числител: Брой пациенти с AF, които имат съответния си скор, документиран по време на диагностиката и при всяка последваща среща.

Знаменател: Брой пациенти с AF.

Област: Антикоагулация

Основен показател за качество: неуместно предписване на антикоагулантно лечение на пациенти с CHA₂DS₂-VASc скор от 0 за мъже и 1 за жени.

Числител: Брой пациенти с AF с CHA₂DS₂-VASc скор от 0 за мъже и 1 за жени, които са с неуместно предписана антикоагулация.

Знаменател: Брой пациенти с AF с CHA₂DS₂-VASc скор от 0 за мъже и 1 за жени, които нямат други показания за антикоагулация.

Основен показател за качество: пропорция на пациентите с CHA₂DS₂-VASc скор от ≥ 1 за мъже и ≥ 2 за жени, на които е предписана антикоагулация.

Числител: Брой пациенти с AF с CHA₂DS₂-VASc скор от ≥ 1 за мъже и ≥ 2 за жени, на които е предписана антикоагулация.

Знаменател: Брой пациенти с AF с CHA₂DS₂-VASc скор от ≥ 1 за мъже и ≥ 2 за жени, които са подходящи за антикоагулация, без противоположания или отказ.

Област: честотен контрол

Основен показател за качество: неправилно предписване на AADsa на пациенти с перманентно AF (т.е. където не се планира опит за възстановяване на синусов ритъм).

Числител: Брой пациенти с постоянно AF, на които са предписани един или повече AADsa за контрол на ритъма.

Знаменател: Брой пациенти с перманентно AF.

Област: ритъмен контрол

Основен показател за качество: неправилно предписване на клас IC AADs на пациенти със структурна сърдечна болест.

Числител: Брой пациенти със структурна сърдечна болест, на които са предписани неправилно клас IC AADs.

Знаменател: Брой пациенти със структурна сърдечна болест.

Продължава

Продължение

Основен показател за качество: дял от пациентите със симптомно пароксизмално или персистиращо AF, на които се предлага катетърна аблация за AF след неуспех/непоносимост към едно клас I или клас III AAD.

Числител: Брой пациенти с пароксизмално или персистиращо AF, на които е предложена катетърна аблация след неуспех или непоносимост към най-малко едно клас I или клас III AAD.

Знаменател: Брой пациенти с пароксизмално или персистиращо AF, без противопоказания (или отказ от) катетърна аблация, които остават симптомни или не понасят най-малко едно клас I или клас III AAD.

Област: лечение на рисковите фактори

Основен показател за качество: Пропорция пациенти, при които са идентифицирани модифицируемите им рискови фактори.

Числител: брой пациенти с AF, при които са идентифицирани модифицируемите им рискови фактори (напр. BP, затлъстяване, OSA, прекомерен алкохол, обездвиженост, лош гликемичен контрол и пушене)

Знаменател: брой пациенти с AF.

Област: клиничен изход

Основен показател за качество: исхемичен инсулт или TIA.

Основен показател за качество: живото-застрашаващи събития или големи хеморагии.^b

Числител: брой пациенти с AF, които имат документирано исхемично или хеморагично събитие

Знаменател: брой пациенти с AF или брой пациенти със съответно предписан ОАС.

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; BP = кръвно налягане; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); HAS-BLED = Хипертония, Абнормна бъбречна/чернодробна функция, Инсулт, Хеморагична анамнеза или предиспозиция, Лабилно INR, По-възрастни (>65години), Лекарства/алкохол едновременно; ОАС = перорален антикоагулант; OSA = обструктивна сънна апнея; TIA = транзиторна исхемична атака.

^a Флекаинид, пропафенон, амиодарон, дронедарон, соталол и дизопирамид.

^b Използвайки определенията на Международното дружество по тромбоза и хемостаза.1456,1457

Шест-месечна честота на преминаването към повече AHRE ^a (n = 6580, събрани от три проспективни проучвания) ⁴⁶⁹					Честота на инсултите ^b според категорията натоварване с AHRE и CHA ₂ DS ₂ -VASc (n = 21 768 пациенти с устройство, които не вземат ОАС) ¹⁴⁶⁶			
	Начален товар					Начален максимален дневен товар		
6-месечна прогресия	5 мин до <1 час	1 час до <6 часа	6 часа до <12 часа	12 часа до <23 часа	CHA ₂ DS ₂ -VASc скор	Без AF	AF 6 мин–23.5 ч	AF >23 ч
Преход към ≥1 час	33.5%				0	0.33%	0.52%	0.86%
Преход към ≥6 часа	15.3%	42.2%			1	0.62%	0.32%	0.50%
Преход към ≥12 часа	8.9%	27.5%	55.8%		2	0.70%	0.62%	1.52%
Преход към ≥23 часа	5.1%	16.0%	40.6%	63.1%	3-4	0.83%	1.28%	1.77%
					≥5	1.79%	2.21%	1.68%

Фигура 24: Прогресия на натоварването с предсърдни високочестотни епизоди и честоти на инсулта, според ежедневното натоварване с AHRE и CHA₂DS₂-VASc скор (дясна таблица)

AHRE = предсърдни високочестотни епизоди; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); ОАС = перорален антикоагулант.

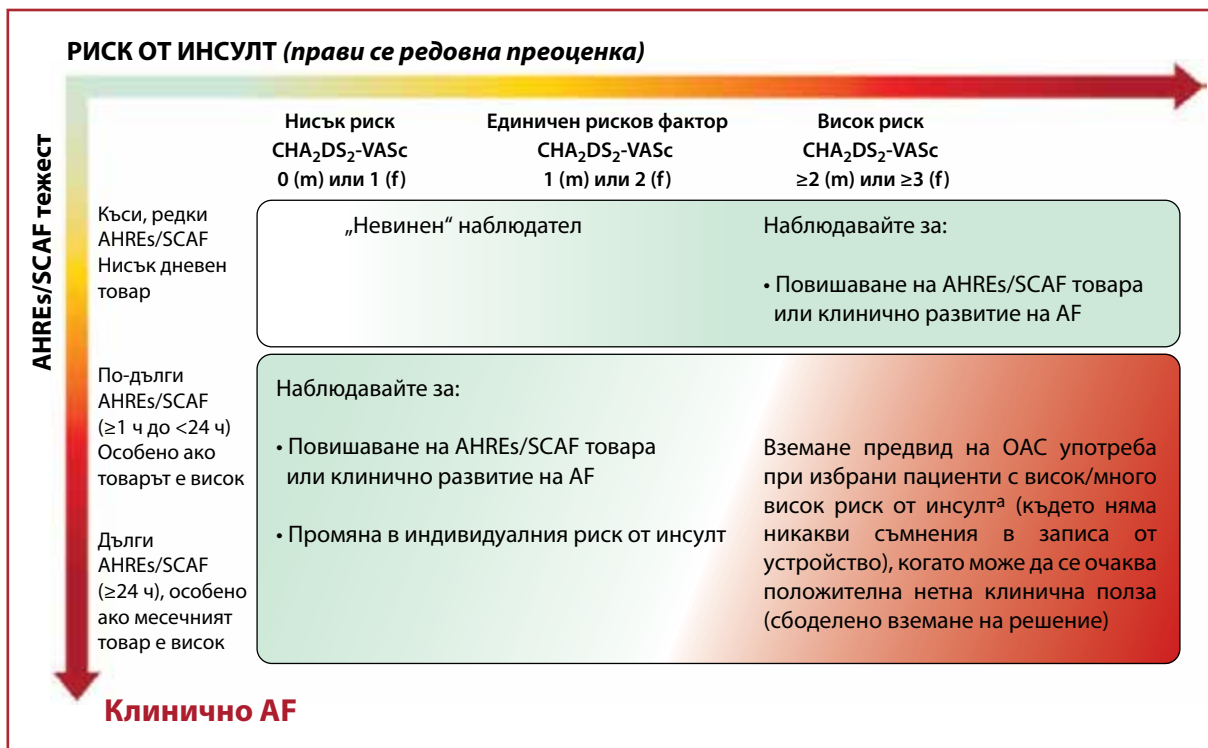
^a Колкото по-голяма е тежестта при диагностициране, толкова по-голяма е честотата на прогресия през следващите 6 месеца и след това.

^b Честотите на инсулта над прага за ОАС са показани в червено.

полага, че AHRE/субклинично AF може би представлява маркер, а не рисков фактор за инсулт,^{4,7,1462} (Допълнително Каре б).

Докато текущите данни са получени най-вече от пейсмейкър/имплантируеми кардиовертер-дефибрилатори или пациенти след инсулт, AHRE/субклинично AF се съобщават все по-често при различни пациенти, подложени на сърдечно мониториране. Съобщава се, че клиничното AF ще се развие при 1 на 5 - 6 от пациентите в рамките на 2,5 години след диагностициране на AHRE/субклинично AF.¹⁶⁸ Независимо от това че са необходими повече висококачествени

доказателства, за да бъде осигурен оптимален подход при тези пациенти, по-интензивното проследяване и мониториране с цел откриване на ранно клинично AF е разумно (за предпочитане с подкрепата на дистанционно наблюдение). За отбелязване, AHRE/субклиничното обременяване с AF не са статични, а могат да се променят ежедневно,⁴⁶⁹ следователно трябва редовно да се преоценяват – колкото по-големи са AHRE/субклиничното AF обременяване при диагностицирането им, толкова по-висок е рискът от последващо прогресиране до по-дълги епизоди⁴⁶⁹ (Фигура 24).



Фигура 25: Предлагано лечение на АНРЕ/субклинично AF.

AF = предсърдно лечение; АНРЕ = високочестотен предсърден епизод; СКД = хронична бъбречна болест; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); f = жени; LA = ляво предсърдие; LoE = доказателствено ниво; m = мъже; ОАС = перорален антикоагулант; SCAF = субклинично предсърдно мъждене. ^aВисоко селектирани пациенти напр. с предишен инсулт и/или ≥75 години, или ≥3 CHA₂DS₂-VASc рискови фактори и допълнителни не-CHA₂DS₂-VASc рискови фактори за инсулт, като СКД, повишени кръвни маркери, спонтанен ехоконтраст при дилатирано LA и т.н.

Докато наличните доказателства са недостатъчни, за да оправдаят рутинната употреба на ОАС при пациенти с АНРЕ/субклинично AF, при всеки пациент трябва да се идентифицират и лекуват рисковите фактори за инсулт.

Употребата на ОАС би могла да се вземе предвид при избрани пациенти с по-голяма продължителност на АНРЕ/субклинично AF (≥24 часа) и изчислен висок индивидуален риск

от инсулт,^{4,1462} отговорни за очакваната нетна клинична полза и информиранияте предпочитания на пациента (Фигури 24 и 25). В скорошните изпитвания ОАС е започнат при 76,4% и 56,3% от пациентите с ≥2 клинични рискови фактора за инсулт и имплантируем сърдечен монитор, потвърдено от лекар AF ≥6 минути, но не се съобщава за честотите на последващата хеморагия.^{1463,1464} В голямо ретроспективно кохортно проучване, използващо данни от дистанционно мониториране за ежедневното обременяване с AF, имаше големи вариации в практиката при започване на ОАС. При нарастващите пластове обременяване с AF (от >6 минути до >24 часа) рискът от инсулт при нелекувани пациенти е нараснал числено, а най-силната връзка на ОАС с намаляването на инсулта е била наблюдавана при пациенти с открити от устройство епизоди на AF >24 часа.⁵

Препоръки за подход при пациенти с АНРЕ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с АНРЕ/субклинично AF, открито от CIED или вграден сърдечен монитор, се препоръчва да се проведе: <ul style="list-style-type: none"> • Пълна сърдечно-съдова оценка с ECG запис, клинични рискови фактори/оценка на коморбидността и оценка на тромбо-емболичния риск, чрез използване на CHA₂DS₂-VASc скор.⁴⁶⁹ • Продължително проследяване и мониториране на пациента (за предпочитане с подкрепата на дистанционен монитор) с цел откриване на прогресия към клинично AF, мониториране на обременяването с АНРЕ/субклинично AF (особено преход към ≥24 часа) и откриване на промени в подлежащите клинични състояния.⁴⁶⁹ 	I	B

AF = предсърдно мъждене; АНРЕ = високочестотен предсърден епизод; CIED = сърдечно имплантируемо електрическо устройство; ECG = електрокардиограма.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

17. Предсърдно мъждене и други предсърдни тахиаритмии (предсърдно трептене и предсърдни тахикардии)

Въпреки че AFL може да съществува като изолирана предсърдна аритмия, значителна част от пациентите впоследствие ще развият AF.^{1466–1470} Типично AFL може да се появи при

тези, които приемат AADs от клас IC или амиодарон.^{1467,1468,1471} Пътят ABC за интегриран подход към AF до голяма степен се отнася и до пациенти с AFL. Препоръчва се стратегиите за превенция на инсулт при пациенти с изолирано AFL, включително перипроцедурно лечение на риска от инсулт, да следват същите принципи като при пациенти с AF.¹⁴⁷²

Честотният контрол трябва да бъде първата стъпка в подхождането към симптомите. Всъщност, кардиоверсията до синусов ритъм може да бъде по-ефективна, особено електрическата кардиоверсия или (където е възможно) високочестотна стимулация.^{1473,1474} За отбелязване е, че клас III AADs дофетилид и ибутилид i.v. са много ефективни средства за прекъсване на AFL, докато лекарствата от клас Ic флекаинид и пропафенон¹⁴⁷⁵⁻¹⁴⁷⁸ не трябва да се използват при липса на атриовентрикуларни блокиращи лекарства, тъй като те могат да забавят предсърдната честота, като по този начин улесняват атриовентрикуларната проводимост 1:1 с бърза камерна честота.^{1479,1480} AF катетърната аблация на CTI е най-ефективното лечение за контрол на ритъма за CTI-зависимо AFL.^{732,1481,1482} Когато по време на лечение с лекарства от клас Ic или амиодарон при пациенти с AF се развива типично AFL, трябва да се вземе предвид аблация на CTI, за да се гарантира, че AADs могат да бъдат продължени с цел контролиране на ритъма на AF.^{732,1481}

Атипичното AFL (т.е. макро-риентри предсърдна тахикардия) най-често се проявява при болен или цикатризиран предсърден миокард. Клиничното лечение на атипично AFL/макро-риентри предсърдна тахикардия в общи линии следва принципите на типичния подход към AFL, но употребата на AADs е често ограничена от значително структурно сърдечно заболяване и аблацията е по-комплексна.¹³³⁶

За отбелязване, интервенцията за лечение на предсърдни тахикардии (AFL/макро-ритриентри предсърдна тахикардия), настъпващи рано след катетърна аблация (или операция) на AF, трябва да бъде отложена и вместо това трябва да се има предвид първоначален контрол на скоростта или използването на AADs, тъй като някои от тези тахиаритмии са преходни и престават след узряване на лезиите, създадени при индексната процедура.¹⁴⁸³⁻¹⁴⁸⁵ За допълнителни подробности относно AFL, вижте *Допълнително Каре 7* и Препоръките на ESC от 2019 за надкамерни тахикардии.¹³³⁶

18. Ключови послания

- (1) Диагнозата на AF трябва да бъде потвърдена чрез конвенционална ECG в 12-отвеждания или ритъмен запис, показващ AF с продължителност ≥ 30 s.
- (2) Структурираното характеризирание на AF, включително рискот от инсулт, тежест на симптомите, обременяване с AF и субстрат на AF, помага да се подобри персонализираното лечение на пациенти с AF.
- (3) Новите инструменти и технологии за скрининг и откриване на AF, като (микро-)импланти и преносими средства, допълват значително възможностите за диагностика при пациенти в риск от AF. Подходящите алгоритми за поведение, базирани на такива инструменти, обаче са все още непълно дефинирани.
- (4) Интегрираният холистичен подход при пациентите с AF е от съществено значение за подобряване на техния изход.
- (5) Значението за пациентите трябва да се вземе предвид при вземането на решение за лечение и да бъде включено

но в подхода към AF; структурираната оценка на мерките за PRO е важен елемент за документиране и измерване на терапевтичния успех.

- (6) Пътят ABC осигурява интегрираните грижи за пациенти с AF на всички нива на здравни грижи и сред различни специалности.
- (7) Като първа стъпка в оптималния подход при пациенти с AF трябва да се направи структурирана, клинична, базирана на скорове оценка на индивидуалния тромбоемболичен риск чрез използване на CHA₂DS₂-VASc рисков скор.
- (8) Пациентите с AF и рискови фактори за инсулт трябва да бъдат лекувани с OAC с цел профилактика на инсулта. При пациенти, подходящи за NOAC, NOACs се предпочитат пред VKAs.
- (9) Официалната структурирана оценка на хеморагичния риск на базата на рисков скор, използваща, например, HAS-BLED скор, помага да се идентифицират немодифицируемите и да се обърне внимание на модифицируемите фактори на хеморагичния риск при пациенти с AF.
- (10) Повишеният риск от кървене не трябва автоматично да води до спиране на OAC при пациенти с AF и риск от инсулт. Вместо това трябва да се обърне внимание на модифицируемите хеморагични рискови фактори и да се планират по-чест клиничен преглед и проследяване при високорискови пациенти.
- (11) Контролът на честотата е интегрална част от овладяването на AF и често е достатъчен за подобряване на свързаните с AF симптоми.
- (12) Основното показание за ритъмен контрол чрез използване на кардиоверсия, AADs, и/или катетърна аблация е редукция на свързаните с AF симптоми и подобряване на QoL.
- (13) Решението за започване на дългосрочна терапия с AAD трябва да балансира тежестта на симптомите, възможните нежелани лекарствени реакции, особено индуцирана от лекарството проаритмия или екстракардиални странични ефекти и предпочитанията на пациентите.
- (14) Катетърната аблация е утвърдено лечение за предотвратяване на рецидивите на AF. Когато се извършва от подходящо обучени оператори, катетърната аблация е безопасна и по-добра алтернатива на AADs за поддържане на синусов ритъм и подобряване на симптомите.
- (15) Основните рискови фактори за рецидивирание на AF трябва да бъдат оценени и взети предвид при вземането на решение за интервенционална терапия.
- (16) При пациенти с AF и нормална LVEF не е доказано, че катетърната аблация намалява общата смъртност или инсулта. При пациенти с AF и кардиомиопатия, индуцирана от тахикардия, катетърната аблация в повечето случаи намалява или премахва LV дисфункция.
- (17) Редукцията на тегло, стриктният контрол на рисковите фактори и избягването на тригери за AF са важни стратегии за подобряване на резултата от контрола на ритъма.
- (18) Идентификацията и овладяването на рисковите фактори и съпътстващите заболявания е неразделна част от лечението на пациенти с AF.
- (19) При пациенти с AF и ACS, подложени на неусложнена PCI, трябва да се вземе предвид ранно спиране на приема на аспирин и преминаване към двойна антитромбозна терапия с OAC и инхибитор на P2Y₁₂.
- (20) Пациентите с AHRE трябва редовно да бъдат мониториранци за прогресия до клинично AF и промени в индивидуалния

дуалния тромбоемболически риск (т.е. промяна в оценката на CHA₂DS₂-VASc). При пациенти с по-дълъг AHRE (особено >24 часа) и висок CHA₂DS₂-VASc скор е разумно да се обмисли използване на ОАС, когато се очаква положителна нетна клинична полза от ОАС в споделен, информиран процес на вземане на решение за лечение.

19. Празници в доказателствата

Въпреки че е постигнат известен напредък от публикуването на Препоръките на ESC 2016 г. за AF, основните празници, идентифицирани в тези препоръки, продължават да съществуват и през 2020 г., призовавайки за по-интензивни изследвания. През 2019 г. EHRA публикува бяла книга, която обхваща детайлно основните празници в областта на AF.¹⁴⁸⁶ Следният списък дава най-важните пропуски в знанията:

■ Основни модификатори на здравето, причиняващи предсърдно мъждене

Механизмите на AF все още не са напълно разбрани. Подобряване на разбирането на тези механизми при отделни пациенти, напр. пациенти със сърдечно структурно ремоделиране или HF, биха позволили по-добър избор на лечение, включително най-добрите стратегии за контрол на честотата и ритъма и ОАС.

Не е сигурно как образователните интервенции се превръщат в реална промяна в поведението (пациенти и лекари), което води до подобрения в клиничния подход и резултатите, особено при мултиморбидния пациент с AF.

■ Въвеждане на цифрови технологии за скрининг, диагностика и стратификация на риска при пациент с предсърдно мъждене

Новите техники за дигитален ECG анализ (напр. машинно обучение и изкуствен интелект) и новите технологии (напр. преносими и инжекционни) разкриха потенциално значими възможности за откриване и диагностика на AF. Тези нововъведения могат да помогнат за персонализиране на терапията и стратификация на риска. Необходими са проучвания, за оценка на такива възможности и определяне за кои групи пациенти това си струва.

■ Вид предсърдно мъждене

Има празници в знанията по отношение на класификацията на AF. Последни данни показват, че пароксизмалното AF не е един вид. Според модела, може да се различават видът на терапията и клиничния изход.¹⁴⁸⁷ Необходими са повече проучвания.

■ Колко предсърдно мъждене представлява изискване за терапия?

Прагът на обременяване с AF, при който да се започне терапия с ОАС, трябва да бъде дефиниран по-ясно. Тази празнина в знанията е довела до значителни различия в отношението на лекарите и практическите модели.⁵

Все още чакаме резултатите от две текущи RCTs при пациенти със субклинично AF, които са открити със сърдечно имплантируемо електронно устройство (CIED) [(Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation, Apixaban за Намалване на Тромбоемболията при Пациенти Със Субклинично Предсърдно Мъждене) (NCT 01938248) и NOAH (Не-витамин К Антагонистични Перорални Антикоагуланти при Пациенти С Високо Честотни Епизоди, Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episode) (NCT 02618577)].

■ Роля на биомаркерите в управлението на предсърдно мъждене

Въпреки че някои проучвания са демонстрирали ефективна роля на биомаркерите (включително натриуретични пептиди и тропонин) при оценката на риска от AF, съществува несигурност относно точната времева точка за оценка на биомаркерите, оптималните граници и ефекта върху вземането на решения за подхождане въз основа на промените в биомаркерните нива във времето, особено с нарастване на възрастта и инцидентни заболявания.

■ Риск от инсулт в специални популации

Някои проучвания са тествали ефекта на биомаркерите за прогнозиране на риска от усложнения, свързан с AF, включително инсулт, при специфични популации. Не е известно обаче дали биомаркерите и резултатите, базирани на биомаркери, на практика помагат на лекарите при прецизиране на риска от инсулт, особено в проспективни некоагулирани кохорти, особено предвид динамичния характер на риска от инсулт и колко текущи биомаркери са неспецифични за AF или свързания с AF клиничен изход.

Съществува несигурност относно действителния риск от инсулт при AHRE, в сравнение с действителния риск от инсулт при явно AF, при правилно съвпадащи кохорти в подобни условия, и относно ефекта от подходящите пътища за подхождане.

Ефектът от пола на пациенти с AF е по-изследван. Мъжете с AF са по-малко склонни да имат хипертония или VHD спрямо жените.¹⁴⁸⁸ Жените често имат атипични симптоми, свързани с AF. Необходими са по-нататъшни сравнителни проучвания в различни условия и етнически групи върху ефекта на различни рискови фактори за инсулт и на женския пол върху рисковете от инсулт и хеморагия.

■ Антикоагулантна терапия при специфични пациенти

Има празници в знанията по отношение на оптималното дозиране на NOAC в специфични групи, включително тези с лека до умерена CKD, с много нисък/висок индекс на телесната маса и пациенти, получаващи лекарства с висок риск от метаболитно взаимодействие.¹⁴⁸⁹

При пациенти с CrCl ≤ 25 mL / min все още липсват данни, получени от RCT за ефекта на VKA или NOACs, поради изключването на тези пациенти от основните RCTs. Въпреки това, две RCTs (NCT02933697, NCT03987711) в момента оценяват употребата на ОАС и сравняват NOACs с VKAs при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване.

■ Антикоагулация при пациенти с клапни сърдечни заболявания

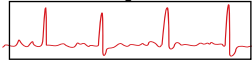
Има празници в доказателствата за употребата на NOAC при пациенти с AF с ревматично заболяване на митралната клапа и през първите 3 месеца след хирургично или транскатетърно имплантиране на биопротеза; наблюдационните данни относно употребата на NOACs след транскатетърна имплантация на аортна клапа са противоречиви.¹¹⁶³

■ Антикоагулация при пациенти с предсърдно мъждене след хеморагия или инсулт

Тъй като липсват висококачествени доказателства, получени от RCT, които да информират за оптималното време за антикоагулация след остър исхемичен инсулт, използването на ОАС в ранния период след инсулт в момента се основава на експертен консенсус. Няколко текущи RCTs [ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) и START (NCT03021928)] ще се опитат да оце-

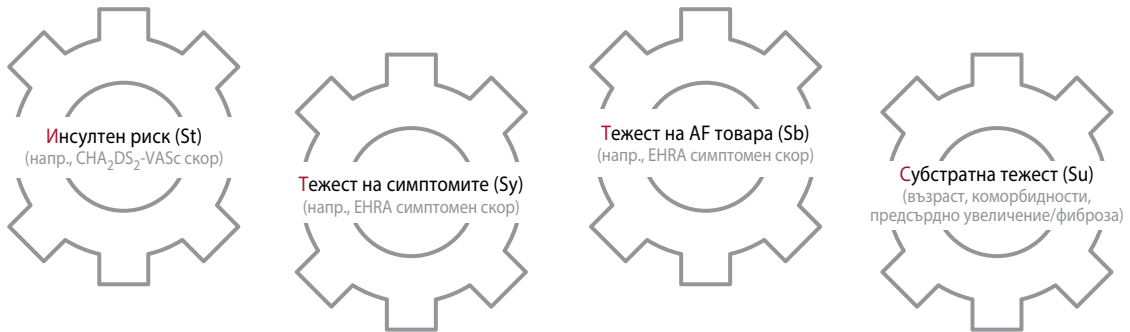
СС до ABC

Потвърдете AF



ЕКГ с 12 канала или ритъмна лента, показваща AF модел за ≥30 s

Характеризирайте AF (схемата 4S-AF)



Лекувайте AF: ABC пътят



1. Идентифицирайте нискорисковите пациенти
CHA₂DS₂-VASc 0(m), 1(f)
2. Предложете инсултна превенция, ако
CHA₂DS₂-VASc ≥1(m), 2(f)
Оценете хеморагичния риск, обърнете се към модифицируемите рискови фактори
3. Изберете ОАС (NOAC или VKA с добре постигано TTR)

Преценете симптомите, QoL и предпочитанията на пациента
Оптимизирайте честотния контрол
Вземете предвид стратегия за ритъмен контрол (CV, AADs, аблация)

Коморбидности и сърдечносъдови рискови фактори
Промени в начина на живот
(намаляване на затлъстяването, редовни упражнения, ограничаване на алкохолната употреба и др.)

Централна илюстрация : Подход при AF.

AAD = антиаритмично лекарство; AF = предсърдно мъждене; ECG = електрокардиограма; EHRA = Европейска Асоциация за сърдечен ритъм; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (жени); CV = кардиоверсия; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; ОАС = перорален антикоагулант; TTR = време в терапевтични граници; VKA = витамин К антагонист.

нят разликите между двата подхода, включително ранно (<1 седмица) спрямо късно започване на NOAC при пациенти с исхемичен инсулт, свързан с AF.

■ Оклузия на левопредсърдното ухо с цел инсултна превенция

В тази област са проведени повече изследвания. Има по-ясни доказателства за безопасността и възможните усложнения от процедурата за затваряне на LAA.^{450–454} Все още има празнини в знанията, които трябва да бъдат попълнени: (i) антитромботичният подход след затваряне на LAA не е оценен по рандомизиран начин; и (ii) ефикасността и безопасността на затварянето на LAA спрямо терапията с OAC трябва да бъдат оценени в рандомизирани проучвания.

LAA оклудерите не са сравнявани с терапията с NOAC при пациенти с хеморагичен риск или с хирургическа оклузия/изключване на LAA.

■ Хирургично изключване на левопредсърдното ухо

Налични са само ограничени данни за RCT^{457–459} за хирургичното изключване на LAA. Въпреки че при пациенти с асоциирана сърдечна хирургична процедура продължава голямо RCT,⁴⁶² има нужда от RCTs с достатъчна мощност.

Има нужда от проучвания с достатъчна статистическа сила, за да се определят най-добрите индикации за оклузия/изключване на LAA в сравнение с терапията с NOAC при пациенти с относителни или абсолютни противопоказания за антикоагулация, при тези с исхемичен инсулт на фона на антикоагулантна терапия, и за оценка на подходящата антиромботична терапия след оклузия на LAA.

■ Техника на катетърната аблация на предсърдното мъждене

Най-добрият подход за безопасно и експедитивно постигане на постоянна PVI в една процедура все още е една от празнините в познанията, свързани с нововъзникващите технологии за катетърна аблация на AF. Нещо повече, остава неизвестно дали аблацията на допълнителни зони ще подобри резултатите от катетърната аблация на AF.¹⁴⁹⁰

■ Клиничен изход от катетърна аблация на предсърдно мъждене

В по-нататъшни проучвания трябва да бъдат разгледани следните въпроси:

- Стойност на ранната аблация на AF, за предотвратяване на прогресията на AF.

- Мярка (AF 30 s, обремененост с AF и др.) за клиничен изход, свързан с AF.
- Какво по размер намаляване на обременяването с AF е необходимо за постигане на ефект върху твърдите крайни точки, включително оцеляване, инсулт и коморбидности.
- Основният механизъм на PVI, водещ до свобода от AF.
- Потенциалният ефект на сърдечната структура и функция върху вероятността за успешна аблация на AF. Въпреки публикуването на CABANA и CASTLE-AF, са необходими повече данни за ефекта от катетърната аблация на AF върху клиничния изход, включително смърт, инсулт, сериозна хеморагия, рецидив на AF, QoL и сърдечен арест.

Трябва да се разгледа връзката между степента на предсърдна дилатация/фиброза и успешна аблация на AF. Освен това, въздействието на специфичните компоненти на структурното сърдечно заболяване, включително LA структура/функция, LV структура и др., върху успеха на катетърната аблация на AF и вероятността от рецидив се нуждае от допълнително проучване.

■ Кой може да има по-малка полза от катетърната аблация на предсърдно мъждене

Има пропуски в знанията за подгрупи пациенти, които биха могли да се възползват по-малко от катетърна аблация на AF, включително (i) персистиращо и дълготрайно персистиращо AF; (ii) пациенти с увеличен предсърден размер и/или предсърдна фиброза; (iii) пациенти с атипично AFL; и (iv) пациенти с рискови фактори за рецидивирание на AF, включително затлъстяване или сънна апнея.

■ Торакоскопска “самостоятелна” операция на предсърдно мъждене

Няма убедителни данни за ефектите върху инсулта на хирургичната аблация, като самостоятелна процедура или в комбинация с оклузия или изключване на LAA, по отношение на различен клиничен изход, включително QoL, инсулт и смърт.

■ Персонализирана терапия

Фенотипът на аритмията може да се различава сред пациентите. Подобрената оценка на патофизиологичния процес, участващ в дадения пациент чрез използване на клинични характеристики, кръвни биомаркери и неинвазивно определяне на субстрата (ехо/ЯМР/СТ) може да подобри персонализираната терапия (напр. избор на контрол на ритъма, да или не; лечение на рискови фактори и коморбидности; вид антиаритмично лекарство; предсърдна аблация; и кой тип/техники, използвани за AF).

20. Послания „какво да правим“ и „какво да не правим“ от Препоръките

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
Препоръки за диагностика на AF		
Необходимо е документиране на ECG за поставяне на диагнозата AF. • Стандартен ECG запис с 12 отвеждания или едноканален ECG запис на ≥ 30 s, показващ сърдечен ритъм без никакви повтарящи се P вълни и с неправилни RR интервали (когато атрио-вентрикуларната проводимост не е нарушена), е диагностичен за клинично AF.	I	B
Препоръки за скрининг за AF		
При пациенти на възраст ≥ 65 години се препоръчва възможен скрининг за AF чрез измерване на пулс или снемане на ритъм на ECG запис.	I	B
Препоръчва се редовно да се разглежда паметта на пейсмейкъри и имплантируеми кардиовертер-дефибрилатори за ANRE.	I	B

Продължава

Продължение

<p>При скрининг за AF се препоръчва:</p> <ul style="list-style-type: none"> Лицата, подложени на скрининг, да бъдат информирани за значението и последиците от лечението при откриване на AF. Организиране на структурирана платформа за насочване на положителни за скрининг случаи за по-нататъшна клинична оценка, ръководена от лекар, за да се потвърди диагнозата AF и да се осигури оптимално управление на пациенти с потвърдена AF. Определена диагноза на AF при положителни на екрана случаи се установява само след като лекарят прегледа ЕКГ-записа с един отвод ≥ 30 s или 12-отвеждаща ЕКГ и потвърждава, че показва AF. Окончателна диагноза AF при скрининг-положителни случаи се установява само след като лекарят прегледа ECG запис в едно отвеждане ≥ 30 s или 12-канална ECG и потвърди, че е показано AF. 	I	B
Препоръки за диагностична оценка при пациенти с AF		
<p>При пациенти с AF се препоръчва да:</p> <ul style="list-style-type: none"> Бъде направена оценка на свързани с AF симптоми (включително умора, уморяемост, недостиг на въздух при усилие, палпитации, и гръдна болка) и изчисли симптомният статус на пациента чрез използване на модифицираната симномна скала на EHRA преди и след започване на лечение. Бъде направена оценка на свързани с AF симптоми преди и след кардиоверсия на персистиращо AF за подпомагане на лечението за контрол на ритъма. 	I	C
<p>При пациенти с AHRE/субклинично AF, открито от CIED или имплантируем сърдечен монитор, се препоръчва да се проведе:</p> <ul style="list-style-type: none"> Пълна сърдечно-съдова оценка с ECG запис, клинични рискови фактори/оценка на коморбидността и оценка на тромбо-емболичния риск, чрез използване на CHA₂DS₂-VASc скор. Продължително проследяване и мониториране на пациента (за предпочитане с подкрепата на дистанционен монитор) с цел откриване на прогресия към клинично AF, мониториране на AHRE/AF със субклинична тежест (особено преход към ≥ 24 часа) и откриване на промени в подлежащите клинични състояния. 	I	B
Препоръки за интегриран подход при AF		
<p>За да се оптимизира споделено вземане на решение върху конкретни разглеждани опции за лечение на AF, се препоръчва лекарите да:</p> <ul style="list-style-type: none"> Информират пациента за предимства/ограничения и ползи/рискове, свързани с разглежданата(ите) възможност(и) за лечение; Обсъдят потенциалното бреме на лечението с пациента и да включат усещането на пациента за лечебно обременяване при вземането на решение. 	I	C
<p>Препоръчва се рутинно събиране на PROs за измерване на лечебния успех и подобряване на грижата за пациента.</p>	I	C
Препоръки за превенция на тромбо-емболичните събития при AF		
<p>За профилактика на инсулт при пациенти с AF, които отговарят на условията за OAC, NOACs се препоръчват за предпочитане пред VKAs (с изключение на пациенти с механични сърдечни клапи или умерена до тежка митрална стеноза).</p>	I	A
<p>За оценка на риска от инсулт се препоръчва подход базиран на рискови фактори, като се използва оценка на клиничния рисков скор за инсулт CHA₂DS₂-VASc, за първоначално идентифициране на пациентите с „нисък риск от инсулт“ (CHA₂DS₂-VASc скор = 0 при мъжете или 1 при жените), на които не трябва да се предлага антитромботична терапия.</p>	I	A
<p>OAC се препоръчва за инсултна превенция при пациенти с AF с CHA₂DS₂-VASc скор ≥ 2 при мъже или ≥ 3 при жени.</p>	I	A
<p>За оценка на хеморагичния риск се препоръчва официална структурирана оценка на риска на базата на рисков хеморагичен скор, за да помогне да се идентифицират немодифицируемите и да се обърне внимание на модифицируемите фактори на хеморагичния риск при всички пациенти с AF и да се идентифицират пациенти с потенциално висок хеморагичен риск, които трябва да бъдат планирани за ранен и по-чест клиничен преглед и проследяване.</p>	I	B
<p>Препоръчва се преоценка на риска от инсулт и кървене на периодични интервали, за да се информират решенията за лечение (напр. започване на OAC при пациенти, които вече не са с нисък риск от инсулт) и да се обърне внимание на потенциално модифицируеми рискови фактори за хеморагия.</p>	I	B
<p>Ако се използва VKA, препоръката е за INR от 2,0 - 3,0, с индивидуален TTR $\geq 70\%$.</p>	I	B
<p>При пациенти на VKA с ниско време в терапевтичния диапазон на INR (напр. TTR <70%), препоръчителни опции са за преминаване към NOAC, но осигуряване на добро придържане и постоянство с терапията</p>	I	B
<p>Само антитромбоцитна терапия (монотерапия или аспирин в комбинация с клопидогрел) не се препоръчва за профилактика на инсулт при AF.</p>	III	A
<p>Изчисленият хеморагичен риск, при липса на абсолютни противопоказания за OAC, не трябва сам по себе си да ръководи лечебните решения за използване на OAC за профилактика на инсулт.</p>	III	A
<p>Клиничният модел на AF (т.е. първоначално открито, пароксизмално, персистиращо, дълготрайно персистиращо, перманентно) не трябва да обуславя индикацията за тромбо-профилактика.</p>	III	B
Препоръки за подход към риска от инсулт около кардиоверсия		
<p>При пациенти с AF, подложени на кардиоверсия, NOACs се препоръчват с поне подобната ефикасност и безопасност на варфарин.</p>	I	A
<p>За кардиоверсия на AF/AFL се препоръчва ефективна антикоагулация за минимум 3 седмици преди кардиоверсия.</p>	I	B

Продължава

Продължение

Препоръчва се TOE за изключване на сърдечен тромб, като алтернатива на 3-седмичната предпроцедурна антикоагулация, когато се планира ранна кардиоверсия.	I	B
При пациенти с риск от инсулт се препоръчва ОАС терапията да продължи дълго след кардиоверсия, в съответствие с препоръките за дългосрочна антикоагулация, независимо от метода за кардиоверсия, очевидното поддържане на синусов ритъм или характеризирането на AF като „първи диагностициран епизод“.	I	B
Когато при TOE се установи тромб, ефективна антикоагулация се препоръчва за най-малко 3 седмици преди кардиоверсията на AF.	I	B
Препоръчва се важноста на придържането и постоянството към лечението с NOAC, както преди така и след кардиоверсия, да бъдат силно подчертани на пациентите.	I	C
Препоръки за поведение към риска от инсулт около катетърна аблация		
При пациенти с AF с рискови фактори за инсулт, които не приемат ОАС преди аблация, се препоръчва предпроцедурният подход към риска от инсулт да включва започване на антикоагулация и за предпочитане терапевтична ОАС за поне 3 седмици преди аблация.	I	C
При пациенти, подложени на катетърна аблация при AF, които са били терапевтично антикоагулирани с варфарин, дабигатран, ривароксабан, аписксабан или едоксабан, се препоръчва извършване на процедурата за аблация без прекъсване на ОАС.	I	A
След катетърна аблация на AF се препоръчва следното: • Системната антикоагулация с варфарин или NOAC продължава най-малко 2 месеца след аблация и • Дългосрочното продължаване на системната антикоагулация повече от 2 месеца след аблация се основава на профила на риска от инсулт на пациента, а не на очевидния успех или неуспех на аблационната процедура.	I	C
Препоръки за следоперативна антикоагулация след операция на AF		
Дългосрочната ОАС терапия се препоръчва при пациенти след операция за AF и затваряне на левопредсърдното ухо, на базата на тромбоемболичния риск на пациента, оценен с CHA ₂ DS ₂ -VASc скор.	I	C
Препоръки при пациенти с AF и ACS, PCI, или CCS		
При пациенти с AF, подходящи за NOACs, се препоръчва да се използва NOAC, с предпочитане пред VKA в комбинация с анти-тромбоцитна терапия.	I	A
При пациенти с AF с ACS, подложени на неусложнена PCI, се препоръчва ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с ОАС и инхибитор на P2Y12 (за предпочитане клопидогрел) за до 12 месеца, ако рискът от стент тромбоза е нисък или ако опасенията относно хеморагичния риск преобладават над опасенията относно риска от тромбоза на стента, независимо от вида на използвания стент.	I	B
След неусложнена PCI, ранно спиране (≤1 седмица) на аспирин и продължаване на двойна терапия с ОАС за до 6 месеца и клопидогрел се препоръчва, ако рискът от тромбоза на стента е нисък или ако опасенията от хеморагичния риск преобладават над притесненията относно риск от тромбоза на стента, независимо от вида на използвания стент.	I	B
Препоръки за вторична превенция на инсулт при пациенти с AF след остър исхемичен инсулт		
При пациенти с AF с исхемичен инсулт или TIA се препоръчва използване на ОАС за дългосрочна вторична профилактика на инсулт, ако няма строги противопоказания за използване на ОАС, с предпочитане за NOACs пред VKA при пациенти, избираеми за NOAC.	I	A
При пациенти с AF, представящи се с остър исхемичен инсулт, не се препоръчва много ранна антикоагулация (<48 часа) с използване на UFH, LMWH или VKA	III	B
Препоръки за пациенти с клапни сърдечни заболявания и AF		
NOACs са противопоказани при пациенти с механична клапна протеза.	III	B
Употребата на NOACs не се препоръчва при пациенти с ПМ и умерена до тежка митрална стеноза.	III	C
Препоръки за поведение при AF по време на бременност		
Терапевтична антикоагулация с хепарин или VKA се препоръчва при пациентки с AF, според стадия на бременността.	I	C
Препоръки за подход при активно кървене на фона на ОАС		
При пациент с AF с тежко активно кървене се препоръчва: • Да бъде спряна ОАС до идентификация на причината за хеморагията и спиране на активното кървене; и • Своевременно извършване на специфични диагностични и лечебни интервенции за идентифициране и овладяване на причината(ите) и източника(ците) на кървене.	I	C
Препоръки за контрол на камерната честота при пациенти с AF		
Бета-блокери, дилтиазем или верапамил се препоръчват като лекарства от първи избор за контрол на сърдечната честота при пациенти с AF с LVEF ≥40%.	I	B
Препоръчват се бета-блокери и/или дигоксин за контрол на сърдечната честота при пациенти с AF с LVEF <40%.	I	B

Продължава

Продължение

Препоръки за поведение при AF по време на бременност		
Селективни бета-блокери се препоръчват за контрол на честотата при AF.	I	C
Препоръки за ритъмен контрол		
Терапия за контрол на ритъма се препоръчва за подобряване на симптомите и QoL при симптоматични пациенти с AF.	I	A
Препоръки за кардиоверсия		
За фармакологична кардиоверсия на наскоро настъпило AF, се препоръчва i.v. вернакалант (с изключение на пациенти с скорошен ACS или тежка HF) или флекаинид, или пропafenон (с изключение на пациенти с тежко структурно сърдечно заболяване).	I	A
Интравенозният амиодарон се препоръчва за кардиоверсия на AF при пациенти със HF или структурно сърдечно заболяване, ако забавената кардиоверсия съответства на клиничната ситуация.	I	A
Кардиоверсията на AF (електрическа или фармакологична) се препоръчва при симптоматични пациенти с персистиращо AF, като част от терапията за контрол на ритъма.	I	B
Фармакологичната кардиоверсия на AF е показана само при хемодинамично стабилен пациент, след като се вземе предвид тромбоемболичния риск.	I	B
Спешна електрична кардиоверсия се препоръчва при пациенти с AF с остра или влошаваща се хемодинамична нестабилност.	I	B
За пациенти със синдром на болния синус, нарушения на атриовентрикуларната проводимост или удължен QTc (>500 ms) не трябва да се прави опит за фармакологична кардиоверсия, освен ако не са взети предвид рисковете от проаритмия и брадикардия.	III	C
Препоръки за поведение при AF по време на бременност		
Препоръчва се незабавна електрическа кардиоверсия в случай на хемодинамична нестабилност или преексцитирано AF	I	C
Препоръки за ритъмен контрол/катетърна аблация на AF		
За вземане на решение за катетърна аблация на AF се препоръчва да се вземат предвид процедурните рискове и основните рискови фактори за рецидив на AF след процедурата и да се обсъдят с пациента.	I	B
AF катетърна аблация след неуспех на лекарствената терапия		
AF катетърна аблация за PVI се препоръчва за контрол на ритъма след неуспех или непоносимост към клас I или III AAD, за подобряване на симптомите на рецидивите на AF при пациенти с:	I	
• Пароксизмално AF, или		A
• Персистиращо AF без големи рискови фактори за рецидив на AF, или		A
• Персистиращо AF с големи рискови фактори за рецидив на AF.		B
Първа линия терапия		
AF катетърна аблация се препоръчва за реверсия на LV дисфункция при пациенти с AF, когато тахикардноиндуцираната кардиомиопатия е много вероятна, независимо от техния симптоматичен статус.	I	B
Техники и технологии		
Препоръчва се пълна електрическа изолация на белодробните вени по време на всички процедури за катетърна аблация на AF.	I	A
Промени в начина на живот и други стратегии за подобряване на клиничния изход при аблации		
Загубата на тегло се препоръчва при затлъстели пациенти с AF, особено при тези, които се оценяват, за да бъдат подложени на аблация на AF.	I	B
Като част от стратегията за контрол на ритъма се препоръчва стриктен контрол на рисковите фактори и избягване на тригери.	I	B
Препоръки за дългосрочни антиаритмични лекарства		
Флекаинид или пропafenон се препоръчва за дългосрочен контрол на ритъма при пациенти с AF с нормална LV функция и без структурно сърдечно заболяване, включително значителна LVH и миокардна исхемия.	I	A
Дронедарон се препоръчва за дългосрочен контрол на ритъма при пациенти с AF с:	I	A
• Нормална или леко нарушена (но стабилна) функция на LV, или		
• HFrEF, исхемия или VHD.		
Амиодарон се препоръчва за дългосрочен контрол на ритъма при всички пациенти с AF, включително тези с HFrEF. Въпреки това, поради неговата екстракардиална токсичност, първо трябва да се вземат предвид всички други AADs, когато е възможно.	I	A
При пациенти с AF, лекувани със соталол, се препоръчва внимателно проследяване на QT интервала, серумните нива на калий, CrCl и други рискови фактори за проаритмия.	I	B
Терапията с AAD не се препоръчва при пациенти с постоянно AF с контрол на честотата и при пациенти с напреднали нарушения на проводимостта, освен ако не е осигурено анти-брадикардно пейсиране.	III	C

Продължава

Продължение

Препоръки за интервенции в начина на живот и подход към рискови фактори и съпътстващи заболявания при пациенти с AF		
Идентифициране и подхождане към рискови фактори и съпътстващи заболявания се препоръчва като неразделна част от лечението при пациенти с AF.	I	B
Препоръчва се промяна на нездравословния начин на живот и целенасочена терапия на интеркурентни състояния, за да се намали тежестта на AF и тежестта на симптомите.	I	B
При пациенти с хипертония се препоръчва възможен скрининг за AF.	I	B
Препоръчва се внимание за добър контрол на BP при пациенти с AF с хипертония, за да се намалят рецидивите на AF и риск от инсулт и кървене.	I	B
Препоръки за спортна активност при пациенти с AF		
Препоръчително е професионалните спортисти да бъдат съветвани, че продължителното интензивно спортно участие може да зачести AF, докато умерената физическа активност се препоръчва за превенция на AF.	I	B
Препоръки за следоперативно AF		
Периоперативна терапия с амиодарон или бета-блокери се препоръчва за профилактика на следоперативно AF след сърдечна хирургия.	I	A
Бета-блокери не трябва да се използват рутинно за профилактика на следоперативно AF при пациенти, подложени на несърдечна операция.	III	B
Препоръки, отнасящи се за свързани с пола разлики в AF		
Препоръчва се на жените и мъжете с AF да се предлагат еднакви диагностична оценка и терапии за превенция на инсулт и други усложнения, свързани с AF.	I	A

AAД = антиаритмично лекарство; АСS = остър коронарен синдром; AF = предсърдно мъждене; AFL = предсърдно трептене; AHRE = предсърдни високо-честотни епизоди; BP = кръвно налягане; ССS = хроничен коронарен синдром; CHA₂DS₂-VASc = Застойна сърдечна недостатъчност, Хипертония, Възраст ≥75 години, Захарен диабет, Инсулт, Съдова болест, Възраст 65–74 години, Полова категория (женска); CIED = сърдечно имплантируемо електронно устройство; CrCl = креатининов клирънс; ECG = електрокардиограма; HF = сърдечна недостатъчност; HFpEF = сърдечна недостатъчност със запазена изтласкваща фракция; HFrEF = сърдечна недостатъчност с намалена изтласкваща фракция; i.v. = интравенозен/а/о/и; INR = международно нормализирано отношение; LMWH = хепарин с ниско молекулно тегло; LV = левокамерен/а/о/и; LVEF = левокамерна изтласкваща фракция; LVH = левокамерна хипертрофия; NOAC = не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант; OAC = перорален антикоагулант; PCI = перкутанна коронарна интервенция; PRO = клиничен изход съобщен от пациента; PVI = пулмонална венозна изолация; QoL = качество на живота; TIA = транзиторна исхемична атака; TOE = трансезофагеална ехокардиография; TTR = време в терапевтичен диапазон; UFH = нефракциониран хепарин; VHD = Клапна сърдечна болест; VKA = витамин К антагонист.

^a Клас на препоръките.

^b Ниво на доказателственост.

21. Допълнителни данни

Допълнителни Данни с добавени Допълнителни Фигури, Таблици и текст, допълващи пълния текст, са достъпни на уебсайта на *European Heart Journal* и чрез уебсайта на ESC на адрес www.escardio.org/guidelines.

22. Приложение

Автор/Присъединен член на целевата група: Nikolaos Dargès, Department of Electrophysiology, Heart Center Leipzig at the University of Leipzig, Leipzig, Germany; **Elena Arbelo**, Arrhythmia Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; **Jeroen J. Bax**, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Carina Blomström-Lundqvist**, Department of Medical Science and Cardiology, Medicine, Uppsala, Sweden; **Giuseppe Boriani**, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italy; **Manuel Castella**,¹ Cardiovascular Surgery, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; **Gheorghe-Andrei Dan**, Cardiology Department, Internal Medicine Clinic, 'Carol Davila' University of Medicine, Colentina University Hospital, Bucharest, Romania; **Polychronis E. Dilaveris** 1st University Department

of Cardiology, National & Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Attica, Greece; **Laurent Fauchier**, Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau and University of Tours, Tours, France; **Gerasimos Filippatos**, Department of Cardiology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; **Jonathan M. Kalman**, Department of Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; **Mark La Meir**,¹ Cardiac surgery, UZ Brussel, Brussels, Belgium; **Deirdre A. Lane**, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; **Jean-Pierre Lebeau**, Department of General Practice, University of Tours, Tours, France; **Maddalena Lettino**, Cardiovascular, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, Monza, Italy; **Gregory Y. H. Lip**, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; **Fausto J. Pinto**, Cardiology, CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal; **G. Neil Thomas**, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; **Marco Valgimigli**, Cardiocentro Ticino, Lugano, Switzerland; **Isabelle C. Van Gelder**, Department of Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; **Bart P. Van Putte**,¹ Cardiothoracic Surgery, St

Antonius Hospital, Nieuwegein, Netherlands; **Caroline L. Watkins**, Faculty of Health and Wellbeing, University of Central Lancashire, Preston, United Kingdom.

ESC Комитет за практически препоръки (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Jung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Béla Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

ESC Национални кардиологични дружества участвали активно в процеса на ревизиране на 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation.

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Tahar Delassi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak S. Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Tchavdar Shalганov; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Panayiotis Avraamides; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Josef Kautzner; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Christian Gerdes; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmad Abd Alaziz; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Priit Kampus; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pekka Raatikainen; **France:** French Society of Cardiology, Serge Boveda; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Giorgi Papiashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Lars Eckardt; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Vassilios P. Vassilikos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Csanádi; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, David O. Arnar; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Joseph Galvin; **Israel:** Israel Heart Society, Alon Barsheshet; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Pasquale Caldarola; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Mario Njeim; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Aras Puodziukynas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Groben; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark A. Sammut; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Abdelhamid Moustaghfir; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Natasja de Groot; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Lidija Poposka; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Ole-Gunnar Anfinssen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Przemyslaw P. Mitkowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Diogo Magalhães Cavaco; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Calin Siliste; **Russian Federation:** Russian Society

of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dejan Kojic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Arribas; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Tord Juhlin; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Christian Sticherling; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Ilyas Atar; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Oleg Sychov; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Matthew G. D. Bates; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nodir U. Zakirov.

22. Източници

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot N, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/ EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;**20**:157-208.
2. I Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanke T. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation* 2012;**126**:806-814.
3. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, Kudaiberdieva G, Lip GYH, Mahajan R, Potpara T, Ramirez JD, Vos MA, Marin F, ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;**20**:895-896.
4. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:701-714.
5. Perino AC, Fan J, Askari M, Heidenreich PA, Keung E, Raitt MH, Piccini JP, Ziegler PD, Turakhia MP. Practice variation in anticoagulation prescription and outcomes after device-detected atrial fibrillation. *Circulation* 2019;**139**:2502-2512.
6. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e006274.
7. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, Chlouverakis G, Diener HC, Kirchhof P. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace* 2017;**19**:169-179.
8. Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Jr., Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;**24**:424-429.
9. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, Armaganjian L, Divakaramenon S, Mairesse GH, Brandes A, Crystal E, Costantini O, Sandhu RK, Parkash R, Connolly SJ, Hohnloser SH, Healey JS; ASSERT Steering Committee and Investigators. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012;**9**:1241-1246.
10. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM,

- Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics -2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;**139**:e56-e528.
11. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;**129**:837-847.
 12. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol* 2013;**112**:1142-1147.
 13. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;**34**:2746-2751.
 14. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation* 2013;**128**:2470-2477.
 15. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;**120**:1501-1517.
 16. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;**158**:111-117.
 17. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest* 2018;**153**:453-466.
 18. Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest* 2015;**147**:109-119.
 19. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:321-332.
 20. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e006350.
 21. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making -a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;**17**:1169-1196.
 22. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* 2018;**32**:501-511.
 23. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015;**148**:945-952.
 24. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVENT study. *Europace* 2017;**19**:226-232.
 25. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2018;**20**:137.
 26. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;**19**:891-911.
 27. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol and incident atrial fibrillation -a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**246**:46-52.
 28. Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, Smuts CM, Schutte AE, Leitzmann MF. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;**25**:857-866.
 29. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2006;**27**:949-953.
 30. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;**110**:10421046.
 31. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarcCaRE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;**136**:1588-1597.
 32. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018;**361**:k1453.
 33. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;**117**:837-850.
 34. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009884.
 35. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;**11**:1156-1159.
 36. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One* 2014;**9**:e109662.
 37. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;**123**:2946-2953.
 38. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaelsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013;**34**:3624-3631.
 39. Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;**29**:725-732.
 40. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017;**32**:181-192.
 41. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, Sarnak MJ, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Young B, Heckbert SR. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:1386-1398.
 42. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, den Elzen WPJ, Peeters RP, Luben R, Volzke H, Dorr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N, Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017;**136**:2100-2116.
 43. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;**271**:840-844.
 44. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Cutler MJ, Jacobs V, Mallerder C, Muhlestein JB, Osborn JS, Weiss JP, Day JD. Long-term natural

- history of adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:1465-1471.
45. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:863-870.
 46. Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, Pan W, Polak JF, Witteman JC, Kronmal RA, Folsom AR, Nazarian S, Stricker BH, Heckbert SR, Alonso A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**.
 47. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol* 2014;**30**:448-454.
 48. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasani RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;**301**:2571-2577.
 49. Conen D, Chiuvè SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr* 2010;**92**:509-514.
 50. Desai R, Patel U, Singh S, Bhava R, Fong HK, Nunna P, Zalavadia D, Dave H, Savani S, Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2019;**281**:49-55.
 51. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;**109**:1267-1271.
 52. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasani RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;**291**:2851-2855.
 53. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;**74**:236-241.
 54. Giacomantonio NB, Bredin SS, Foulds HJ, Warburton DE. A systematic review of the health benefits of exercise rehabilitation in persons living with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2013;**29**:483-491.
 55. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leuterer A, Lobbann T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;**14**:8-27.
 56. Ko D, Benson MD, Ngo D, Yang Q, Larson MG, Wang TJ, Trinquart L, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Vasani RS, Gerszten RE, Benjamin EJ, Lin H. Proteomic profiling and risk of new-onset atrial fibrillation: Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e010976.
 57. Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;**177**:467-476.
 58. Lip GYH, Collet JP, de Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: executive summary of a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, Endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Thromb Haemost* 2017;**117**:2215-2236.
 59. Loomba RS, Buelow MW, Aggarwal S, Arora RR, Kovach J, Ginde S. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what are risk factors for specific arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;**40**:353-361.
 60. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalon ML, Vasani RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2010;**304**:2263-2269.
 61. May AM, Blackwell T, Stone PH, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD, Redline S, Mehra R, Sleep MrOS (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study Group. Central sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older men. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;**193**:783-791.
 62. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - double trouble. *Adv Med Sci* 2018;**63**:30-35.
 63. Monrad M, Sajadieh A, Christensen JS, Kettel M, Raaschou-Nielsen O, Tjonneland A, Overvad K, Loft S, Sorensen M. Long-term exposure to traffic-related air pollution and risk of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Environ Health Perspect* 2017;**125**:422-427.
 64. O'Neal WT, Efrid JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR, Nazarian S, Soliman EZ. Coronary artery calcium progression and atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:pii: e003786.
 65. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation* 2015;**131**:1827-1834.
 66. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasani RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation* 2016;**133**:484-492.
 67. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ, Levy D. 50-Year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;**386**:154-162.
 68. Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, Pandey S, Levy D, Vasani RS, Quatromoni PA, Junyent M, Ordovas JM, Benjamin EJ. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2011;**93**:261-266.
 69. Svensson T, Kitlinski M, Engstrom G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep* 2017;**7**:42613.
 70. Tung P, Levitzky YS, Wang R, Weng J, Quan SF, Gottlieb DJ, Rueschman M, Punjabi NM, Mehra R, Bertisch S, Benjamin EJ, Redline S. Obstructive and central sleep apnea and the risk of incident atrial fibrillation in a community cohort of men and women. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:pii.
 71. Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, Curtis LH, Benjamin EJ. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *Am Heart J* 2013;**165**:949-955.e3.
 72. Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. High familial risk of atrial fibrillation/flutter in multiplex families: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc* 2012;**2**:e003384.
 73. Lip GYH, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Evaluation of the C2HEST risk score as a possible opportunistic screening tool for incident atrial fibrillation in a healthy population (from a nationwide Danish cohort study). *Am J Cardiol* 2020;**125**:48-54.
 74. Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and pre-morbid anticoagulation. *Stroke* 2018;STROKEAHA118022249.
 75. Akao M, Chun YH, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, Hasegawa K, Tsuji H, Furuke K; Fushimi AF Registry Investigators. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013;**61**:260-266.
 76. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;**5**:35-42.
 77. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;**34**:1061-1067.
 78. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology* 2013;**40**:227-239.

79. Bakhai A, Darius H, De Caterina R, Smart A, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Zamorano JL, Shah M, Bramlage P, Kirchhof P. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;**2**:299-305.
80. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;**98**:946-952.
81. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schlapfer J, Fischer A, Merkel T, Kuhne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005401.
82. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;**128**:509-518.e2.
83. Ceonodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: review of data from four European countries. *Stroke Res Treat* 2017;**2017**:8593207.
84. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chen TJ, Chiang CE, Chen SA. Validation of a modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Stroke* 2016;**47**:2462-2469.
85. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, Tuan T-C, Chen T-J, Lip GY. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:635-642.
86. Dagues N, Chao T-F, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, Bunch TJ, Chen LY, Chen S-A, Darrieux F, de Paola A, Fauchier L, Goette A, Kalman J, Kalra L, Kim Y-H, Lane DA, Lip GYH, Lubitz SA, Maarquez MF, Potpara T, Pozzer DL, Ruskin JN, Savelieva I, Teo WS, Tse H-F, Verma A, Zhang S, Chung MK, Bautista-Vargas W-F, Chiang C-E, Cuesta A, Dan G-A, Frankel DS, Guo Y, Hatala R, Lee YS, Murakawa Y, Pellegrini CN, Pinho C, Milan DJ, Morin DP, Nadalin E, Ntaios G, Prabhu MA, Proietti M, Rivard L, Valentino M, Shantsila A. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Europace* 2018;**20**:1399-1421.
87. Esato M, Chun YH, An Y, Ogawa H, Wada H, Hasegawa K, Tsuji H, Abe M, Lip GYH, Akao M. Clinical impact of asymptomatic presentation status in patients with paroxysmal and sustained atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Chest* 2017;**152**:1266-1275.
88. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;**8**:393-402.
89. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;**161**:272-276.
90. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, Bergamasco L, Boffano C, Valentini MC, Cesarani F, Scaglione M. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1990-1997.
91. Garcia-Fernandez A, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, Lip GYH, Marin F. Applicability of the modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients. *Eur J Intern Med* 2017;**38**:e21-e22.
92. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial fibrillation symptoms and sex, race, and psychological distress: a literature review. *J Cardiovasc Nurs* 2018;**33**:137-143.
93. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2508-2521.
94. Graves KG, May HT, Jacobs V, Bair TL, Stevens SM, Woller SC, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Mallender C, Osborn JS, Peter Weiss J, Jared Bunch T. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS2 and CHA2DS2VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *Am Heart J* 2017;**188**:93-98.
95. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3958-3960.
96. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin* 2016;**34**:279-285.
97. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;**158**:338-46.
98. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;**4**:313-320.
99. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T, ATRIUM Study Group. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;**37**:277-284.
100. Kochhauser S, Joza J, Essebag V, Proietti R, Koehler J, Tsang B, Wulffhart Z, Pantano A, Khaykin Y, Ziegler PD, Verma A. The impact of duration of atrial fibrillation recurrences on measures of health-related quality of life and symptoms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;**39**:166-72.
101. Konig S, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Seyfarth M, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Andrie R, Wetzel U, Neuser H, Wunderlich C, Kuhlen R, Tijssen JGP, Hindricks G, Bollmann A. In-hospital mortality of patients with atrial arrhythmias: insights from the German-wide Helios hospital network of 161 502 patients and 34 025 arrhythmia-related procedures. *Eur Heart J* 2018;**39**:3947-3957.
102. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2217-2228.
103. Kupper N, van den Broek K, Haagh E, van der Voort P, Widdershoven J, Denollet J. Type D personality affects health-related quality of life in patients with lone atrial fibrillation by increasing symptoms related to sympathetic activation. *J Psychosom Res* 2018;**115**:44-52.
104. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;**76**:914-922.
105. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekiéffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;**99**:3028-3035.
106. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;**27**:1760-1764.
107. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Popescu MI, Tica O, Hellum CF, Mortensen B, Tavazzi L, Maggioni AP. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;**17**:24-31.
108. McCabe PJ, Rhudy LM, DeVon HA. Patients' experiences from symptom onset to initial treatment for atrial fibrillation. *J Clin Nurs* 2015;**24**:786-796.
109. McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs* 2011;**26**:336-344.
110. Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schoepfer H, Briel M, Osswald S, Conen D. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019;**35**:1332-1343.
111. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;**26**:2422-2434.
112. Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA2DS2-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;**3**:37-41.
113. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;**89**:224-227.
114. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;**388**:829-840.
115. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin* 2016;**34**:255-268.
116. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD,

- Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e002197.
117. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol* 2013;**168**:4744-4749.
 118. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT AF Investigators. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016;**182**:135-143.
 119. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state-of-the-art and future research opportunities. *Circulation* 2012;**125**:2933-2943.
 120. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Van Gelder IC; RACE Investigators. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm* 2014;**11**:939-945.
 121. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2017;**33**:1556-1564.
 122. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Horton R, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Reddy YM, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a metaanalysis. *Heart Rhythm* 2012;**9**:1761-1768.
 123. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, Lubos E, Ojeda FM, Zeller T, Munzel T, Blankenberg S, Beutel ME. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One* 2013;**8**:e79109.
 124. Schnabel RB, Pecun L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzyayeva N, Blankenberg S, Darius H, Kotecha D, Caterina R, Kirchhof P. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart* 2017;**103**:1024-1030.
 125. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ J* 2012;**76**:1020-1023.
 126. Serpytis R, Navickaitė A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, Petrulioniene Z, Laucevicus A, Serpytis P. Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness. *Am J Med* 2018;**131**:703.e1-703e5.
 127. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1418-1424.
 128. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO; RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;**98**:195-201.
 129. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;**167**:735-742.e2.
 130. 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.
 131. Streu M, Ratcliffe SJ, Ball J, Stewart S, Riegel B. Symptom clusters in adults with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Nurs* 2017;**32**:296-303.
 132. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007;**132**:1259-1264.
 133. Ugowe FE, Jackson LRn. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;**5**:6-7.
 134. Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings AM, Van den Berg MP, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Rienstra M; RACE II investigators. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study. *Europace* 2014;**16**:1417-1425.
 135. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Psychological distress and suicidal ideation in patients with atrial fibrillation: prevalence and response to management strategy. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e005502.
 136. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: psychological function outweighs clinical predictors. *Int J Cardiol* 2019;**279**:84-89.
 137. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;**290**:1049-1056.
 138. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res* 2015;**105**:238-247.
 139. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: a systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015;**191**:172-177.
 140. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, Bainey KR, Potluri R. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol* 2018;**252**:117-121.
 141. Sepehri Shamloo A, Dagres N, Mussigbrodt A, Stauber A, Kircher S, Richter S, Dinov B, Bertagnonelli L, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ* 2020;**29**:69-85.
 142. Conen D, Rodondi N, Muller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, Auricchio A, Hayoz D, Kobza R, Shah D, Novak J, Schlapfer J, Di Valentino M, Aeschbacher S, Blum S, Meyre P, Sticherling C, Bonati LH, Ehret G, Moutzouri E, Fischer U, Monsch AU, Stippich C, Wuerfel J, Sinnecker T, Coslovsky M, Schwenkglens M, Kuhne M, Osswald S, Swiss AFSI. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:989-999.
 143. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893-2962.
 144. Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, Valzania C, Gardini B, Cimaglia P, Martignani C, Biffi M. AF burden is important – fact or fiction? *Int J Clin Pract* 2014;**68**:444-452.
 145. Boriani G, Pettorelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascul Pharmacol* 2016;**83**:26-35.
 146. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2840-2848.
 147. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:1715-1723.
 148. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B, ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;**19**:1757-1758.
 149. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019;**140**:e125-e151.
 150. NHFA CSANZ Atrial Fibrillation Guideline Working Group, Brieger D, Amerena J, Attia J, Bajorek B, Chan KH, Connell C, Freedman B, Ferguson C, Hall T, Haqqani H, Hendriks J, Hespce C, Hung J, Kalman JM, Sanders P, Worthington J, Yan TD, Zwar N. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ* 2018;**27**:1209-1266.

151. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidebuchel H, Hindricks G, Camm AJ. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2020; doi: 10.1055/s-0040-1716408.
152. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, Noseworthy PA, Perez MV, Turakhia MP, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, and Stroke Council. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;**137**:e623-e644.
153. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;**3**:1445-1452.
154. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, Potpara T, Dan GA, Kalarus Z, Diemberger I, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-AF Long-Term General Registry Investigators Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace* 2018;**20**:747-757.
155. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Peterson ED, Piccini JP, Fonarow GC; ORBIT-AF Investigators and Patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail* 2017;**5**:44-52.
156. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;**37**:1591-1602.
157. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, Ezekowitz J, Alings M, Yang H, Alexander JH, Flaker G, Hanna M, Granger CB. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:2464-2471.
158. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, Crompton AE, Murphy SA, Lanz H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**:e004267.
159. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:288-296.
160. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McNulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:183-187.
161. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Ogawa H, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GY, Akao M. Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* 2015;**46**:3354-3361.
162. Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, Lip GY, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008;**29**:915-922.
163. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, Harrison TN, Liu TI, Solomon MD. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:601-608.
164. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018;**41**:862-870.
165. Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P, Casas JP, Morillo CA. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**11**:CD012088.
166. Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2019;**21**:404-413.
167. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol* 2017;**106**:813-823.
168. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;**366**:120-129.
169. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, Lip GYH. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest* 2012;**141**:339-347.
170. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/ HRS/ APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;**18**:1455-1490.
171. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, Conroy JM, Al-Khatib SM, Hess PL, Kirchhof P, De Bono J, Lip GY, Banerjee A, Ruskin J, Blendea D, Camm AJ. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* 2014;**35**:1448-1456.
172. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VWY, Levin LA, Lip GYH, Lobban T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Puererfellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Siu CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Svennberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Yan BP, SCREEN Collaborators AF-. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;**135**:1851-1867.
173. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, Banerjee A, Gorenek B, Brachmann J, Varma N, Glotz de Lima G, Kalman J, Claes N, Lobban T, Lane D, Lip GYH, Boriani G, ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace* 2017;**19**:1589-1623.
174. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, Green MS, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Kerr CR. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;**14**:801-807.
175. Vidal-Perez R, Otero-Ravina F, Lado-Lopez M, Turrado-Turrado V, Rodriguez-Moldes E, Gomez-Vazquez JL, de Frutos-de Marcos C, de Blas-Abad P, Besada-Gesto R, Gonzalez-Juanatey JR; BARBANZA Investigators. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza) study. *Int J Cardiol* 2013;**168**:2146-2152.
176. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijckant AC, Allesie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:725-731.
177. Hobbelt AH, Spronk HM, Crijns H, Ten Cate H, Rienstra M, Van Gelder IC. Prethrombotic state in young very low-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1990-1992.
178. Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, Almeida AL, Choi EY, Wu C, Alonso A, Heckbert SR, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac magnetic resonance-measured left atrial volume and function and incident atrial fibrillation: results from MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:e004299.
179. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halvatska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;**129**:2094-2099.
180. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:756-765.

181. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2239-2251.
182. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;**388**:806-817.
183. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost* 2014;**112**:276-286.
184. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;**65**:281-393.
185. Welton NJ, McAleenan A, Thom HH, Davies P, Hollingworth W, Higgins JP, Okoli G, Sterne JA, Feder G, Eaton D, Hingorani A, Fawcitt C, Lobban T, Bryden P, Richards A, Sofat R. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;**21**:1-236.
186. Steinhilb SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, Carter C, Baca-Motes K, Felicione E, Sarich T, Topol EJ. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;**320**:146-155.
187. Schnabel RB, Haessler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijs J, Doehner W, Engstrom G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Lochen ML, Mairesse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Sakis T, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Yan B. Searching for atrial fibrillation poststroke: a white paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2019;**140**:1834-1850.
188. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Chan SC, Chan LH, Lam KM, Lau HW, Ng CM, Tai LY, Yip KW, To OTL, Freedman B, Poh YC, Poh MZ. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**.
189. Orchard J, Lowres N, Freedman SB, Ladak L, Lee W, Zwar N, Peiris D, Kamaladasa Y, Li J, Neubeck L. Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electrocardiograph (IECG): a feasibility study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:13-20.
190. Lampert R. Screening for atrial fibrillation using smartphone-based technology and layperson volunteers: high-tech meets community participatory research for the best of both worlds. *Heart Rhythm* 2018;**15**:1312-1313.
191. Lahdenoja O, Hurnanen T, Iftikhar Z, Nieminen S, Knuutila T, Saraste A, Kiviniemi T, Vasankari T, Airaksinen J, Pankaala M, Koivisto T. Atrial fibrillation detection via accelerometer and gyroscope of a smartphone. *IEEE J Biomed Health Inform* 2018;**22**:108-118.
192. Freedman B. Screening for atrial fibrillation using a smartphone: is there an app for that? *J Am Heart Assoc* 2016;**5**.
193. Chan NY, Choy CC. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram. *Heart* 2017;**103**:24-31.
194. Chan PH, Wong CK, Poh YC, Pun L, Leung WW, Wong YF, Wong MM, Poh MZ, Chu DW, Siu CW. Diagnostic performance of a smartphone-based photoplethysmographic application for atrial fibrillation screening in a primary care setting. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**.
195. Brasier N, Raichle CJ, Dorr M, Becke A, Nothurfft V, Weber S, Bulacher F, Salomon L, Noah T, Birkemeyer R, Eckstein J. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace* 2019;**21**:41-47.
196. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Lee ES, Fan SM, Gladstone RA, Mikell C, Sohoni N, Hsieh J, Marcus GM. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:409-416.
197. Li KHC, White FA, Tipoe T, Liu T, Wong MC, Jesuthasan A, Baranchuk A, Tse G, Yan BP. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;**7**:e11606.
198. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:2381-2388.
199. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e006834.
200. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, Carter RE, Yao X, Rabinstein AA, Erickson BJ, Kapa S, Friedman PA. Artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019;**394**:861-867.
201. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, Rumsfeld JS, Russo AM, Hills MT, Granger CB, Mahaffey KW, Perez MV. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J* 2019;**207**:66-75.
202. Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, Yan L, Xing Y, Shi H, Li S, Liu Y, Liu F, Feng M, Chen Y, Lip GYH; MAFA II Investigators. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2365-2375.
203. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb* 2012;**42 Suppl** 18:5-22.
204. Wiesel J, Wiesel D, Suri R, Messineo FC. The use of a modified sphygmomanometer to detect atrial fibrillation in outpatients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;**27**:639-643.
205. Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *Am J Hypertens* 2009;**22**:848-852.
206. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens* 2009;**23**:654-658.
207. Willits I, Keltie K, Craig J, Sims A. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: aNICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;**12**:255-265.
208. Desteghe L, Raymaekers Z, Lutin M, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Vanduyhoven P, Dendale P, Heidbuchel H. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace* 2017;**19**:29-39.
209. Kaasenbrood F, Hollander M, Rutten FH, Gerhards LJ, Hoes AW, Tieleman RG. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination. *Europace* 2016;**18**:1514-1520.
210. Wiesel J, Abraham S, Messineo FC. Screening for asymptomatic atrial fibrillation while monitoring the blood pressure at home: trial of regular versus irregular pulse for prevention of stroke (TRIPPS 2.0). *Am J Cardiol* 2013;**111**:1598-1601.
211. Jacobs MS, Kaasenbrood F, Postma MJ, van Hulst M, Tieleman RG. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace* 2018;**20**:12-18.
212. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014;**111**:1167-1176.
213. William AD, Kanbour M, Callahan T, Bhargava M, Varma N, Rickard J, Saliba W, Wolski K, Hussein A, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Assessing the accuracy of an automated atrial fibrillation detection algorithm using smartphone technology: the iREAD Study. *Heart Rhythm* 2018;**15**:1561-1565.
214. Nemati S, Ghassemi MM, Ambai V, Isakadze N, Levantsevych O, Shah A, Clifford GD. Monitoring and detecting atrial fibrillation using wearable technology. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;**2016**:3394-3397.
215. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, Jeskowiak I, Lip G, Ponikowski P. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One* 2019;**14**:e0213198.
216. Orchard J, Lowres N, Neubeck L, Freedman B. Atrial fibrillation: is there enough evidence to recommend opportunistic or systematic screening? *Int J Epidemiol* 2018;**47**:1361.
217. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP Study. *Circulation* 2015;**131**:2176-2184.
218. Halcox JPI, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor MB. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017;**136**:1784-1794.

219. Turakhia MP, Shafrin J, Bogner K, Goldman DP, Mendys PM, Abdulsattar Y, Wiederkehr D, Trocio J. Economic burden of undiagnosed nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;**116**:733-739.
220. Fay MR, Fitzmaurice DA, Freedman B. Screening of older patients for atrial fibrillation in general practice: current evidence and its implications for future practice. *Eur J Gen Pract* 2017;**23**:246-253.
221. Boriani G, Valzania C, Biffi M, Diemberger I, Ziacchi M, Martignani C. Asymptomatic lone atrial fibrillation - how can we detect the arrhythmia? *Curr Pharm Des* 2015;**21**:659-666.
222. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;**9**:iii-iv, ix-x, 1-74.
223. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LA. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace* 2015;**17**:1023-1029.
224. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;**110**:213-222.
225. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013;**127**:930-937.
226. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;**35**:508-516.
227. Lowres N, Krass I, Neubeck L, Redfern J, McLachlan AJ, Bennett AA, Freedman SB. Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation. *Int J Clin Pharm* 2015;**37**:1111-1120.
228. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;**16**:965-972.
229. De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijts B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Brugemann J, Geelhoed B, Hillege HL, Tukkier R, Hemels ME, Tieleman RG, Rancho AV, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace* 2019;**21**:563-571.
230. Schnabel RB, Pecun L, Rzyayeva N, Lucerna M, Purmah Y, Ojeda FM, De Caterina R, Kirchhof P. Symptom burden of atrial fibrillation and its relation to interventions and outcome in Europe. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**.
231. Bjo.rkenheim A, Brandes A, Magnuson A, Chemnitz A, Svedberg L, Edvardsson N, Poc.i D. Assessment of atrial fibrillation - specific symptoms before and 2 years after atrial fibrillation ablation: do patients and physicians differ in their perception of symptom relief? *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017;**3**:1168-1176.
232. Sandhu RK, Smigorowsky M, Lockwood E, Savu A, Kaul P, McAlister FA. Impact of electrical cardioversion on quality of life for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2017;**33**:450-455.
233. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;**352**:1861-1872.
234. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol* 2015;**199**:121-125.
235. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;**118**:2498-2505.
236. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;**354**:934-941.
237. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;**35**:501-507.
238. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:22-28.
239. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:333-340.
240. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**:2634-2640.
241. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Bresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;**311**:692-700.
242. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;**367**:1587-1595.
243. Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2017;**185**:59-66.
244. Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Khaykin Y, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Verma A. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. *Can J Cardiol* 2013;**29**:1211-1217.
245. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkier R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC; RACE Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;**39**:2987-2996.
246. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lonnerholm S, Hoglund N, Mortsell D. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1059-1068.
247. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019.
248. Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, Matta M, Gallo C, Galata M, Caponi D, Di Donna P, Anselmino M. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of followup? *Europace* 2018;**20**:443-450.
249. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsen T, Sitges M, Grapsa J, Garbi M, Senior R, Gimelli A, Potpara TS, Van Gelder IC, Gorenek B, Mabo P, Lancellotti P, Kuck KH, Popescu BA, Hindricks G, Habib G, Cardim NM, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Nieman K, Boriani G, Cohen A. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;**17**:355-383.
250. Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, Marrouche N, Bax JJ. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: AF and stroke implications. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:3157-3172.
251. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burdon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;**119**:1758-1767.

252. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, Tacchini D, Geyer A, Curci V, Di Tommaso C, Lisi G, Maccherini M, Chiavarelli M, Massetti M, Tanganelli P, Mondillo S. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2013;**111**:595-601.
253. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**.
254. Murphy A, Banerjee A, Breithardt G, Camm AJ, Commerford P, Freedman B, Gonzalez-Hermosillo JA, Halperin JL, Lau CP, Perel P, Xavier D, Wood D, Jouven X, Morillo CA. The World Heart Federation roadmap for nonvalvular atrial fibrillation. *Glob Heart* 2017;**12**:273-284.
255. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlik L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;**41**:12-85.
256. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ* 1999;**319**:780-782.
257. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobban T, Mandrola J, McCabe PJ, Pedersen SS, Pisters R, Stewart S, Wood K, Potpara TS, Gorenek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Violi F, Hurwitz J. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2015;**17**:1747-1769.
258. Bergtun S, Oterhals K, Fridlund B. Patients' experiences 1-6 months after atrial fibrillation ablation: an holistic perspective. *J Adv Nurs* 2019;**75**:150-160.
259. Borg Xuereb C, Shaw RL, Lane DA. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: a multi-perspective IPA design. *Psychol Health* 2016;**31**:436-455.
260. Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A narrative systematic review. *Thromb Haemost* 2017;**117**:1007-1022.
261. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation* 2014;**129**:704-710.
262. Bajorek BV, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM, Krass I. Management of warfarin in atrial fibrillation: views of health professionals, older patients and their carers. *Med J Aust* 2007;**186**:175-180.
263. Hess EP, Knoedler MA, Shah ND, Kline JA, Breslin M, Branda ME, Pencille LJ, Asplin BR, Nestler DM, Sadosty AT, Stiell IG, Ting HH, Montori VM. The chest pain choice decision aid: a randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;**5**:251-259.
264. Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GYH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol* 2018;**41**:855-861.
265. Lindberg T, Sanmartin Berglund J, Elmstahl S, Bohman DM. Older individuals' need for knowledge and follow-up about their chronic atrial fibrillation, lifelong medical treatment and medical controls. *Scand J Caring Sci* 2017;**31**:1022-1030.
266. Palacio AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015;**9**:133-138.
267. Lane DA, Lip GY. Patient's values and preferences for stroke prevention in atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risk with oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2014;**111**:381-383.
268. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, McLeod S, Bhatnagar N, Guyatt GH. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;**141**:e15-e235.
269. Desteghe L, Engelhard L, Raymaekers Z, Kluts K, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Rendale P, Heidbuchel H. Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire. *Int J Cardiol* 2016;**223**:906-914.
270. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of atrial fibrillation and stroke: gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;**24**:1691-700.
271. Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2006;**110**:354-358.
272. McCabe PJ, Schad S, Hampton A, Holland DE. Knowledge and self-management behaviors of patients with recently detected atrial fibrillation. *Heart Lung* 2008;**37**:79-90.
273. Ihara M, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. *J Alzheimers Dis* 2018;**62**:61-72.
274. Lip GYH, Lane DA, Sarwar S. Streamlining primary and secondary care management pathways for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;**38**:2980-2982.
275. Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: the mAFa (mAF-App) II randomised trial. *Int J Clin Pract* 2019;**e13352**.
276. Franchi C, Antoniazzi S, Ardoino I, Proietti M, Marcucci M, Santalucia P, Monzani V, Mannucci PM, Nobili A, Collaborators S-A. Simulation-based education for physicians to increase oral anticoagulants in hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2019;**132**:e634-e647.
277. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Ciobanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tajer C, de Barros ESPGM, Roettig ML, Huo Y, Granger CB; IMPACT-AF Investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet* 2017;**390**:1737-1746.
278. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;**117**:209-218.
279. Paribelli E, Sacchi L, Budasu R, Napolitano C, Peleg M, Quaglini S. The role of nurses in e-health: the MobiGuide project experience. *Stud Health Technol Inform* 2016;**225**:153-157.
280. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile health technology for atrial fibrillation management integrating decision support, education, and patient involvement: mAF App trial. *Am J Med* 2017;**130**:1388-1396.e6.
281. Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, Hendriks J, Casadei B, Schotten U, Vardas P, Heidbuchel H, Dean V, Kirchhof P, European Society of Cardiology (ESC) Atrial Fibrillation Guidelines Taskforce, the CATCH ME consortium, and the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their health care providers. *Europace* 2018;**20**:225-233.
282. Lee J-A, Evangelista LS, Moore AA, Juth V, Guo Y, Gago-Masague S, Lem CG, Nguyen M, Khatibi P, Baje M, Amin AN. Feasibility study of a mobile health intervention for older adults on oral anticoagulation therapy. *Gerontol Geriatr Med* 2016;**2**. doi:10.1177/23337214166672970. Published 2016 Oct 7.
283. Stephan LS, Dytz Almeida E, Guimaraes RB, Ley AG, Mathias RG, Assis MV, Leiria TL. Processes and recommendations for creating mHealth apps for low-income populations. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;**5**:e41.
284. Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**4**:CD008600.
285. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, Biggs J, Drake E, Yetisir E, Hart RG. A patient decision aid regarding antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;**282**:737-743.
286. McAlister FA, Man-Son-Hing M, Straus SE, Ghali WA, Anderson D, Majumdar SR, Gibson P, Cox JL, Fradette M; Decision Aid in Atrial Fibrillation Investigators. Impact of a patient decision aid on care among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2005;**173**:496-501.
287. Thomson RG, Eccles MP, Steen IN, Greenaway J, Stobbart L, Murtagh MJ, May CR. A patient decision aid to support shared decision-making on anti-thrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: randomised controlled trial. *Qual Saf Health Care* 2007;**16**:216-223.
288. Eckman MH, Costea A, Attari M, Munjal J, Wise RE, Knochelmann C, Flaherty ML, Baker P, Ireton R, Harnett BM, Leonard AC, Steen D, Rose A, Kues J.

- Shared decision-making tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation - a feasibility study. *Am Heart J* 2018;**199**:13-21.
289. Eckman MH, Lip GY, Wise RE, Speer B, Sullivan M, Walker N, Kissela B, Flaherty ML, Kleindorfer D, Baker P, Ireton R, Hoskins D, Harnett BM, Aguilar C, Leonard AC, Arduser L, Steen D, Costea A, Kues J. Impact of an atrial fibrillation decision support tool on thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016;**176**:17-27.
290. Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). *PLoS Med* 2018;**15**:e1002528.
291. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros ESPGM, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic risk factors for stroke and outcomes in patients with atrial fibrillation anticoagulated with apixaban or warfarin. *Stroke* 2017;**48**:3266-3273.
292. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2692-2699.
293. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, Abhayaratna WP, Chan YK, Esterman A, Thompson DR, Scuffham PA, Carrington MJ. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;**385**:775-784.
294. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An integrated management approach to atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**.
295. Wijtliet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers NAHA, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkier R, Luermans JGLM, Van Asselt ADIT, Van Kuijk SMJ, Tijssen JG, Crijns HJGM; RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2020;**41**:634-641.
296. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P, Hendriks JML. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;**103**:1947-1953.
297. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;**6**:42.
298. Lip GYH, Lane DA, Potpara TS. Innovative strategies to improve adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;**39**:1404-1406.
299. Seligman WH, Das-Gupta Z, Jobi-Odeneye AO, Arbelo E, Banerjee A, Bollmann A, Caffrey-Armstrong B, Cehic DA, Corbalan R, Collins M, Dandamudi G, Dorairaj P, Fay M, Van Gelder IC, Goto S, Granger CB, Gyorgy B, Healey JS, Hendriks JM, Hills MT, Hobbs FDR, Huisman MV, Koplan KE, Lane DA, Lewis WR, Lobban T, Steinberg BA, McLeod CJ, Moseley S, Timmis A, Yutao G, Camm AJ. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group. *Eur Heart J* 2020;**41**:1132-1140.
300. Dobler CC, Harb N, Maguire CA, Armour CL, Coleman C, Murad MH. Treatment burden should be included in clinical practice guidelines. *BMJ* 2018;**363**:k4065.
301. Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, Ridgeway JL, Odell L, May CR, Montori VM. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. *Patient Relat Outcome Meas* 2012;**3**:39-49.
302. Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med* 2012;**10**:68.
303. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005;**20**:479-482.
304. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;**26**:331-342.
305. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;**166**:1836-1841.
306. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;**297**:177-186.
307. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ* 2009;**339**:b2803.
308. Wilcox AR, Dragnev MC, Darcey CJ, Siegel CA. A new tool to measure the burden of Crohn's disease and its treatment: do patient and physician perceptions match? *Inflamm Bowel Dis* 2010;**16**:645-650.
309. Bohlen K, Scoville E, Shippee ND, May CR, Montori VM. Overwhelmed patients: a videographic analysis of how patients with type 2 diabetes and clinicians articulate and address treatment burden during clinical encounters. *Diabetes Care* 2012;**35**:47-49.
310. Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Gilberg S, Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open* 2016;**6**:e010119.
311. Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N, Marinkovic M, Kovacevic V, Simic J, Kocijancic A, Vajagic L, Jotic A, Mujovic N, Stankovic G. Self-reported treatment burden in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace* 2020; doi:10.1093/europace/eaab210.
312. Tran VT, Harrington M, Montori VM, Barnes C, Wicks P, Ravaud P. Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform. *BMC Med* 2014;**12**:109.
313. Steinberg BA, Dorian P, Anstrom KJ, Hess R, Mark DB, Noseworthy PA, Spertus JA, Piccini JP. Patient-reported outcomes in atrial fibrillation research: results of a ClinicalTrials.gov analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:599-605.
314. Calvert M, Kyte D, Price G, Valderas JM, Hjollund NH. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society. *BMJ* 2019;**364**:k5267.
315. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier – the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017;**377**:1309-1312.
316. Van Der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, Black N, Westert GP, Schneider EC. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q* 2014;**92**:754-775.
317. Arbelo E, Aktas S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak H-N, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagues N. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Task Force for the development of quality indicators in Atrial Fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2020; doi:10.1093/europace/eaab253.
318. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:627-628.
319. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;**131**:1359-1366.e6.
320. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;**19**:1695-1703.
321. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;**94**:1261-1267.
322. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAF study. *Am J Med* 2019;**132**:856-861.
323. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, Xia Y, Liu T, Wu F, Liang Z, Liu F, Zhao Y, Li R, Li X, Zhang L, Guo J, Burnside G, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;**75**:1523-1534.

324. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012;**76**:2289-2304.
325. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol* 2015;**116**:1781-1788.
326. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;**158**:1316-1320.
327. Ntaios G, Lip GY, Lambrou D, Papavasileiou V, Manios E, Milionis H, Spengos K, Makaritsis K, Vemmos K. Leukoaraiosis and stroke recurrence risk in patients with and without atrial fibrillation. *Neurology* 2015;**84**:1213-1219.
328. Esteve-Pastor MA, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, Ramirez-Macias I, Lip GYH, Marin F. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal. *Thromb Haemost* 2019;**119**:1901-1919.
329. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem* 2017;**63**:152-164.
330. Yaghi S, Kamel H. Stratifying stroke risk in atrial fibrillation: beyond clinical risk scores. *Stroke* 2017;**48**:2665-2670.
331. Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, Rehal O, Sewart E, Zacharia E, Toutouzias K, Vlachopoulos C, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem* 2019;**26**:803-823.
332. Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dargès N, Hindricks G, Arya A. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol* 2020;**109**:957-966.
333. Decker JJ, Norby FL, Rooney MR, Soliman EZ, Lutsey PL, Pankow JS, Alonso A, Chen LY. Metabolic syndrome and risk of ischemic stroke in atrial fibrillation: ARIC Study. *Stroke* 2019;**50**:3045-3050.
334. Lip GY, Nieuwlaet 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.
335. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:295-301.
336. Jung H, Sung JH, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2409-2411.
337. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest* 2019;**155**:354-363.
338. Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1233-1245.
339. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Stroke* 2015;**46**:143-50.
340. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke* 2015;**46**:2168-74.
341. Lip GYH, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015;**147**:1103-1110.
342. Fangel MV, Nielsen PB, Larsen TB, Christensen B, Overvad TF, Lip GYH, Goldhaber SZ, Jensen MB. Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;**268**:137-142.
343. Chao TF, Liu CJ, Liao JN, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation* 2016;**133**:1540-1547.
344. Bronnum-Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest* 2015;**147**:1651-1658.
345. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation* 2015;**132**:517-525.
346. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation - a nation-wide database analysis. *Atherosclerosis* 2011;**217**:292-295.
347. Anandasundaram B, Lane DA, Apostolakis S, Lip GY. The impact of atherosclerotic vascular disease in predicting a stroke, thromboembolism and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2013;**11**:975-987.
348. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;**33**:1500-1510.
349. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost* 2018;**118**:2162-2170.
350. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:1622-1626.
351. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation. *Stroke* 2018;**49**:1872-1879.
352. Chao TF, Wang KL, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Liao JN, Chen TJ, Chiang CE, Lip GY, Chen SA. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study from Taiwan. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1339-1347.
353. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA₂DS₂-VASc? *Circulation* 2018;**137**:832-840.
354. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J* 2019;**40**:1294-1302.
355. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, Valdes M, Vicente V, Lip GYH, Marin F. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**: pii: JAHA.117.006490. doi: 10.1161/JAHA.117.006490.
356. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:3050-3065.
357. Wu VC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, Wang CL, Hsieh IC, Chu PH, Lin YS. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;**106**:534-540.
358. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindback J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2 DS2 - VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;**42**:1003-1009.
359. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;**344**:e3522.
360. Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke risk stratification: CHA2DS2-VA or CHA2DS2-VASc? *Heart Lung Circ* 2019;**28**:e14-e15.
361. Nielsen PB, Overvad TF. Female sex as a risk modifier for stroke risk in atrial fibrillation: using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for stroke risk stratification in atrial fibrillation: a note of caution. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710014. Epub ahead of print.
362. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, Basili S, Lip GYH, Nobili A, Roncaglioni MC. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol* 2018;**269**:182-191.
363. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;**36**:297-306.
364. Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM, Rouanet F, Sibon I. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep Med* 2017;**30**:251-254.
365. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, Fox KAA, Gao H, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Pieper K, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK, GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the

- GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;**13**:e0191592.
366. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;**126**:640.e9-17.
367. Lip GY, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;**37**:2294-2300.
368. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Oto A, Mantovani LG, Misselwitz F, Piccini JP, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open* 2017;**7**:e017157.
369. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, Hong K. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;**227**:436-442.
370. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000250.
371. Graves KG, May HT, Knowlton KU, Muhlestein JB, Jacobs V, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Bunch TJ. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2018;**5**:e000907.
372. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;**37**:1582-90.
373. Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindback J, Granger CB, Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
374. Oldgren J, Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L; RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation. *Circulation* 2016;**134**:1697-1707.
375. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019;**139**:760-771.
376. Rivera-Caravaca JM, Marin F, Vilchez JA, Galvez J, Esteve-Pastor MA, Vicente V, Lip GYH, Roldan V. Refining stroke and bleeding prediction in atrial fibrillation by adding consecutive biomarkers to clinical risk scores. *Stroke* 2019;**50**:1372-1379.
377. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GY. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *Thromb Haemost* 2017;**117**:1848-1858.
378. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, Lee EM, Park YM, Kim JH, Lip GYH, Lim HE. Identification of markers associated with development of stroke in 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012697.
379. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Age threshold for the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: insights into the optimal assessment of age and incident comorbidities. *Eur Heart J* 2019;**40**:1504-1514.
380. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;**6**:27410.
381. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanov F, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke* 2016;**47**:1831-1836.
382. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:122-132.
383. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2018;**118**:1296-1304.
384. Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2019;**170**:663-664.
385. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:319-326.
386. Weijs B, Dudink E, de Vos CB, Limantoro I, Tieleman RG, Pisters R, Cheriex EC, Luermans J, Crijns H. Idiopathic atrial fibrillation patients rapidly outgrow their low thromboembolic risk: a 10-year follow-up study. *Neth Heart J* 2019;**27**:487-497.
387. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost* 2019;**119**:1162-1170.
388. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;**118**:2171-2187.
389. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost* 2018;**118**:768-777.
390. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;**159**:677-685.
391. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;**151**:713-719.
392. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:395-401.
393. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;**36**:3258-3264.
394. Rohla M, Weiss TW, Pecan L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, Schilling R, Kotecha D, Lucerna M, Huber K, De Caterina R, Kirchhof P. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open* 2019;**9**:e022478.
395. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;**138**:1093-1100.
396. Mori N, Sotomi Y, Hirata A, Hirayama A, Sakata Y, Higuchi Y. External validation of the ORBIT bleeding score and the HAS-BLED score in nonvalvular atrial fibrillation patients using direct oral anticoagulants (Asian data from the DIRECT registry). *Am J Cardiol* 2019;**124**:1044-1048.
397. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, Noseworthy PA. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA risk scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;**120**:1549-1556.
398. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart* 2018;**5**:e000931.
399. Thomas MR, Lip GY. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease. *Circ Res* 2017;**120**:133-149.
400. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res* 2019;**115**:31-45.
401. Ban N, Siegfried CJ, Lin JB, Shui YB, Sein J, Pita-Thomas W, Sene A, Santeford A, Gordon M, Lamb R, Dong Z, Kelly SC, Cavalli V, Yoshino J, Apte RS. GDF15

- is elevated in mice following retinal ganglion cell death and in glaucoma patients. *JCI Insight* 2017;**2**:pii: 91455. doi: 10.1172/jci.insight.91455.
402. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;**387**:2302-2311.
403. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GYH. Long-term bleeding risk prediction in ‘real world’ patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2017;**117**:1848-1858.
404. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;**40**:277-284.
405. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;**38**:555-561.
406. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Cui Y. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:791-801.
407. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;**14**:1711-1714.
408. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;**254**:157-161.
409. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med* 2018;**131**:185-192.
410. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldan V, Lip GYH, Marin F. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED score. The AMADEUS trial. *Thromb Haemost* 2017;**117**:2261-2266.
411. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: the mAF-II randomized trial. *Am J Med* 2020;pii: S0002-9343(20)30274-6.
412. 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.
413. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis -Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;**110**:1087-1107.
414. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;**1**:84-91.
415. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrvig B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2018;**167**:113-118.
416. Amin A, Deitzelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin’s time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014;**38**:150-159.
417. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;**144**:1555-1563.
418. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;**1**:150-152.
419. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139-1151.
420. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883-891.
421. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalib M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981-992.
422. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093-2104.
423. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**:955-962.
424. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke* 2015;**46**:2555-2561.
425. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanan-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**364**:806-817.
426. Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2016;**116**:754-763.
427. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Lu S, Bartels DB, Lip GYH; GLORIAAF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J* 2018;**198**:55-63.
428. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhl S, van Eickels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;**37**:1145-1153.
429. Martinez CAA, Lanan F, Radaideh G, Kharabsheh SM, Lambelet M, Viaud MAL, Ziadeh NS, Turpie AGG; XANTUS Investigators. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *Egypt Heart J* 2018;**70**:307-313.
430. Li XS, Deitzelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GYH. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in ‘real-world’ clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017;**117**:1072-1082.
431. Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:838-853.
432. Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;**14**:1057-1069.
433. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2018;**138**:37-47.
434. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;**37**:412-419.
435. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavn N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;**138**:1519-1529.

436. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2597-2604.
437. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2779-2790.
438. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**367**:1903-1912.
439. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:2066-2078.
440. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;**16**:631-638.
441. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**370**:493-503.
442. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;**8**:602-606.
443. Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Angchaisuksiri P, Atar D, Bassand JP, Camm AJ, Cools F, Eikelboom J, Kayani G, Lim TW, Misselwitz F, Pieper KS, van Eickels M, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet mono-therapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD AF registry. *Eur Heart J* 2018;**39**:464-473.
444. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;**374**:534-542.
445. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;**127**:720-729.
446. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1-12.
447. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2614-2623.
448. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2551-2556.
449. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, on behalf of the EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 2016;**37**:2465-2474.
450. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, Gori T, Meincke F, Protopopov AV, Betts T, Foley D, Sievert H, Mazzone P, De Potter T, Vireca E, Stein K, Bergmann MW, for the EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 2017;**14**:1302-1308.
451. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, Shah N, Singh V, Grover P, Savani GT, Panaich SS, Rathod A, Patel N, Arora S, Bhalara V, Coffey JO, O'Neill W, Makkar R, Grines CL, Schreiber T, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:42-48.
452. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorni MG, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee EHRA. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;**17**:642-646.
453. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Pershad A, Byrne TJ, Gidney B, Aragon JR, Goldstein J, Moulton K, Patel T, Knight B, Lin AC, Valderrabano M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the US transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:565-572.
454. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, Fatemi M, Franceschi F, Guedeny P, Jacon P, Paziud O, Venier S, Deharo JC, Gras D, Klug D, Mansourati J, Montalescot G, Piot O, Defaye P. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1528-1536.
455. Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, Nagaraj H, Tschopp D, Gidney B, Ellis C, Altman E, Lee B, Kar S, Bhadwar N, Sanchez M, Gadiyaram V, Evonich R, Rasekh A, Cheng J, Cuoco F, Chandhok S, Gunda S, Reddy M, Atkins D, Bommana S, Cuculich P, Gibson D, Nath J, Ferrell R, Matthew E, Wilber D. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1030-1036.
456. Van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, Longoria J, Hofman FH, Pierce CM, Kotecha D, van Putte BP. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: a multicenter cohort analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:893-901.
457. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;**150**:288-293.
458. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, Devereaux PJ, Teoh K, Lamy A, Connolly SJ, Yusuf S, Carrier M, Healey JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;**29**:1443-1447.
459. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;**47**:847-854.
460. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, Lewandowski SL, Vierra EC, d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1431-1437.
461. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquete EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M; CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;**372**:1399-1409.
462. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royle A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;**3**:45-54.
463. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;**356**:j510.
464. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;**353**:i3189.
465. Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH, Dagres N. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2017;**19**:1737-1742.
466. Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M; Fushimi AF Registry Investigators. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke* 2018;**49**:2301-2308.
467. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, Middeldorp ME, Nalliah CJ, Hendriks JML, Kalman JM, Lau

- DH, Sanders P. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;**39**:1407-1415.
468. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, Rienstra M, Connolly SJ. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017;**38**:1339-1344.
469. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, De Melis M, Mangoni di SSL, Sepsi M, Landolina M, Lunati M, Lewalter T, Camm AJ. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm* 2018;**15**:376-383.
470. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, Marcucci R, Grifoni E, Pignatelli P, Violi F, ATHERO-AF study group. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol* 2018;**264**:58-63.
471. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
472. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Cha MJ, Oh S, Lip GYH. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:3295-3308.
473. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2015;**351**:h5876.
474. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;**4**:14-21.
475. Proietti M, Lip GY. Major outcomes in atrial fibrillation patients with one risk factor: impact of time in therapeutic range observations from the SPORTIF trials. *Am J Med* 2016;**129**:1110-1116.
476. Lip GY, Nielsen PB. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA2DS2-VASc Score 1 in Men, 2 in Women) be anticoagulated? Yes: even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. *Circulation* 2016;**133**:1498-1503; discussion 1503.
477. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;**313**:1950-1962.
478. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, Lopez-Sendon JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:451-460.
479. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2481-2493.
480. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013;**8**:e74037.
481. Teiger E, Thambo JB, Defaye P, Hermida JS, Abbey S, Klug D, Juliard JM, Pasquie JL, Rioufol G, Lepillier A, Elbaz M, Horvilleur J, Brenot P, Pierre B, Le Corvoisier P. Percutaneous left atrial appendage closure is a reasonable option for patients with atrial fibrillation at high risk for cerebrovascular events. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;**11**:e005841.
482. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, Marquis JF, Hibbert B, Morillo C, Carrizo A, Ibrahim R. Early Canadian multicenter experience with WATCHMAN for percutaneous left atrial appendage closure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;**28**:396-401.
483. Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, Martinez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;**57**:252-262.
484. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate-and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;**160**:760-773.
485. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;**22**:35-45.
486. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;**85**:303-312.
487. Groenewald HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Rancho AV, Van Gelder IC; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:1795-1803.
488. Van Gelder IC, Groenewald HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;**362**:1363-1373.
489. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;**8**:935-942.
490. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;**388**:818-828.
491. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;**384**:2235-2243.
492. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;**111**:225-230.
493. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;**35**:517-524.
494. Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Hegselmann J, Soballa R, Hilgers R. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy trial. *Circulation* 1996;**94**:346-352.
495. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenestrand U, Melhus H, group R-H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;**63**:959-971.
496. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:660-668.
497. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegar MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin -analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;**34**:1481-1488.
498. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract* 2011;**65**:1250-1258.
499. Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan, C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012;**2**:e000888.
500. Gheorghiane M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:1489-1497.
501. Aguirre Davila L, Weber K, Bavendiek U, Bauersachs J, Wittes J, Yusuf S, Koch A. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J* 2019;**40**:3336-3341.
502. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;**351**:h4451.
503. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J; DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve Outcomes in patients with

- advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:676-684.
504. Clemons HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;**81**:594-598.
505. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019;**4**:198-223.
506. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;**267**:3289-3293.
507. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med* 2013;**20**:222-230.
508. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med* 1997;**29**:135-140.
509. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;**49**:47-59.
510. Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med* 2009;**37**:2174-2179; quiz 2180.
511. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paone G, Frank DM, Borzak S. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1998;**135**:739-747.
512. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;**125**:945-957.
513. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015;**36**:3250-3257.
514. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;**29**:1149-1153.
515. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;**16**:521-528.
516. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;**9**:498-505.
517. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003;**89**:1035-1038.
518. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:343-348.
519. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, Cha YM, Friedman PA, Rea RF, Munger TM, Jahangir A, Srivathsan K, Shen WK. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;**10**:696-701.
520. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:68-76.
521. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;**81**:284-287.
522. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1043-1051.
523. 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.
524. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;**34**:2281-2329.
525. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail* 2012;**14**:661-667.
526. Huang W, Su L, Wu S. Pacing treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation. *Card Electrophysiol Clin* 2018;**10**:519-535.
527. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Calo L, Ungar A, Mont L; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;**39**:3999-4008.
528. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
529. 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.
530. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmill 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.
531. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J* 1988;**9**:777-781.
532. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1543-1550.
533. Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986;**73**:316-324.
534. David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol* 1979;**44**:1378-1382.
535. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1697-1702.
536. Vijayaraman P, Subzposh FA, Napierkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;**19**:iv10-iv16.
537. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T; AF-QOL study investigators. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: a crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm* 2017;**33**:310-317.
538. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace* 2016;**18**:1698-1704.
539. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2015;**10**:816-822.

540. Siontis KC, Ioannidis JPA, Katritsis GD, Noseworthy PA, Packer DL, Hummel JD, Jais P, Krittayaphong R, Mont L, Morillo CA, Nielsen JC, Oral H, Pappone C, Santinelli V, Weerasooriya R, Wilber DJ, Gersh BJ, Josephson ME, Katritsis DG. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:170-180.
541. Kim YG, Shim J, Choi JJ, Kim YH. Radiofrequency catheter ablation improves the quality of life measured with a short form-36 questionnaire in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;**11**:e0163755.
542. Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayes-Genis A, Guindo J, Vinolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;**45**:445-451.
543. Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, Weber R, Allgeier J, Moreno-Weidmann Z, Trenk D, Neumann FJ, Lehmann H, Arentz T. The duration of the amplified sinus-p-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:531-543.
544. Dudink E, Erkuner O, Berg J, Nieuwlaat R, de Vos CB, Weijts B, Capucci A, Camm AJ, Breithardt G, Le Heuzey JY, Luermans J, Crijns H. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace* 2018;**20**:929-934.
545. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) -United States cohort. *Am J Cardiol* 2013;**112**:79-84.
546. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Day JD. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1257-1262.
547. Andrade JG, Champagne J, Deyell MW, Essebag V, Lauck S, Morillo C, Sapp J, Skanes A, Theoret-Patrick P, Wells GA, Verma A; EARLY-AF Study Investigators. A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) - methods and rationale. *Am Heart J* 2018;**206**:94-104.
548. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm* 2012;**9**:473-480.
549. Aliot E, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Gulizia M, Heidbuchel H, Kautzner J, Mont L, Morgan J, Ng A, Szumowski L, Themistoclakis S, Van Gelder IC, Willems S, Kirchhof P. The EAST study: redefining the role of rhythm control therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Eur Heart J* 2015;**36**:255-256.
550. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gen Med* 2010;**7**:206-217.
551. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2017;**12**:e0186856.
552. Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR, Le Heuzey JY, Naditch-Brule L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Dorian P. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;**7**:896-904.
553. Bulkova V, Fiala M, Havranek S, Simek J, Sknouril L, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3 year follow-up. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**.
554. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;**26**:1292-1297.
555. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;**360**:1275-1279.
556. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Pre-and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;**21**:856-863.
557. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Lofgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2020;**41**:626-631.
558. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, Bucx JJJ, Rienstra M, Kamp O, Van Opstal JM, Alings M, Oomen A, Kirchhof CJ, Van Dijk VF, Ramanna H, Liem A, Dekker LR, Essers BAB, Tijssen JGP, Van Gelder IC, Crijns H; RACE ACWAS Investigators. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1499-1508.
559. Baranchuk A, Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: learning Bayes syndrome. *Int J Cardiol* 2018;**272**:221-222.
560. Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res* 2017;**9**:54-59.
561. Voskoboinik A, Kalman E, Plunkett G, Knott J, Moskovitch J, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: a multicenter study. *Int J Cardiol* 2019;**284**:33-37.
562. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015;**101**:1526-1530.
563. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;**101**:1282-1287.
564. Inacio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosario J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation* 2016;**100**:66-75.
565. Kirkland S, Stiell I, AlShawabkeh T, Campbell S, Dickinson G, Rowe BH. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2014;**21**:717-726.
566. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004;**64**:2741-2762.
567. Dianas PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;**31**:588-592.
568. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen K, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C, ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018;**20**:731-732.
569. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med* 2018;**54**:320-327.
570. 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.
571. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B. 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.
572. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee KY, Weekes JN, Murdock CJ, Clarke GM. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;**70**:50A-54A; discussion 54A-55A.
573. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kuhn P, Siostroznek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;**25**:1318-1324.
574. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;**87**:121-128.

575. Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, Soler-Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**27**:1079-1082.
576. 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.
577. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;**163**:777-785.
578. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;**26**:167-179.
579. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beach G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:313-321.
580. Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;**23**:e12508.
581. Beach GN, Mangal B. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a phase 3b randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;**16**:113.
582. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;**117**:1518-1525.
583. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. 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.
584. Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Lekkala M, Sinisalo E, Heikkola A, Hartikainen J. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;**8**:114-120.
585. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJ. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998;**79**:568-575.
586. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;**351**:2384-2391.
587. Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier de la Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2001;**80**:7-15.
588. Zhang N, Guo JH, Zhang H, Li XB, Zhang P, Xn Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2005;**59**:1395-1400.
589. Conde D, Costabel JP, Caro M, Ferro A, Lambardi F, Corrales Barboza A, Lavallo Cobo A, Trivi M. Flecainide versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;**168**:2423-2425.
590. 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.
591. 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 (CHFSTAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;**98**:2574-2579.
592. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr* 2004;**116**:744-749.
593. Crijns HJ, Weijls B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014;**172**:588-594.
594. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggreve M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;**380**:238-246.
595. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:147R-151R.
596. Climent VE, Marin F, Mainar L, Gomez-Aldaravi R, Martinez JG, Chorro FJ, Roman P, Sogorb F. Effects of pretreatment with intravenous flecainide on efficacy of external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;**27**:368-372.
597. Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace* 2016;**18**:51-56.
598. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009;**6**:152-155.
599. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;**340**:1849-1854.
600. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:542-547.
601. Alboni P, Botto GL, Boriani G, Russo G, Pacchioni F, Iori M, Pasanisi G, Mancini M, Mariconi B, Capucci A. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment. *Heart* 2010;**96**:546-549.
602. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;**14**:1094-1103.
603. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;**35**:1466-1478.
604. Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, Raatikainen P, Efremidis M, Hindricks G, Barrera A, Maggioni A, Tavazzi L, Dagres N, on the behalf of the ESC EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry Investigators. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 2017;**38**:1303-1316.
605. Krittayaphong R, Raungrattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;**86** Suppl 1:S8-16.
606. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;**27**:216-221.
607. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. 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.
608. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:349-361.

609. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1713-1723.
610. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e004549.
611. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;**133**:1637-1644.
612. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016;**374**:2235-2245.
613. Sahara H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, Kobayashi Y, Yamauchi Y, Yamaguchi Y, Kuwahara T, Hirayama H, YeongHwa C, Kusano K, Kaitani K, Banba K, Fujii S, Kumagai K, Yoshida H, Matsushita M, Satake S, Aonuma K. HotBallon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2747-2757.
614. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;**17**:370-378.
615. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS; MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;**103**:368-376.
616. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, Dai J, Xu X, Mao W. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;**52**:9-18.
617. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1261-1274.
618. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, Piccini JP, Packer DL, Shah ND, Yao X. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J* 2019;**40**:1257-1264.
619. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Sparks PB, Morton JB, Kalman JM. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:232-238.
620. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-Jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;**167**:1984-1989.
621. Berrueto A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;**28**:836-841.
622. Nedios S, Kosiuk J, Koutalas E, Kornej J, Sommer P, Arya A, Richter S, Rolf S, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;**43**:237-244.
623. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace* 2018;**20**:33-42.
624. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, Santos PG, Durazzo A, Carmo P, Santos KR, Cavaco D, Parreira L, Morgado F, Adragao P. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol* 2015;**184**:56-61.
625. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014;**311**:498-506.
626. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;**42**:320-329.
627. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, Rolf S, Saavedra P, Kanagasundram A, Patrick Whalen S, Montgomery J, Ellis CR, Darbar D, Bollmann A. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2015;**104**:871-876.
628. Kornej J, Hindricks G, Arya A, Sommer P, Husser D, Bollmann A. The APPLE score - a novel score for the prediction of rhythm outcomes after repeat catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One* 2017;**12**:e0169933.
629. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, Kosich F, Sommer P, Arya A, Husser D, Bollmann A, Lip GYH, Hindricks G. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep* 2018;**8**:12686.
630. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schonbauer R, Fiedler L, Buchta P, Myrda K, Gasior M, Polonski L, Kircher S, Arya A, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G, Rolf S. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm* 2015;**12**:2207-2212.
631. Mujovic N, Marinkovic M, Markovic N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the MB-LATER clinical score. *Sci Rep* 2017;**7**:40828.
632. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, Morgado F, Mendes M, Adragao P. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure -ATLAS score. *Europace* 2018;**20**:f428-f435.
633. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Patrawala RA. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: the CAAP-AF score. *Heart Rhythm* 2016;**13**:2119-2125.
634. Canpolat U, Aytémir K, Yorgun H, Sahiner L, Kaya EB, Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int J Cardiol* 2013;**169**:201-206.
635. Wojcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, Neumann T. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circ J* 2013;**77**:2271-2279.
636. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2222-2231.
637. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Kautzner J, Pokushalov E, Maggioni AP, Laroche C, Anselmino M, Beinart R, Traykov V, Blomstrom-Lundqvist C. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;**42**:1365-1373.
638. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:139-152.
639. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:1071-1078.
640. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Husser D, Kottkamp H, Piorowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010;**12**:173-180.
641. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, Horton R, Mohanty P, Mohanty S, Bai R, Santangeli P, Lakkireddy D, Reddy

- M, Elayi CS, Hongo R, Beheiry S, Hao S, Schweikert RA, Viles-Gonzalez J, Fassini G, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:164-173.
642. Letsas KP, Weber R, Burkler G, Mihos CC, Minners J, Kalusche D, Arentz T. Pre-ablative predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 2009;**11**:158-163.
643. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:668-672.
644. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallingerhouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:445-451.
645. Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berrueto A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 2010;**12**:1084-1089.
646. Chilukuri K, Dalal D, Gadrey S, Marine JE, Macpherson E, Henrikson CA, Cheng A, Nazarian S, Sinha S, Spragg D, Berger R, Calkins H. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;**21**:521-525.
647. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011;**108**:47-51.
648. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;**10**:331-337.
649. Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014;**16**:1309-1314.
650. Kawakami H, Nagai T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Oka Y, Okura T, Higaki J, Ogimoto A, Ikeda S. Apnea-hypopnea index as a predictor of atrial fibrillation recurrence following initial pulmonary vein isolation: usefulness of type-3 portable monitor for sleep-disordered breathing. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;**47**:237-244.
651. Congrete S, Bintvihok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, Chokesuwattanakul R, Srivali N, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radio-frequency catheter ablation: a meta-analysis. *J Evid Based Med* 2018;**11**:145-151.
652. Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med* 2018;**46**:5-11.
653. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Bradley DJ, Bluhm CM, Haroldson JM, Packer DL. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2308-2316.
654. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation* 2015;**132**:907-915.
655. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:1275-1285.
656. Kirchhoff P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013;**166**:442-448.
657. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;**378**:417-427.
658. Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, Packer DL, Friedman PA, Shah ND, Dunlay SM, Siontis KC, Piccini JP, Yao X. Generalizability of the CASTLEAF trial: catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm* 2020;**17**:1057-1065.
659. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e007731.
660. Packer DL, Monahan KH, Al-Khalid HR, Silverstein AP, Poole JP, Bahnson TD, Mark DB, Lee KL. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: Additional outcomes of the CABANA Trial. *Heart Rhythm* 2019;**16**(suppl):S35.
661. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;**359**:1778-1785.
662. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;**97**:740-747.
663. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:1894-1903.
664. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromonzi F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:31-38.
665. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:200-209.
666. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Gutman SJ, Lee G, Layland J, Mariani JA, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1949-1961.
667. Elgendy AY, Mahmoud AN, Khan MS, Sheikh MR, Mojadidi MK, Omer M, Elgendy IY, Bavry AA, Ellenbogen KA, Miles WM, McKillop M. Meta-analysis comparing catheter-guided ablation versus conventional medical therapy for patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 2018;**122**:806-813.
668. Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, Birati EY, Garcia FC, Di Biase L, Natale A, Marchlinski FE, Santangeli P. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;**53**:19-29.
669. Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C, Zhou S, Liu Q. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;**18**:165.
670. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Bachuwa G, Hassan M, Bhatt DL. Catheter ablation of atrial fibrillation with heart failure: an updated meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2018;**269**:170-173.
671. Khan SU, Rahman H, Talluri S, Kaluski E. The clinical benefits and mortality reduction associated with catheter ablation in subjects with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:626-635.
672. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:1543-1552.

673. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, Tadros R. Mechanisms and clinical significance of arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;**34**:1449-1460.
674. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, Sellal JM, Olivier A, Villemin T, Beurrier D, De Chillou C, Louis P, Brembilla A, Juilliere Y, Girerd N. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**:394-401.
675. Dagues N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2011;**17**:964-970.
676. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, Peck KY, Sugumar H, Iles L, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Lee G, Mariani J, Kaye DM, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:999-1007.
677. Tamborero D, Mont L, Berrueto A, Matiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, de Caralt TM, Perea RJ, Vatasescu R, Brugada J. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:35-40.
678. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:647-656.
679. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, Wong MC, Walters TE, Lee JM, Looi KL, Halloran K, Stiles MK, Lever NA, Fynn SP, Heck PM, Sanders P, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J* 2015;**36**:1812-1821.
680. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;**372**:1812-1822.
681. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hormann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Riexinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. *Circulation* 2015;**132**:1311-1319.
682. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, Woollett I, Issa ZF, Natale A, Reddy VY; HeartLight Study Investigators. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1350-1360.
683. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S; Gap-AF-AFNET 1 Investigators. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003337.
684. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:474-483.
685. Bassiouny M, Saliba W, Hussein A, Rickard J, Diab M, Aman W, Dresing T, Tt Callahan, Bhargava M, Martin DO, Shao M, Baranowski B, Tarakji K, Tchou PJ, Hakim A, Kanj M, Lindsay B, Wazni O. Randomized study of persistent atrial fibrillation ablation: ablate in sinus rhythm versus ablate complex-fractionated atrial electrograms in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003596.
686. Hindricks G, Sepehri Shamloo A, Lenarczyk R, Kalarus Z, Arya A, Kircher S, Darma A, Dagues N. Catheter ablation of atrial fibrillation: current status, techniques, outcomes and challenges. *Kardiol Pol* 2018;**76**:1680-1686.
687. Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuyzen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation* 2004;**109**:1226-1229.
688. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, Geunther J, Potenza D, Martin DO, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005;**112**:627-635.
689. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, Schaumann A, Chun J, Falk P, Hennig D, Liu X, Bansch D, Kuck KH. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005;**111**:127-135.
690. Cheema A, Dong J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Spragg D, Cheng A, Nazarian S, Bilchick K, Sinha S, Scherr D, Almasry I, Halperin H, Berger R, Calkins H. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:387-391.
691. Pratola C, Baldo E, Notarstefano P, Toselli T, Ferrari R. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: is the persistence of all intraprocedural targets necessary for long-term maintenance of sinus rhythm? *Circulation* 2008;**117**:136-143.
692. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, Schilling RJ. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:1598-1605.
693. Bansch D, Bittkau J, Schneider R, Schneider C, Wendig I, Akin I, Nienaber CA. Circumferential pulmonary vein isolation: wait or stop early after initial successful pulmonary vein isolation? *Europace* 2013;**15**:183-188.
694. Nakamura K, Naito S, Kaseno K, Tsukada N, Sasaki T, Hayano M, Nishiuchi S, Fuke E, Miki Y, Sakamoto T, Nakamura K, Kumagai K, Kataoka A, Takaoka H, Kobayashi Y, Funabashi N, Oshima S. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol* 2013;**168**:5300-5310.
695. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, Lambert H, Yulzari A, Wissner E, Kuck KH. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:327-333.
696. Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW, Sun YX, Yu L, Zhang P, Fu GS, Jiang CY. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications. *Heart Rhythm* 2014;**11**:969-976.
697. Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2017;**19**:961-967.
698. Bordignon S, Furnkranz A, Perrotta L, Dugo D, Konstantinou A, Nowak B, Schulte-Hahn B, Schmidt B, Chun KR. High rate of durable pulmonary vein isolation after second-generation cryoballoon ablation: analysis of repeat procedures. *Europace* 2015;**17**:725-731.
699. Ullah W, McLean A, Tayebjee MH, Gupta D, Ginks MR, Haywood GA, O'Neill M, Lambiase PD, Earley MJ, Schilling RJ, Group UKMT. Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1761-1767.
700. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Duytschaever M. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace* 2018;**20**:f419-f427.
701. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;**26**:1631-1635.
702. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2044-2053.
703. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1125-1137.
704. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome

- and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:1138-1147.
705. Ja..s P, O'Neill MD, Takahashi Y, Jo.nsson A, Hocini M, Sacher F, Sanders P, Kodali S, Rostock T, Rotter M, Cle.menty J, Ha..ssaguerre M. Stepwise catheter ablation of chronic atrial fibrillation: importance of discrete anatomic sites for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**:528-536.
706. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, Fernandez-Aviles F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm* 2009;**6**:33-40.
707. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R, Jackman WM. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:1-13.
708. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, Gunes M, Gokoglan Y, Gianni C, Horton RP, Themistoclakis S, Gallinghouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent af undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1929-1940.
709. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gokoglan Y, Gunes MF, Bai R, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Horton RP, Hranitzky PM, Sanchez JE, Halbfass P, Muller P, Schade A, Deneke T, Tomassoni GF, Natale A. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;**13**:830-835.
710. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, Supple GE, Garcia FC, Dixit S, Callans DJ, Marchlinski FE. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;**13**:374-382.
711. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giazitoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2318-2325.
712. Arbelo E, Guiu E, Ramos P, Bisbal F, Borrás R, Andreu D, Tolosana JM, Berrueto A, Brugada J, Mont L. Benefit of left atrial roof linear ablation in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000877.
713. Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, Bisch L, Gate-Martinet A, Isaaz K. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;**108**:163-171.
714. Wong KC, Paisey JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N, Hayes CR, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. No benefit of complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to circumferential pulmonary vein ablation and linear ablation: Benefit of Complex Ablation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:1316-1324.
715. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: the CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2743-2752.
716. Faustino M, Pizzi C, Agricola T, Xhyheri B, Costa GM, Flacco ME, Capasso L, Cicolini G, Di Girolamo E, Leonzio L, Manzoli L. Stepwise ablation approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: randomized controlled trial. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1907-1915.
717. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2016;**18**:359-367.
718. Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin D, de Jong J, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion plexus ablation in advanced atrial fibrillation: the AFACT study. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:1155-1165.
719. Qin M, Liu X, Wu SH, Zhang XD. Atrial substrate modification in atrial fibrillation: targeting GP or CFAE? Evidence from meta-analysis of clinical trials. *PLoS One* 2016;**11**:e0164989.
720. Hu X, Jiang J, Ma Y, Tang A. Is there still a role for additional linear ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;**209**:266-274.
721. Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, Hall M, Waktare J, Markides V, Hussain W, Salukhe T, Modi S, Jarman J, Jones DG, Snowdon R, Todd D, Wong T, Gupta D. Batrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm* 2016;**13**:399-406.
722. Zhang Z, Letsas KP, Zhang N, Efremidis M, Xu G, Li G, Liu T. Linear ablation following pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;**39**:623-630.
723. Fink T, Schluter M, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, Riedl J, Rottner L, Santoro F, Schmidt B, Wohlmuth P, Mathew S, Sohns C, Ouyang F, Metzner A, Kuck KH. Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: the randomized Alster-Lost-AF trial (Ablation at St. Georg Hospital for long-standing persistent atrial fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**.
724. Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. Does additional electrogram-guided ablation after linear ablation reduce recurrence after catheter ablation for longstanding persistent atrial fibrillation? A prospective randomized study. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e004811.
725. Kircher S, Arya A, Altmann D, Rolf S, Bollmann A, Sommer P, Dages N, Richter S, Breithardt OA, Dinov B, Husser D, Eitel C, Gaspar T, Piorowski C, Hindricks G. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace* 2018;**20**:1766-1775.
726. Ammar-Busch S, Bourier F, Reents T, Semmler V, Telishevska M, Kathan S, Hofmann M, Hessler G, Deisenhofer I. Ablation of complex fractionated electrograms with or without ADDITIONAL LINEAR Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (the ADLINE trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;**28**:636-641.
727. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, Gaita F, Scaglione M, Rametta F. Left atrial substrate modification targeting low-voltage areas for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;**40**:199-212.
728. Yang B, Jiang C, Lin Y, Yang G, Chu H, Cai H, Lu F, Zhan X, Xu J, Wang X, Ching CK, Singh B, Kim YH, Chen M; STABLE-SR Investigators. STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for the treatment of nonparoxysmal atrial fibrillation: a prospective, multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**:pii: e005405.
729. Yu HT, Shim J, Park J, Kim IS, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Kim YH, Pak HN. Pulmonary vein isolation alone versus additional linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation converted to paroxysmal type with antiarrhythmic drug therapy: a multicenter, prospective, randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**:pii: e004915.
730. Wang YL, Liu X, Zhang Y, Jiang WF, Zhou L, Qin M, Zhang DL, Zhang XD, Wu SH, Xu K. Optimal endpoint for catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;**41**:172-178.
731. Perez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:393-401.
732. Natale A, Newby KH, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1898-1904.
733. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, Klein A, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Erciyes D, Abdul-Karim A, Brachman J, Gunther J, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Natale A. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation* 2003;**108**:2479-2483.
734. Shah DC, Sunthorn H, Burri H, Gentil-Baron P. Evaluation of an individualized strategy of cavotricuspid isthmus ablation as an adjunct to atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:926-930.
735. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Janin S, Berkowitsch A, Wojcik M, Rixe J, Erkapic D, Zaltsberg S, Rolf A, Bachmann G, Dill T, Hamm CW, Pitschner HF. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011;**13**:37-44.
736. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Romer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haissaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial

- fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:681-688.
737. Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, Jesel L, Stratz C, Valina CM, Weber R, Kalusche D, Toti F, Morel O, Trenk D. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm* 2012;**9**:189-196.
738. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Cryoballoon versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;**24**:274-279.
739. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, Lewalter T, Spitzer S, Willems S, Senges J, Junger C, Hoffmann E. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:1-7.
740. Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, Canadas V, Conde A, Gonzalez-Ferrer JJ, Macaya C, Perez-Villacastin J. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2014;**11**:8-14.
741. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, Ullah W, Siddiqui MS, Mc LA, Richmond L, Kirkby C, Ginks MR, Dhinoja M, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the Cryo Versus RF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1307-1314.
742. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G, Jauvert G, Jourda F, Chierchia GB, De Asmundis C, Ciconte G, Alonso C, Grimard C, Boveda S, Cauchemez B, Saoudi N, Brugada P, Albenque JP, Thomas O. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace* 2015;**17**:718-724.
743. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, Kuniss M, Ewertsen NC, Chun KR, Tebbenjohanns J, Tilz R, Kuck KH, Ouarrak T, Senges J, Hoffmann E, Freeze Cohort Investigators. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace* 2016;**18**:368-375.
744. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, Willems S, Deneke T, Tebbenjohanns J, Gerds-Li JH, Spitzer S, Senges J, Hochadel M, Hoffmann E. German ablation registry: cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation -one-year outcome data. *Heart Rhythm* 2016;**13**:836-844.
745. Boveda S, Providencia R, Defaye P, Pavin D, Cebon JP, Anselme F, Halimi F, Khoueiry Z, Combes N, Combes S, Jacob S, Albenque JP, Sousa P. Outcomes after cryoballoon or radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a multicentric propensity-score matched study. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;**47**:133-142.
746. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kuhne M, Stichlerling C, Brugada J; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;**37**:2858-2865.
747. Buist TJ, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Arrhythmia-free survival and pulmonary vein reconnection patterns after second-generation cryoballoon and contact-force radiofrequency pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol* 2018;**107**:498-506.
748. Gunawardene MA, Hoffmann BA, Schaeffer B, Chung DU, Moser J, Akbulak RO, Jularic M, Eickholt C, Nuehrich J, Meyer C, Willems S. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace* 2018;**20**:43-49.
749. Mortzell D, Arbelo E, Dagres N, Brugada J, Laroche C, Trines SA, Malmberg H, Hognlund N, Tavazzi L, Pokushalov E, Stabile G, Blomstrom-Lundqvist C; ESC/EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace* 2019;**21**:581-589.
750. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, Neumann T, Kuniss M. Ice or fire? Comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;**29**:375-384.
751. Murray MI, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018;**107**:658-669.
752. Chen CF, Gao XF, Duan X, Chen B, Liu XH, Xu YZ. Comparison of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation between cryoballoon and radiofrequency: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;**48**:351-366.
753. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, Laugwitz KL, Hoppmann P. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace* 2017;**19**:378-384.
754. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF, Goldberger JJ, Mitrani RD. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:1151-1159.
755. Kabunga P, Phan K, Ha H, Sy RW. Meta-analysis of contemporary atrial fibrillation ablation strategies: irrigated radiofrequency versus duty-cycled phased radiofrequency versus cryoballoon ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:377-390.
756. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Ulbrich M, Wetzel U, Neuser H, Bode K, Kuhlen R, Hindricks G. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *Europace* 2018;**20**:1944-1951.
757. Ueberham L, Schuler E, Hindricks G, Kuhlen R, Bollmann A. SAFER. *Eur Heart J* 2018;**39**:2023-2024.
758. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, Giudici M, Dan D, Tschopp D, Calkins H, Boersma L; TTOP-AF Investigators. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;**11**:202-209.
759. Boersma LV, van der Voort P, Debruyne P, Dekker L, Simmers T, Rossenbacker T, Balt J, Wijffels M, Degreef Y. Multielectrode pulmonary vein isolation versus single tip wide area catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a multinational multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003151.
760. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakahara S, Hori Y, Iso K, Watanabe R, Arai M, Wakamatsu Y, Kurokawa S, Mano H, Nakai T, Ohkubo K, Hirayama A. Hot balloon versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation: lesion characteristics and middle-term outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;**11**:e005861.
761. Ucer E, Janeczko Y, Seegers J, Fredersdorf S, Friemel S, Poschenrieder F, Maier LS, Jungbauer CG. A Randomized Trial to compare the acute reconnection after pulmonary vein Isolation with Laser-Balloon versus radiofrequency Ablation: RATISBONA trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;**29**:733-739.
762. De Greef Y, Stroker E, Schwagten B, Kupics K, De Cocker J, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buyschaert I. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: predictors and comparison between four different ablation techniques: results from the Middelheim PVI-registry. *Europace* 2018;**20**:1279-1286.
763. Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Muller-Nurasyid M, Kaab S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J* 2018;**39**:4020-4029.
764. Fink T, Metzner A, Willems S, Eckardt L, Ince H, Brachmann J, Spitzer SG, Deneke T, Schmitt C, Hochadel M, Senges J, Rillig A. Procedural success, safety and patients satisfaction after second ablation of atrial fibrillation in the elderly: results from the German ablation registry. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:1354-1363.
765. Szedegi N, Szeplaki G, Herczeg S, Tahin T, Sallo Z, Nagy VK, Oszthheimer I, Ozcan EE, Merkely B, Geller L. Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation. *Europace* 2019;**21**:732-737.
766. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;**3**:32-38.

767. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:163-168.
768. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* 2013;**128**:2104-2112.
769. Tripathi B, Arora S, Kumar V, Abdelrahman M, Lahewala S, Dave M, Shah M, Tan B, Savani S, Badheka A, Gopalan R, Shantha GPS, Viles-Gonzalez J, Deshmukh A. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: an update from Nationwide Inpatient Sample database (2011-2014). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;**29**:715-724.
770. Voskoboinik A, Sparks PB, Morton JB, Lee G, Joseph SA, Hawson JJ, Kistler PM, Kalman JM. Low rates of major complications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation maintained over 14 years: a single centre experience of 2750 consecutive cases. *Heart Lung Circ* 2018;**27**:976-983.
771. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, van den Berg NWE, Neefs J, Driessen AHG, Krul SPJ, van Boven WJP, de Groot JR. Persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol* 2019;**278**:137-143.
772. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:661-667.
773. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;**104**:366-372.
774. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;**122**:2368-2377.
775. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 2010;**12**:181-187.
776. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:160-166.
777. Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, Vohra JK, Kumar S, Kalman JM. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;**22**:137-141.
778. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:308-317.
779. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;**8**:18-24.
780. Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, La Rocca V, Giuggia M, Corrado D, Zoppo F, Stabile G. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized study. *Heart Rhythm* 2017;**14**:486-492.
781. Skelly A, Hashimoto R, Al-Khatib S, et al. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US). Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305763/> (accessed 20 April 2015).
782. Zheng YR, Chen ZY, Ye LF, Wang LH. Long-term stroke rates after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Geriatr Cardiol* 2015;**12**:507-514.
783. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:615-623.
784. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, Levin LA, Aronsson M, Hindricks G, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace* 2015;**17**:215-221.
785. De Greef Y, Schwagten B, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buysschaert I. Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI registry. *Europace* 2018;**20**:589-595.
786. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittert GA, Abhayaratna WP, Sanders SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1745-1751.
787. Kang JH, Lee DI, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:1165-1170.
788. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:1-11.
789. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J, Patrawala RA. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm* 2017;**14**:819-827.
790. De Maat GE, Mulder B, Beretty WL, Al-Jazairi MIH, Tan YES, Wiesfeld ACP, Mariani MA, Van Gelder IC, Rienstra M, Blaauw Y. Obesity is associated with impaired long-term success of pulmonary vein isolation: a plea for risk factor management before ablation. *Open Heart* 2018;**5**:e000771.
791. Glover BM, Hong KL, Dagues N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, Bertini M, Mikhaylov EN, Galvin J, Kiliszek M, Pokushalov E, Kautzner J, Calvo N, Blomstrom-Lundqvist C, Brugada J; ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 2019;**105**:244-250.
792. Chang SL, Tuan TC, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tsao HM, Chang CJ, Tsai WC, Chen SA. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2009;**103**:67-72.
793. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Kalifa J, Ma CS. Metabolic syndrome and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J* 2009;**73**:438-443.
794. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1295-1301.
795. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Kelder JC, Boersma LV. Arrhythmia detection after atrial fibrillation ablation: value of incremental monitoring time. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;**35**:164-169.
796. Steven D, Rostock T, Lutomsky B, Klemm H, Servatius H, Drewitz I, Friedrichs K, Ventura R, Meinertz T, Willems S. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *Eur Heart J* 2008;**29**:1037-1042.
797. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S; EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* 2016;**37**:610-618.
798. Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, Weerasooriya R, Novak P, Arentz T, Deisenhofer I, Rostock T, Steven D, Rivard L, Guerra PG, Dyrdra K, Mondesert B, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, Macle L, ADVICE Trial Investigators. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;**9**:e003909.

799. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T, Willems S. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**:146-150.
800. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, Meininger G, Henrikson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;**17**:134-139.
801. Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:920-924.
802. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;**112**:307-313.
803. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:873-876.
804. Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Russo AM, Hutchinson MD, Cooper J, Verdino R, Patel V, Joy PS, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation* 2009;**120**:1036-1040.
805. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, Knecht S, Tavernier R, Vandekerckhove Y, De Potter T. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2018;**39**:1429-1437.
806. Mardigyan V, Verma A, Birnie D, Guerra P, Redfearn D, Becker G, Champagne J, Sapp J, Gula L, Parkash R, Macle L, Crystal E, O'Hara G, Khaykin Y, Sturmer M, Veenhuyzen GD, Greiss I, Sarrazin JF, Mangat I, Novak P, Skanes A, Roux JF, Chauhan V, Hadjis T, Morillo CA, Essebag V. Anticoagulation management pre-and post atrial fibrillation ablation: a survey of Canadian centres. *Can J Cardiol* 2013;**29**:219-223.
807. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I, Takayanagi K, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1343-1351.
808. Chao TF, Hung CL, Tsao HM, Lin YJ, Yun CH, Lai YH, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chang HY, Kuo JY, Yeh HI, Wu TJ, Hsieh MH, Yu WC, Chen SA. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS One* 2013;**8**:e74926.
809. Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, Minamiguchi H, Konishi S, Ohtani T, Yamaguchi O, Okuyama Y, Nanto S, Sakata Y. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;**44**:31-37.
810. Sepehri Shamloo A, Dagnes N, Dinov B, Sommer P, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;**22**:132-138.
811. Blanche C, Tran N, Rigamonti F, Burri H, Zimmermann M. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace* 2013;**15**:198-204.
812. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y, Verma A, Hao S, Beheiry S, Hongo R, Rossillo A, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Stewart K, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2009;**6**:1403-1412.
813. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *Am Heart J* 2011;**162**:193-200.
814. Mohanty S, Mohanty P, DIB L, Bai R, Trivedi C, Santangeli P, Santoro F, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Hranitzky PM, Zagrodzky J, Natale A. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: impact of repeat procedures versus lifestyle changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:930-938.
815. Ejima K, Shoda M, Arai K, Suzuki A, Yagishita D, Yagishita Y, Yashiro B, Sato T, Manaka T, Ashihara K, Hagiwara N. Impact of diastolic dysfunction on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;**164**:88-93.
816. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, Jais P, Hsu LF, Scavee C, Weerasoriya R, Raybaud F, Macle L, Shah DC, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation* 2003;**108**:1172-1175.
817. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;**37**:403-411.
818. Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyayama S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace* 2014;**16**:208-213.
819. Cummings JE, Schweikert R, Saliba W, Hao S, Martin DO, Marrouche NF, Burkhardt JD, Kilicaslan F, Verma A, Beheiry S, Belden W, Natale A. Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesions or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:293-297.
820. Schneider R, Lauschke J, Tischer T, Schneider C, Voss W, Moehlenkamp F, Glass A, Diedrich D, Bansch D. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm* 2015;**12**:865-871.
821. Patel NJ, Deshmukh A, Pau D, Goyal V, Patel SV, Patel N, Agnihotri K, Asirvatham S, Noseworthy P, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Contemporary utilization and safety outcomes of catheter ablation of atrial flutter in the United States: analysis of 89,638 procedures. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1317-1325.
822. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;**12**:2-14.
823. Melby SJ, Zierer A, Bailey MS, Cox JL, Lawton JS, Munfakh N, Crabtree TD, Moazami N, Huddleston CB, Moon MR, Damiano RJ Jr. A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: the impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Ann Surg* 2006;**244**:583-592.
824. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Jr., Gillinov AM, Bakaev FG, Edgerton JR, Philipott JM, McCarthy PM, Bolling SF, Roberts HG, Thourani VH, Suri RM, Shemin RJ, Firestone S, Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2017;**103**:329-341.
825. Belley-Cote EP, Singal RK, McClure G, Devereaux K, Brady K, An K, Healey JS, Connolly SJ, Whitlock RP. Perspective and practice of surgical atrial fibrillation ablation: an international survey of cardiac surgeons. *Europace* 2019;**21**:445-450.
826. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;**131**:1029-1035.
827. McClure GR, Belley-Cote EP, Jaffer IH, Dvirnik N, An KR, Fortin G, Spence J, Healey J, Singal RK, Whitlock RP. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2018;**20**:1442-1450.
828. Osmancik P, Budera P, Talavera D, Hlavicka J, Herman D, Holy J, Cervinka P, Smid J, Hanak P, Hatala R, Widimsky P. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 study. *Heart Rhythm* 2019;**16**:1334-1340.
829. Sharples L, Everett C, Singh J, Mills C, Spyt T, Abu-Omar Y, Fynn S, Thorpe B, Stoneman V, Goddard H, Fox-Rushby J, Nashef S. Amaze: a double-blind, multi-centre randomised controlled trial to investigate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as an adjunct to routine cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. *Health Technol Assess* 2018;**22**:1-132.
830. Bagge L, Probst J, Jensen SM, Blomstrom P, Thelin S, Holmgren A, Blomstrom-Lundqvist C. Quality of life is not improved after mitral valve surgery combined with epicardial left atrial cryoablation as compared with mitral valve surgery alone: a substudy of the double blind randomized SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Europace* 2018;**20**:f343-f350.

831. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Deja M, Tobota Z, Maruszewski BJ. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019.
832. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Tobota Z, Maruszewski BJ; KROK Investigators. Survival after surgical ablation for atrial fibrillation in mitral valve surgery: analysis from the Polish National Registry of Cardiac Surgery Procedures (KROK). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.099.
833. Gillinov AM, Bakaev F, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik JF 3rd, Najam F, Hill KM, Svensson LG, Cosgrove DM, Marrouche N, Natale A. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg* 2006;**81**:19-26; discussion 27-28.
834. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;**15**:741-748.
835. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Pettersson BG, Sabik JF 3rd, Smedira NG, Mihaljevic T, McCarthy PM, Shewchik J, Natale A. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:502-513; discussion 513-514.
836. Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;**34**:771-775.
837. Lee SH, Kim JB, Cho WC, Chung CH, Jung SH, Choo SJ, Lee JW. The influence of age on atrial fibrillation recurrence after the maze procedure in patients with giant left atrium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:1015-1019.
838. Damiano RJ Jr, Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, Schuessler RB. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;**141**:113-121.
839. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;**13**:332-338.
840. Bakker RC, Akin S, Rizopoulos D, Kik C, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;**16**:151-156.
841. Ad N, Holmes SD. Prediction of sinus rhythm in patients undergoing concomitant Cox maze procedure through a median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**:881-886.
842. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Kallner G, Blomstrom P. A randomized double-blind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J* 2007;**28**:2902-2908.
843. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD011814.
844. Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012;**33**:2644-2652.
845. Wang JG, Xin M, Han J, Li Y, Luo TG, Wang J, Meng F, Meng X. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;**46**:213-220.
846. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov AM, McCarthy PM, Thourani VH, Suri RM, Jacobs JP, Cox JL. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg* 2017;**104**:493-500.
847. Joshibayev S, Bolatbekov B. Early and long-term outcomes and quality of life after concomitant mitral valve surgery, left atrial size reduction, and radiofrequency surgical ablation of atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2016;**16**:797-803.
848. Driessen AHG, Berger WR, Bierhuizen MFA, Piersma FR, van den Berg NWE, Neefs J, Krul SPJ, van Boven WP, de Groot JR. Quality of life improves after thoracoscopic surgical ablation of advanced atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Ablation and Autonomic Modulation via Thoracoscopic Surgery (AFACT) study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**155**:972-980.
849. Castella M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, Aragon D, Nunez M, Sandoval E, Casellas A, Mont L, van Boven WJ, Boersma LVA, van Putte BP. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Europace* 2019;**21**:746-753.
850. Osmancik P, Budera P, Talavera D, Herman D, Vesela J, Prochazkova R, Rizov V, Kacer P. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2020;**57**:435-442.
851. Kim HJ, Kim JS, Kim TS. Epicardial thoracoscopic ablation versus endocardial catheter ablation for management of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;**22**:729-737.
852. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB Jr, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2008;**85**:909-914.
853. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;**14**:528-606.
854. Van der Heijden CAJ, Vroomen M, Luermans JG, Vos R, Crijns H, Gelsomino S, La Meir M, Pison L, Maesen B. Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;**56**:433-443.
855. Velagic V, DEA C, Mugnai G, Irfan G, Hunuk B, Stroker E, Hacıoğlu E, Umbrain V, Beckers S, Czaplá J, Wellens F, Nijs J, Brugada P, M LAM, Chierchia GB. Repeat procedures after hybrid thoracoscopic ablation in the setting of long-standing persistent atrial fibrillation: electrophysiological findings and 2-year clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:41-50.
856. Osmancik P, Budera P, Zdarska J, Herman D, Petr R, Straka Z. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1246-1252.
857. Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, Han H. A prospective randomized trial of the cut-and-sew maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;**155**: 608-617.
858. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano RJ Jr. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;**148**:955-961.
859. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ Jr. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:8-14.
860. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;**312**:647-649.
861. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:1187-1192.
862. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;**17**:18-23.
863. Lip GY. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 1995;**71**:457-465.
864. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:487-494.
865. Tampieri A, Cipriano V, Mucci F, Rusconi AM, Lenzi T, Cenni P. Safety of cardioversion in atrial fibrillation lasting less than 48 h without post-procedural anti-coagulation in patients at low cardioembolic risk. *Intern Emerg Med* 2018;**13**:87-93.

866. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;**344**:1411-1420.
867. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA, Group ACES. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004;**109**:997-1003.
868. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VERT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;**35**:3346-3355.
869. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018;**39**:2959-2971.
870. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;**388**:1995-2003.
871. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, Lip GYH, Reddy P, Dominic P. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;**268**:143-148.
872. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2018;**45**:550-556.
873. Kotecha D, Pollack CV Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct oral anticoagulants halve thromboembolic events after cardioversion of AF compared with warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:1984-1986.
874. Itainen S, Lehto M, Vasankari T, Mustonen P, Kotamaki M, Numminen A, Lahtela H, Bah A, Hartikainen J, Hekkala AM, Airaksinen JKE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace* 2018;**20**:565-568.
875. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A; X-TRA study and CLOT-AF Registry Investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J* 2016;**178**:126-134.
876. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgaitia M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;**109**:1973-1980.
877. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm* 2018;**15**:107-115.
878. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**376**:1627-1636.
879. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramanian R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;**36**:1805-1811.
880. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, Fetsch T, Van Gelder IC, Gentlesk P, Grimaldi M, Hansen J, Hindricks G, Al-Khalidi HR, Massaro T, Mont L, Nielsen JC, Nolkner G, Piccini JP, De Potter T, Scherr D, Schotten U, Themistoclakis S, Todd D, Vijgen J, Di Biase L. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;**39**:2942-2955.
881. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbuchel H, Mont L, Morillo CA, Abozguia K, Grimaldi M, Rauer H, Reimitz PE, Smolnik R, Monninghoff C, Kautzner J. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019;**40**:3013-3021.
882. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369-2429.
883. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005049.
884. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**9**:CD005049.
885. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;**11**:423-434.
886. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdaron after Catheter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014;**35**:3356-3364.
887. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;**4**:11-14.
888. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;**310**:2050-2060.
889. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:2159-2169.
890. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**3**:CD005049.
891. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000;**84**:251-257.
892. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, Vazquez Blanco M; GEFA Investigators-GEMA Group. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;**6**:341-350.
893. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short-or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;**25**:144-150.
894. Singh SN, Singh BN, Reda DJ, Fye CL, Ezekowitz MD, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Antman EM, Falk RH, Lopez B, Tang XC. Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (Sotalol-Amiodarone Fibrillation Efficacy Trial [Safe-T]). *Am J Cardiol* 2003;**92**:468-472.
895. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, Tzerakis PG, Klapsinos NC, Klouverakis GI, Vardas PE. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;**94**:1563-1566.
896. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, Chiaranda G, Piccione G, Di Giovanni N, Colletti A, Pensabene O, Lisi F, Vasquez L, Grammatico A, Boriani G; PITAGORA Study Investigators. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for

- Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J* 2008;**155**:100-107.e1.
897. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:329-345.
898. Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Blondeau L, Levesque S, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Efficacy of amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;**25**:1306-1313.
899. Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1996;**93**:2128-2134.
900. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;**333**:77-82.
901. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation* 2012;**125**:381-389.
902. 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.
903. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol* 2009;**66**:865-869.
904. Lai SW, Lin CL, Liao KF, Lin CY. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Heart Rhythm* 2015;**12**:163-166.
905. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JJ Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med* 2016;**129**:468-475.
906. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;**118**:706-714.
907. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA* 2017;**30**:23-26.
908. 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.
909. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. 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 trans-telephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 1989;**80**:1557-1570.
910. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;**79**:418-423.
911. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;**324**:781-788.
912. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992;**20**:527-532.
913. Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1996;**78**:430-434.
914. Brebillard-Perrot B, Laporte F, Sellal JM, Schwartz J, Olivier A, Zinzus PY, Manenti V, Beurrier D, Andronache M, Louis P, Selson O, de la Chaise AT, De Chillou C. 1: 1 atrial-flutter. Prevalence and clinical characteristics. *Int J Cardiol* 2013;**168**:3287-3290.
915. Gao X, Guha A, Buck B, Patel D, Snider MJ, Boyd M, Afzal M, Badin A, Godara H, Liu Z, Tyler J, Weiss R, Kalbfleisch S, Hummel J, Augostini R, Houmsse M, Daoud EG. Initiation and outcomes with Class Ic antiarrhythmic drug therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2018;**18**:68-72.
916. Richiardi E, Gaita F, Greco C, Gaschino G, Comba Costa G, Rosettani E, Brusca A. [Propafenone versus hydroquinidine in long-term pharmacological prophylaxis of atrial fibrillation]. *Cardiologia* 1992;**37**:123-127.
917. Chimienti M, Cullen MT, Jr., Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators. *Am J Cardiol* 1996;**77**:60A-75A.
918. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;**71**:558-563.
919. Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide AF French Study Group. *Am J Cardiol* 1996;**77**:66A-71A.
920. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, Frascarelli F, Giovannini T, Maioli M, Dabizzi RP. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;**88**:640-645.
921. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, Sadowski ZP, Kalsch B, Camez A, Hewkin A, Eberle S; ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002;**90**:1300-1306.
922. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G; Rythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;**92**:941-946.
923. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; Athena Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:668-678.
924. Le Heuzey JY, 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.
925. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;**357**:987-999.
926. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1481-1487.
927. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study G. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678-2687.
928. Wu C, Tcherny-Lessenot S, Dai W, Wang Y, Kechemir H, Gandhi S, Lin S, Juhaeri J. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedarone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther* 2018;**40**:450-455.e1.
929. 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.
930. Gao S, Dai W, Zhang L, Juhaeri J, Wang Y, Caubel P. Risk of cardiovascular events, stroke, congestive heart failure, interstitial lung disease, and acute liver injury: dronedarone versus amiodarone and other antiarrhythmics. *J Atr Fibrillation* 2013;**6**:890.
931. Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, Torp-Pedersen C, Naditch-Brule L, Page RL, Crijns HJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial. *Europace* 2014;**16**:174-181.
932. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidebuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268-2276.
933. Friberg L. Safety of dronedarone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2376-2384.

934. Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs. *Am Heart J* 2018;**205**:118-127.
935. Khan MH, Rochlani Y, Aronow WS. Efficacy and safety of dronedarone in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf* 2017;**16**:1407-1412.
936. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: an update. *Trends Cardiovasc Med* 2016;**26**:597-602.
937. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;**64**:785-791.
938. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, Campbell P, Wright RA, Hall JA, Harcombe AA, Linker NJ, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J* 2006;**151**:863.e1-6.
939. Capucci A, Botto G, Molon G, Spampinato A, Favale S, Proclemer A, Porfilio A, Marotta T, Vimercati M, Boriani G; DAPHNE Study Investigators. The Drug And Pace Health clInical Evaluation (DAPHNE) study: a randomized trial comparing sotalol versus beta-blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with an antitachycardia pacemaker. *Am Heart J* 2008;**156**:373.e1-8.
940. Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;**82**:1932-199.
941. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993;**72**:44A-50A.
942. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:913-920.
943. Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, Schramm TK, Folke F, Fosbol E, Abildstrom SZ, Madsen M, Kober L, Torp-Pedersen C. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace* 2009;**11**:886-891.
944. 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.
945. Lloyd EA, Gersh BJ, Forman R. The efficacy of quinidine and disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion from atrial fibrillation. A double-blind study comparing quinidine, disopyramide and placebo. *S Afr Med J* 1984;**65**:367-369.
946. 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.
947. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;**82**:1106-1116.
948. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Europace* 2014;**16**:308-319.
949. Dagnes N, Lewalter T, Lip GY, Pison L, Proclemer A, Blomstrom-Lundqvist C, Scientific Initiatives Committee EHR. Current practice of antiarrhythmic drug therapy for prevention of atrial fibrillation in Europe: the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;**15**:478-481.
950. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1251-1258.
951. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansoerge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;**35**:1669-1677.
952. Thanigaimani S, Lau DH, Agbaedeng T, Elliott AD, Mahajan R, Sanders P. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;**15**:247-256.
953. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2197-2204.
954. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2299-2307.
955. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1832-1839.
956. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;**152**:86-92.
957. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, Granger CB, Hainer J, Michelson EL, Earle S, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, CHARM Investigators. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am Heart J* 2006;**151**:985-991.
958. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:712-719.
959. 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.
960. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;**296**:1242-1248.
961. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1997-2004.
962. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;**35**:1205-1214.
963. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIAPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;**5**:43-51.
964. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;**13**:610-625.
965. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, Munz BM, Muller P, Steendijk P, Reil GH, Allesie MA, Bohm M, Neuberger HR. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;**33**:2098-2108.
966. Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, Hohl M, Linz D, Oberhofer M, Kaestner L, Reil GH, Thiele H, Steendijk P, Bohm M, Neuberger HR, Lipp P. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;**311**:H1014-H1023.
967. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, Yu CC, Wang YC, Lai LP, Lin JL. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:758-770.
968. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurler S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309-1321.
969. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF

- (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1598-1603.
970. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, Rouleau JL, Sweitzer NK, Fang JC, Saksena S, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:689-697.
971. Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, de Groot JR. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**231**:155-161.
972. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:139-146.
973. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007;**28**:1351-1357.
974. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;**374**:1744-1753.
975. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW, PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;**342**:d1250.
976. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal* 2014;**20**:1268-1285.
977. Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, Kerr CR; CARAF Investigators. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007;**154**:908-913.
978. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;**13**:174-181.
979. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Silletta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tononi G; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012;**308**:2001-2011.
980. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011;**13**:473-479.
981. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC; GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:463-468.
982. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**304**:2363-2372.
983. Kochiadakis GE, Marketou ME, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Mavrikas HE, Kaleboubas MD, Vardas PE. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;**23**:1883-1887.
984. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto GL, Broffoni T, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;**126**:621-625.
985. Ehrlich JR, Look C, Kostev K, Israel CW, Goette A. Impact of dronedarone on the risk of myocardial infarction and stroke in atrial fibrillation patients followed in general practices in Germany. *Int J Cardiol* 2019;**278**:126-132.
986. Camm AJ. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol* 2017;**237**:71-74.
987. DeVecchis R. Long-term antiarrhythmic drug treatment after atrial fibrillation ablation: does a too obstinate rhythm control strategy bring serious risk of proarrhythmia to ablated patients? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;**5**:117-118.
988. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;**106**:263-268.
989. Reimold FR, Reynolds MR. Proarrhythmia and death with antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation, and the unfulfilled promise of comparative effectiveness research. *Am Heart J* 2018;**205**:128-130.
990. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open* 2017;**7**:e016627.
991. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and 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.
992. Milan DJ, Saul JP, Somberg JC, Molnar J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Cardiology* 2017;**136**:52-60.
993. Agusala K, Oesterle A, Kulkarni C, Caprio T, Subacius H, Passman R. Risk prediction for adverse events during initiation of sotalol and dofetilide for the treatment of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;**38**:490-498.
994. Lin CY, Lin YJ, Lo LW, Chen YY, Chong E, Chang SL, Chung FP, Chao TF, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chang Y, Chien KL, Chiou CW, Chen SA. Factors predisposing to ventricular proarrhythmia during antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients with structurally normal heart. *Heart Rhythm* 2015;**12**:1490-1500.
995. Kaab S, Hinterseer M, Nabauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome - a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;**24**:649-657.
996. Lehtonen A, Fodstad H, Laitinen-Forsblom P, Toivonen L, Kontula K, Swan H. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2007;**4**:603-607.
997. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dlugniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller HW, Meinertz T; SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1395-1404.
998. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;**25**:1385-1394.
999. Vallurupalli S, Pothineni NV, Deshmukh A, Paydak H. Utility of routine exercise testing to detect rate-related QRS widening in patients without structural heart disease on class Ic antiarrhythmic agents (flecainide and propafenone). *Am J Cardiol* 2015;**116**:730-732.
1000. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif J-C, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation* 2017;**135**:1788-1798.
1001. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loefer LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:620-625.
1002. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;**27**:96-106.
1003. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity -results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;**155**:310-315.
1004. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;**292**:2471-2477.

1005. Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, Pak HN, Lee MH, Joung B. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
1006. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke* 2017;**48**:857-866.
1007. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;**37**:2315-2381.
1008. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation* 2008;**117**:2583-2590.
1009. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidebuchel H. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:234-242.
1010. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Roden DM, Saavedra P, Ellis C, Whalen SP, Darbar D. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* 2013;**111**:368-373.
1011. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the 'holiday heart': alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;**95**:555-562.
1012. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:290-292.
1013. Liang Y, Mente A, Yusuf S, Gao P, Sleight P, Zhu J, Fagard R, Lonn E, Teo KK; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ* 2012;**184**:E857-866.
1014. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:281-289.
1015. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;**99**:1093-1099.
1016. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;**382**:20-28.
1017. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;**84**:373-383.
1018. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart* 2010;**96**:398-405.
1019. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;**58**:117-125.
1020. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;**316**:1784-1785.
1021. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008;**29**:71-78.
1022. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruzo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;**10**:618-623.
1023. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation - a systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation* 2013;**5**:789.
1024. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, Sibillitz KL, Lindschou J, Gluud C, Taylor RS, Svendsen JH, Berg SK. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**2**:CD011197.
1025. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension* 2017;**70**:854-861.
1026. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;**39**:3021-3104.
1027. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J* 2019;**40**:809-819.
1028. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;**28**:752-759.
1029. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, Polyakov K, Ptaszynski P, Keweloh B, Yao CJ, Pokushalov EA, Romanov AB. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;**323**:248-255.
1030. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A, Group AC. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;**30**:1128-1135.
1031. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:621-627.
1032. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;**29**:88-92.
1033. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;**105**:315-318.
1034. Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Lee HJ, Lim WH, Kang SH, Han KD, Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Oh S. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2016;**223**:953-957.
1035. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;**131**:e29-322.
1036. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tschris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1217-1222.
1037. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:123.
1038. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M, Meng L, Li G, Liu T. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;**17**:96.
1039. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:210-217.
1040. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with

- atrial fibrillation: a study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;**33**.
1041. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2141-2147.
1042. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association between pre-ablation glyceemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;**5**:897-903.
1043. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Levy P, Cowie MR, Doug McEvoy R. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol* 2018;**271**:281-288.
1044. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;**110**:364-367.
1045. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2017;**230**:293-300.
1046. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;**5**:263-276.
1047. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:532-540.
1048. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:300-305.
1049. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP, Michaud GF, van der Geest R, Blankstein R, Steigner M, John RM, Jerosch-Herold M, Malhotra A, Kwong RY. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000421.
1050. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1767-1773.
1051. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:41-51.
1052. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:985-996.
1053. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A, Cervellin G. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med* 2019;**6**:64-69.
1054. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Innes G, Heslop C, MacPhee J, Pourvali R, Heilbron B, McGrath L, Christenson J. Thirty-day and 1-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical cause. *Ann Emerg Med* 2012;**60**:755-765.e2.
1055. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Diemberger I, Popescu MI, Riahi S, Shantsila A, Dan GA, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-A Pilot General Registry Investigators. Changes to oral anticoagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fibrillation final report of the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Int J Cardiol* 2018;**271**:68-74.
1056. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Dan GA, Kalarus Z, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) general pilot registry. *Europace* 2016;**18**:648-657.
1057. Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G, Di Pasquale G, Nardi F, Scherillo M, Lucci D, Fabbri G, Maggioni AP; BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace* 2019;**21**:230-238.
1058. Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, Alvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, Gonzalez-Hermosillo A, Azar-Manzur F, Altamirano-Castillo A, Briseno-Cruz JL, Garcia-Martinez A, Mendoza-Garcia S, Martinez-Sanchez C. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol* 2015;**66**:148-154.
1059. Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2013;**168**:1453-1457.
1060. Chao TF, Huang YC, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GY, Chen SA. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1941-1947.
1061. Sandclemente C, Yeste M, Suarez C, Coll R, Aguilar E, Sahuquillo JC, Lerma R, Monreal M; FRENA Investigators. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med* 2014;**9**:69-77.
1062. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loehr L, Cushman M, Alonso A. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2015;**131**:1843-1850.
1063. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:107-114.
1064. Kravlev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011;**6**:e24964.
1065. Guimaraes PO, Zakrotsky P, Goyal A, Lopes RD, Kaltenbach LA, Wang TY. Usefulness of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2019;**123**:12-18.
1066. Erez A, Goldenberg I, Sabbag A, Nof E, Zahger D, Atar S, Pollak A, Dobrecky-Merye I, Beigel R, Matetzky S, Glikson M, Beinart R. Temporal trends and outcomes associated with atrial fibrillation observed during acute coronary syndrome: real-world data from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS), 2000-2013. *Clin Cardiol* 2017;**40**:275-280.
1067. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**:87-165.
1068. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;**41**:407-477.
1069. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;**21**:192-193.
1070. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:3757-3767.

1071. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagnes N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;**22**:33-46.
1072. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;**381**:1103-1113.
1073. Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, Porela P, Ylitalo A, Vaittinen MA, Puurunen M, Airaksinen TJ, Nyman K, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008;**29**:1001-1010.
1074. Vranckx P, Leebeek FW, Tijssen JG, Koolen J, Stammen F, Herman JP, de Winter RJ, van THAW, Backx B, Lindeboom W, Kim SY, Kirsch B, van Eickels M, Misselwitz F, Verheugt FW. Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLOER trial. *Thromb Haemost* 2015;**114**:258-267.
1075. Vranckx P, Verheugt FW, de Maat MP, Ulmans VA, Regar E, Smits P, ten Berg JM, Lindeboom W, Jones RL, Friedman J, Reilly P, Leebeek FW. A randomised study of dabigatran in elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease patients. *EuroIntervention* 2013;**8**:1052-1060.
1076. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;**65**:1619-1629.
1077. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:981-989.
1078. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, for the WESTEM Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107-1115.
1079. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**377**:1513-1524.
1080. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCLI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423-2434.
1081. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509-1524.
1082. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335-1343.
1083. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, Oldgren J, Ten Berg JM, Kimura T, Hohnloser SH, Lip GYH, Bhatt DL. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2018;**39**:1726-1735a.
1084. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019;pii:2735647.
1085. Andreou I, Briasoulis A, Pappas C, Ikonomidis I, Alexopoulos D. Ticagrelor versus clopidogrel as part of dual or triple antithrombotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;**32**:287-294.
1086. Fu A, Singh K, Abunassar J, Malhotra N, Le May M, Labinaz M, Glover C, Marquis JF, Froeschl M, Dick A, Hibbert B, Chong AY, So DY; CAPITAL Investigators. Ticagrelor in triple antithrombotic therapy: predictors of ischemic and bleeding complications. *Clin Cardiol* 2016;**39**:19-23.
1087. Jackson LR, 2nd, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Effron M, Peterson ED, Wang TY. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;**8**:1880-1889.
1088. Sarafoff N, Martischonig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;**61**:2060-2066.
1089. Verlinden NJ, Coons JC, Isabella CJ, Kane-Gill SL. Triple antithrombotic therapy with aspirin, P2Y12 inhibitor, and warfarin after percutaneous coronary intervention: an evaluation of prasugrel or ticagrelor versus clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;**22**:546-551.
1090. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;**39**:1330-1393.
1091. Pikijsa S, Sztrija LK, Sebastian Mutzenbach J, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs* 2017;**31**:747-757.
1092. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. 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**:2333-2337.
1093. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983;**14**:688-693.
1094. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;**355**:1205-1210.
1095. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;**38**:423-430.
1096. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, San Roman L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015;**46**:2981-2986.
1097. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, Palmerini F, Biagini S, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008;**39**:2249-2256.
1098. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, Binder J, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;**32**:334-341.
1099. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;**18**:117-126.
1100. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsigoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappellari M, Zedde M, Ntaios G, Karagiozi E, Athanasakis G, Makaritsis K, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Becattini C, Mosconi MG, Cimini LA, Soloperto R, Masotti L, Vannucchi V, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Sohn SI, Marcheselli S, Mumoli N, De Lodovici ML, Bono G, Furie KL, Tadi P, Yaghi S, Toni D, Letteri F, Tassinari T, Kargiotis O, Lotti EM, Flomin Y, Mancuso M, Maccarrone M, Giannini N, Bandini F, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Scoditti U, Denti L, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Gourbali V, Orlandi G, Giuntini M, Chiti A, Giorli E, Gialdini G, Corea F, Ageno W, Bellesini M,

- Colombo G, Monaco S, Maimone Baronello M, Karapanayiotides T, Caso V. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With NonVitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**.
1101. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, Engelter ST, Bonati LH, De Marchis GM. Early start of DOAC after ischemic stroke: risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology* 2016;**87**:1856-1862.
1102. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, Yamagami H, Terasaki T, Yoshimura S, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Nagakane Y, Kameda T, Hasegawa Y, Shibuya S, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Matsuki T, Homma K, Takasugi J, Tokunaga K, Sato S, Kario K, Kitazono T, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: the SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke* 2016;**11**:565-574.
1103. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, Kim YD, Park MS, Kim EG, Cha JK, Sung SM, Yoon BW, Bang OY, Seo WK, Hwang YH, Ahn SH, Kang DW, Kang HG, Yu KH. Phase 2 exploratory clinical study to assess the effects of xarelto versus warfarin on ischemia B, hospital stay in acute cerebral infarction patients with non-valvular atrial fibrillation study G. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;**74**:1206-1215.
1104. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritis K, Michel P. Nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017;**12**:589-596.
1105. Gonzalez ME, Klein FR, Riccio PM, Cassara FP, Munoz Giacomelli F, Racosta JM, Roberts ES, Sposato LA. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;**22**:e486-491.
1106. Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, Fang J, Fridman S, Paquet M, Saposnik G. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology* 2018;**90**:e924-e931.
1107. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, Chan PS, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Freeman JV, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli GV, Reiffel JA, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e007633.
1108. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amareno P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;**378**:2191-2201.
1109. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RESPECT ESUS Steering Committee Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;**380**:1906-1917.
1110. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, Haeusler KG, Mikulik R, Kasner SE, Toni D, Arauz A, Ntaios G, Hankey GJ, Perera K, Pagola J, Shuaib A, Lutsep H, Yang X, Uchiyama S, Endres M, Coutts SB, Karlinski M, Czlonkowska A, Molina CA, Santo G, Berkowitz SD, Hart RG, Connolly SJ. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019.
1111. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schrieck J, Zuern CS, Nagele T, Brachmann J, Jung W, Gahn G, Schmid E, Baezner H, Keller T, Petzold GC, Schrickel JW, Liman J, Wachter R, Schon F, Schabet M, Lindner A, Ludolph AC, Kimmig H, Jander S, Schlegel U, Gawaz M, Ziemann U. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke* 2017;**12**:985-990.
1112. Li Y-G, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B, Wang Y-T, Lip GYH, Fauchier L. C2HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a French nationwide study. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012546.
1113. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratna M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;**370**:2467-2477.
1114. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;**370**:2478-2486.
1115. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jurries F, Messerschmid A, Behnke N, Groschel S, Uphaus T, Grings A, Ibis T, Klimpe S, Wagner-Heck M, Arnold M, Protzenko E, Heuschmann PU, Conen D, Weber-Kruger M; Find-AF (randomised) Investigators and Coordinators. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;**16**:282-290.
1116. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchoff P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;**44**:3357-3364.
1117. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;**45**:520-526.
1118. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;**14**:377-387.
1119. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016;**86**:261-269.
1120. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, Davidson T. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2015;**17**:207-214.
1121. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, Mamdani M, Thorpe KE, Dorian P, Sharma M, Laupacis A, Gladstone DJ, on behalf of the EMBRACE Steering Committee. Potential cost-effectiveness of ambulatory cardiac rhythm monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke* 2016;**47**:2380-2385.
1122. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:309-315.
1123. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, Lim JS, Shiozawa M, Koga M, Li L, Lovelock C, Chabriet H, Hennerici M, Wong YK, Mak HKF, Prats-Sanchez L, Martinez-Domeno A, Inamura S, Yoshifujii K, Arsava EM, Horstmann S, Purrucker J, Lam BYK, Wong A, Kim YD, Song TJ, Schrooten M, Lemmens R, Eppinger S, Gattringer T, Uysal E, Tanriverdi Z, Bornstein NM, Assayag EB, Hallevi H, Tanaka J, Hara H, Coutts SB, Hert L, Polymeris A, Seiffge DJ, Lyrer P, Algra A, Kappelle J, Al-Shahi Salman R, Jager HR, Lip GYH, Mattle HP, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Gunkel S, Christ N, Abrigo J, Leung T, Chu W, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams DJ, Kooi ME, van Dam-Nolen DHK, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Maaijwee N, Guevarra C, Yatawara C, Mendyk AM, Delmaire C, Kohler S, van Oostenbrugge R, Zhou Y, Xu C, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Lou M, Staals J, Bordet R, Kandiah N, de Leeuw FE, Simister R, van der Lugt A, Kelly PJ, Wardlaw JM, Soo Y, Fluri F, Srikanth V, Calvet D, Jung S, Kwa VIH, Engelter ST, Peters N, Smith EE, Yakushiji Y, Orken DN, Fazekas F, Thijs V, Heo JH, Mok V, Veltkamp R, Ay H, Imaizumi T, Gomez-Anson B, Lau KK, Jouvent E, Rothwell PM, Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2019;**18**:653-665.
1124. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, Sheth KN, Hanley DF, Ziai WC, Kamel H. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;**48**:1594-1600.
1125. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S. Dabigatran compared with warfarin in patients

- with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;**9**:1157-1163.
1126. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;**11**:503-511.
1127. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;**11**:315-322.
1128. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, Silverman S, Singhal AB, Nicolau JC, SomaRaju B, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* 2016;**47**:2075-2082.
1129. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;**11**:225-231.
1130. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;**342**:1255-1262.
1131. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 2016;**41**:241-247.
1132. Salmonson T, Dagne JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;**3**:42-47.
1133. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;**13**:1790-1798.
1134. Anderson I, Cifu AS. Management of bleeding in patients taking oral anticoagulants. *JAMA* 2018;**319**:2032-2033.
1135. Milling TJ Jr, Refaai MA, Sarode R, Lewis B, Mangione A, Durn BL, Harman A, Lee ML, Goldstein JN. Safety of a four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIIb clinical trials. *Acad Emerg Med* 2016;**23**:466-475.
1136. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal -full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;**377**:431-441.
1137. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;**380**:1326-1335.
1138. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitzka D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, Raghoebar M, Patel MR, Weitz JI, Levy JH. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;**12**:1428-1436.
1139. Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, Bachman B, Chervoneva I, Kraft WK. Reversibility of apixaban anticoagulation with a four-factor prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Clin Transl Sci* 2016;**9**:176-180.
1140. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;**131**:82-90.
1141. Isnard R, Bauer F, Cohen-Solal A, Damy T, Donal E, Galinier M, Hagege A, Jourdain P, Leclercq C, Sabatier R, Trochu JN, Cohen A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;**109**:641-650.
1142. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1192-1200.
1143. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;**33**:1342-1433.
1144. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, Kistler PM, Briffa T, Wong J, Abhayaratna W, Thomas L, Audehm R, Newton P, O'Loughlin J, Branagan M, Connell C. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ* 2018;**27**:1123-1208.
1145. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;**37**:2129-2200.
1146. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, Felker GM, Piccini JP, Allen LA, Heidenreich PA, Peterson ED, Yancy CW, Fonarow GC, Hernandez AF. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011560.
1147. Filippatos G, Farmakis D. How to use beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2897-2900.
1148. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Lip GY. beta-Blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2016;**9**:e002597.
1149. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;**368**:1005-1011.
1150. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;**85**:468-477.
1151. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, Misu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;**26**:1866-1872.
1152. Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptaszek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015;**115**:220-226.
1153. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM 3rd, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006;**82**:1392-1399.
1154. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM 3rd. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;**84**:434-442.
1155. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;**104**:159-63.
1156. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA₂DS₂-VASc score

- in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;**36**:1822-1830.
1157. Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nationwide cohort study. *Europace* 2019;**21**:33-40.
1158. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;**1**:1209-1212.
1159. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2016;**115**:1056-1063.
1160. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation* 2017;**135**:714-716.
1161. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1123-1131.
1162. Bisson A, Bodin A, Clementy N, Bernard A, Babuty D, Lip GYH, Fauchier L. Stroke, thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation according to the EHRA valvular heart disease classification. *Int J Cardiol* 2018;**260**:93-98.
1163. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wöhrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;**10**:66-74.
1164. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimarães AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetché D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volki AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S, for the GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;**382**:120-129.
1165. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoon ML, Van de Werf F, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;**369**:1206-1214.
1166. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;**14**:337-351.
1167. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;**44**:1329-1336.
1168. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;**367**:625-635.
1169. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;**29**:S71-78.
1170. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:3816-3822.
1171. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM, Lip GYH. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2014;**145**:1370-1382.
1172. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc'h P, Angoulvant D, Babuty D, Halimi JM, Lip GYH. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2018;**198**:39-45.
1173. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016;**134**:24-36.
1174. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;**129**:961-970.
1175. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;**32**:2387-2394.
1176. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanas F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;**33**:2821-2830.
1177. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Baker WL. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019;**132**:1078-1083.
1178. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, Jardine MJ, Sood MM, Garg AX, Palmer SC, Mark PB, Wheeler DC, Jha V, Freedman B, Johnson DW, Perkovic V, Badve SV. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;**171**:181-189.
1179. Pokorney SD. RENal hemodialysis patients Allocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 2019.
1180. Violi F, Davi G, Hiatt W, Lip GY, Corazza GR, Perticone F, Proietti M, Pignatelli P, Vestri AR, Basili S; ARAPACIS Study Investigators. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:2255-2256.
1181. Bruere H, Fauchier L, Bernard Brunet A, Pierre B, Simeon E, Babuty D, Clementy N. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation. *Am J Med* 2015;**128**:30-37.
1182. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrototoxic state. *Am J Med* 1982;**72**:903-906.
1183. Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace* 2014;**16**:477-484.
1184. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;**145**:105-112.e15.
1185. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, Rocha A, Augusto A, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;**42**:1239-1249.
1186. Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, Desai J, Wallentin LC, Ezekowitz M, Connolly S, Reilly P, Brueckmann M, Ilgenfritz J, Aisenberg J. Locations and mucosal lesions responsible for major gastrointestinal bleeding in patients on warfarin or dabigatran. *Dig Dis Sci* 2018;**63**:1878-1889.
1187. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;**114**:819-825.
1188. O'Dea D, Whetteckey J, Ting N. A prospective, randomized, open-label study to evaluate two management strategies for gastrointestinal symptoms in patients newly on treatment with dabigatran. *Cardiol Ther* 2016;**5**:187-201.
1189. Lai HC, Chien WC, Chung CH, Lee WL, Wu TJ, Wang KY, Liu CN, Liu TJ. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2016;**223**:829-837.
1190. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:173-180.
1191. Potpara TS, Lip GY. Drug-induced liver injury with oral anticoagulants: a threat or not? *Heart* 2017;**103**:809-811.
1192. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Buller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb Res* 2018;**170**:102-108.
1193. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;**76**:89-98.

1194. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G, Torp-Pedersen C, Lip GYH, Hlatky MA, Olesen JB. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J* 2019.
1195. Arun M, Brauneis D, Doros G, Shelton AC, Sloan JM, Quillen K, Ruberg FL, Sancharawala V, Varga C. The incidence of atrial fibrillation among patients with AL amyloidosis undergoing high-dose melphalan and stem cell transplantation: experience at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2017;**52**:1349-1351.
1196. Yuan M, Tse G, Zhang Z, Han X, Wu WKK, Li G, Xia Y, Liu T. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Ther* 2018;**36**:e12475.
1197. Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, Mahmood SS, Barac A, Groarke JD, Hayek SS, Dani S, Venesy D, Patten R, Nohria A. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;**4**:1491-1500.
1198. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foa R, Gaidano G, Ghia PP, Martelli M, Marasca R, Massaia M, Mauro FR, Minotti G, Molica S, Montillo M, Pinto A, Tedeschi A, Vitolo U, Zinzani PL. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018;**36**:624-632.
1199. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;**17**:31-37.e13.
1200. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;**155**:469-473.
1201. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e005155.
1202. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. 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.
1203. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace* 2013;**15**:1436-1444.
1204. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;**285**:2370-2375.
1205. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013;**15**:486-493.
1206. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;**6**:213-220.
1207. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:827-837.
1208. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;**69**:546-554.
1209. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;**131**:157164.
1210. Biteker M, Basaran O, Dogan V, Altun I, Ozpamuk Karadeniz F, Tekkesin AI, Cakilli Y, Turkkani C, Hamidi M, Demir V, Gursoy MO, Tek Ozturk M, Aksan G, Seyis S, Balli M, Alici MH, Bozyel S. Real-world clinical characteristics and treatment patterns of individuals aged 80 and older with nonvalvular atrial fibrillation: results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;**65**:1684-1690.
1211. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, Radford MJ. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;**31**:822-827.
1212. Ghaswalla PK, Harpe SE, Slattum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;**10**:25-36.e2.
1213. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 2016;**203**:660-666.
1214. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation* 2018;**10**:1870.
1215. Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GYH, on behalf of the AF Gen Pilot Investigators. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace* 2017;**19**:722-733.
1216. Singh P, Arrebad PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther* 2011;**36**:166-171.
1217. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol* 2016;**13**:226-232.
1218. Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;**56**:407-415.
1219. Phelan EA, Mahoney JE, Voit JC, Stevens JA. Assessment and management of fall risk in primary care settings. *Med Clin North Am* 2015;**99**:281-293.
1220. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;**125**:773-778.
1221. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008;**42**:523-532.
1222. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**147**:590-592.
1223. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;**7**:159-166.
1224. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;**36**:151-156.
1225. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;**62**:857-864.
1226. Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;**7**:300-306.
1227. Alnsara H, Haim M, Senderey AB, Reges O, Leventer-Roberts M, Arnson Y, Leibowitz M, Hoshen M, Avgil-Tsadok M. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: experience from the real world. *Heart Rhythm* 2019;**16**:31-37.
1228. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RELY) trial. *Circulation* 2011;**123**:2363-2372.
1229. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;**130**:138-146.
1230. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:1864-1872.
1231. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iekushi K, Yamanaka S, Tajiri M; J-ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in

- Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ J* 2014;**78**:1349-1356.
1232. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman, EM. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003432.
1233. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2018;**72**:105-112.
1234. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanus F, Yusuf S, Hart RG. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing* 2016;**45**:77-83.
1235. Ruiz Ortiz M, Muniz J, Rana Miguez P, Roldan I, Marin F, Asuncion Esteve-Pastor M, Cequier A, Martinez-Selles M, Bertomeu V, Anguita M; FANTASIA Study Investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace* 2018;**20**:1577-1583.
1236. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Pan X, Nadkarni A, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Lip GYH. Comparisons between oral anticoagulants among older nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Am Geriatr Soc* 2019;**67**:1662-1671.
1237. Dillinger JG, Aleil B, Cheggour S, Benhamou Y, Bejot Y, Marechaux S, Delluc A, Bertoletti L, Lellouche N. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;**111**:85-94.
1238. Nieuwlaet R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2007;**153**:1006-1012.
1239. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni N, Boriani G, Maggioni AP, Popescu MI, Rasmussen LH, Crijns H, Lip GYH; EORP-AF Investigators. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: the EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol* 2015;**1**:326-334.
1240. Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, Nobili A, Pirro M, Mannucci PM, Lip GYH, Lupattelli G; REPOSI Investigators. Choice and outcomes of rate control versus rhythm control in elderly patients with atrial fibrillation: a report from the REPOSI Study. *Drugs Aging* 2018;**35**:365-373.
1241. Shariff N, Desai RV, Patel K, Ahmed MI, Fonarow GC, Rich MW, Aban IB, Banach M, Love TE, White M, Aronow WS, Epstein AE, Ahmed A. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;**126**:887-893.
1242. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, Mazurek M, Tahmatzidis D, Boriani G, Novo S, Lip GYH; EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;**20**:243-252.
1243. Abdin A, Yalin K, Lyan E, Sawan N, Liosis S, Meyer-Saraei R, Elsner C, Lange SA, Heeger CH, Eitel C, Eitel I, Tilz RR. Safety and efficacy of cryoballoon ablation for the treatment of atrial fibrillation in elderly patients. *Clin Res Cardiol* 2019;**108**:167-174.
1244. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, Schweikert RA, Saliba W, Saad EB, Bash D, Williams-Andrews M, Rossillo A, Erciyas D, Khaykin Y, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou PJ, Natale A. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;**15**:8-13.
1245. Bulava A, Hanis J, Dusek L. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians-10-year experience of a one high-volume center. *J Geriatr Cardiol* 2017;**14**:575-581.
1246. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB, Nelson J, Day JD. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;**33**:146-152.
1247. Heeger CH, Bellmann B, Fink T, Bohnen JE, Wissner E, Wohlmuth P, Rottner L, Sohns C, Tilz RR, Mathew S, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Luker J, Sultan A, Plenge T, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner I, Metzner A, Steven D, Rillig A. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in the elderly: a multicenter study. *Int J Cardiol* 2019;**278**:108-113.
1248. Kis Z, Noten AM, Martirosyan M, Hendriks AA, Bhagwandien R, Szili-Torok T. Comparison of long-term outcome between patients aged <65 years vs. >/=65 years after atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol* 2017;**14**:569-574.
1249. Lim T, Day D, Weiss P, Crandall BG, May HAT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Mahapatra S, Bunch TJ. More aggressive left atrial ablation in elderly patients does not increase procedural complications. *J Innov Card Rhythm Manag* 2011;**2**:206-211.
1250. Lin T, Du X, Bai R, Chen YW, Yu RH, Long DY, Tang RB, Sang CH, Li SN, Ma CS, Dong JZ. Long-term results of single-procedure catheter ablation for atrial fibrillation in pre-and post-menopausal women. *J Geriatr Cardiol* 2014;**11**:120-125.
1251. Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Giannopoulos G, Karelitis V, Defferos S, Sideris A. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2014;**11**:291-295.
1252. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Schmidt B, Chun J, Wohlmuth P, Deiss S, Lemes C, Maurer T, Fink T, Heeger C, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Ablation of atrial fibrillation in patients >=75 years: long-term clinical outcome and safety. *Europace* 2016;**18**:543-549.
1253. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Coutts L, Hongo R, Beheiry S, Natale A. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:687-693.
1254. Tan HW, Wang XH, Shi HF, Yang GS, Zhou L, Gu JN, Jiang WF, Liu X. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Int J Cardiol* 2010;**145**:147-148.
1255. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E, Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:621-626.
1256. Abugattas JP, Iacopino S, Moran D, De Regibus V, Takarada K, Mugnai G, Stroker E, Coutino-Moreno HE, Choudhury R, Storti C, De Greef Y, Paparella G, Brugada P, de Asmundis C, Chierchia GB. Efficacy and safety of the second generation cryoballoon ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients over 75 years: a comparison with a younger cohort. *Europace* 2017;**19**:1798-1803.
1257. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, Weiss JP, Mallender C, Osborn JS, Anderson JL, Day JD. The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:141-146.
1258. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, Jiang Q, Crawford T, Good E, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:36-43.
1259. Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M, Pullen T, Lynady C. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;**25**:31-35.
1260. Liu Y, Huang H, Huang C, Zhang S, Ma C, Liu X, Yang Y, Cao K, Wu S, Wang F; National Atrial Fibrillation Working Group of Chinese Society of Pacing and Electrophysiology. Catheter ablation of atrial fibrillation in Chinese elderly patients. *Int J Cardiol* 2011;**152**:266-267.
1261. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:143-149.
1262. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J, Calkins H. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:627-631.
1263. Srivatsa UN, Danielsen B, Anderson I, Amsterdam E, Pezeshkian N, Yang Y, White RH. Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 2005-2009. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1898-1903.
1264. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;**39**:453-460.
1265. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Day JD, Johannings K, Long Y, Mallender C, Olson JL, Osborn JS, Weiss JP, Bunch TJ. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;**11**:2206-2213.

1266. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler M, Day JD, Weiss JP, Osborn JS, Mallender C, Anderson JL, Bunch TJ. Percent time with a supratherapeutic INR in atrial fibrillation patients also using an antiplatelet agent is associated with long-term risk of dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;**26**:1180-1186.
1267. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Mallender C, Osborn JS, Stevens SM, Weiss JP, Woller SC, Bunch TJ. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;**118**:210-214.
1268. Zhang C, Gu ZC, Shen L, Pan MM, Yan YD, Pu J, Liu XY, Lin HW. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci* 2018;**10**:258.
1269. Sogaard M, Skjoth F, Jensen M, Kjaeldgaard JN, Lip GYH, Larsen TB, Nielsen PB. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011358.
1270. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J* 2019;**40**:2327-2335.
1271. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;**57**:589-594.
1272. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler M, Stricker BH. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther* 2001;**70**:561-566.
1273. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: the who, the when and the how? *Heart* 2015;**101**:424-429.
1274. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1363-1371.
1275. Caldeira D, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;**4**:111-118.
1276. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012;**154**:270-274.
1277. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:1365-1370.
1278. Roos-Hesselink J, Meijboom F, Spitaels S, van Domburg R, van Rijen E, Utens E, Bogers A, Simoons M, Simoons ML. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 21-33 years. *Eur Heart J* 2003;**24**:190-197.
1279. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Bejot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guerin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Rande JL, Eicher JC, Meneveau N, Lussan JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;**377**:1011-1021.
1280. Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK, Tweddell JS, Bartz PJ. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013;**8**:434-439.
1281. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosakai Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation* 1998;**98**:I1399-402.
1282. Shim H, Yang JH, Park PW, Jeong DS, Jun TG. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;**46**:98-103.
1283. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;**6**:1032-1040.
1284. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008;**5**:704-709.
1285. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:401-407.
1286. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggreffe M. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;**108**:965-970.
1287. Borggreffe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Schimpf R. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005;**38**:75-80.
1288. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggreffe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;**27**:2440-2447.
1289. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggreffe M, Gaita F. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;**58**:587-595.
1290. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:802-812.
1291. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004;**25**:879-884.
1292. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1169-1175.
1293. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1149-1153.
1294. Rodriguez-Manero M, Namdar M, Sarkozy A, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, de Asmundis C, Chierchia GB, Wauters K, Rao JY, Bayrak F, Van Malderen S, Brugada P. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013;**111**:362-367.
1295. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study -part 2. *Circulation* 2013;**128**:1739-1747.
1296. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, Berrueto A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Mont L, Brugada R, Brugada J. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverterdefibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1991-2002.
1297. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Fukamizu S, Nagaoka I, Horie M, Harada K, Hiraoka M. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2007;**71**:1606-1609.
1298. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011;**8**:864-871.
1299. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e001002.
1300. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;**100**:465-472.

1301. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, Rastegar H, Estes NAM, Maron MS, Maron BJ. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;**136**:2420-2436.
1302. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:1862-1865.
1303. Van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;**119**:100-105.
1304. Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, Oreziak A, Baranowski R, Spiewak M, Marczak M, Klisiewicz A, Szepietowska B, Chmielak Z, Witkowski A. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;**41**:1336-1340.
1305. Choi YJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Park J, Lee E, Choe W, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Oh S. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2018;**273**:130-135.
1306. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;**106**:720-722.
1307. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, Judge DP, Tandri H, Calkins H. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1661-1668.
1308. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, Mueller-Burri SA, Wolber T, Haegeli LM, Krasniqi N, Tanner FC, Steffel J, Brunckhorst C, Duru F. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;**78**:2854-2861.
1309. Bourfiss M, Te Riele AS, Mast TP, Cramer MJ, Van Der Heijden JF, Van Veen TA, Loh P, Dooijes D, Hauer RN, Velthuis BK. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;**27**:1420-1428.
1310. Mussigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnolli L, Hilbert S, Kosiuk J, Dinov B, Bode K, Kircher S, Dagres N, Richter S, Sommer P, Husser D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace* 2018;**20**:1182-1187.
1311. Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, Poulain F, Frank R, Fontaine GH. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1991;**67**:1153.
1312. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, Edvardsen T, Haugaa KH. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2018;**39**:853-860.
1313. Van Rijsingen IA, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Grasso M, Serio A, Jenkins S, Rowland C, Richard P, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Christiaans I, Pinto YM. Gender-specific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:376-384.
1314. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, Stevenson WG, Macintyre CJ, Ho CY, Thompson T, Vohra JK, Kalman JM, Zeppenfeld K, Sacher F, Tedrow UB, Lakdawala NK. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2299-2307.
1315. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Viganò M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:1250-1260.
1316. Stollberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol* 2009;**133**:41-45.
1317. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, Deveci B, Sahin O, Kisacik HL, Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail* 2006;**12**:726-733.
1318. Li S, Zhang C, Liu N, Bai H, Hou C, Wang J, Song L, Pu J. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e009910.
1319. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, Ciconte G, Saviano M, Ferrari M, Sommariva E, Sacchi S, Ciaccio C, Kallergis EM, Santinelli V. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J* 2009;**30**:2985-2992.
1320. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;**16**:394-396.
1321. Peters S. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? *Circ J* 2015;**79**:446.
1322. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ, Jr., Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:1715-1724.
1323. Olesen MS, Yuan L, Liang B, Holst AG, Nielsen N, Nielsen JB, Hedley PL, Christiansen M, Olesen SP, Haunso S, Schmitt N, Jespersen T, Svendsen JH. High prevalence of long QT syndrome-associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;**5**:450-459.
1324. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, Giachino D, Bianchi F, Barbonaglia L, Ferraro A. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm* 2014;**11**:259-265.
1325. Conte G, Dewals W, Siera J, de Asmundis C, Ciconte G, Chierchia GB, Di Giovanni G, Baltogiannis G, Saitoh Y, Levinstein M, La Meir M, Wellens F, Pappaert G, Brugada P. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management, and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2272-2279.
1326. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;**103**:1496-1501.
1327. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;**104**:2517-2524.
1328. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;**102**:858-864.
1329. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2540-2550.
1330. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;**19**:1319-1321.
1331. Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014;**11**:58-66.
1332. Van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggreve M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019;**40**:2953-2961.
1333. Sugiyasu A, Oginosawa Y, Nogami A, Hata Y. A case with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia unmasked after successful ablation of atrial tachycardias from pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;**32**:e21-24.
1334. Veltmann C, Kuschyk J, Schimpf R, Streitner F, Schoene N, Borggreve M, Wolpert C. Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clin Res Cardiol* 2010;**99**:37-44.

1335. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;**301**:1080-1085.
1336. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalaki P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;**41**:655-720.
1337. Morady F, DiCarlo LA, Jr., Baerman JM, De Buitelir M. Effect of propranolol on ventricular rate during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;**10**:492-496.
1338. Sellers TD Jr, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation* 1977;**56**:260-267.
1339. Glatzer KA, Dorostkar PC, Yang Y, Lee RJ, Van Hare GF, Keung E, Modin G, Scheinman MM. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation* 2001;**104**:1933-1939.
1340. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1987;**9**:1357-1363.
1341. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990;**16**:1408-1414.
1342. Crijns HJ, den Heijer P, van Wijk LM, Lie KI. Successful use of flecainide in atrial fibrillation with rapid ventricular rate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1988;**115**:1317-1321.
1343. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2010;**5**:421-426.
1344. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation* 2017;**135**:619-621.
1345. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ; Zahara Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:2303-2311.
1346. Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landzberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;**98**:145-151.
1347. Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women - a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e003182.
1348. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008;**31**:538-541.
1349. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;**39**:3165-3241.
1350. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;**126**:268-269.
1351. Moore JS, Teefey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2012;**67**:298-312.
1352. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;**130**:871-876.
1353. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG* 2002;**109**:1406-1407.
1354. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GYH, Malmberg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J* 2018;**39**:1442-1445.
1355. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:545-547.
1356. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1436-1438.
1357. 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.
1358. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, Bisbal F, Hevia S, Vidorreta S, Borrás R, Falces C, Embid C, Montserrat JM, Berrueto A, Coca A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace* 2016;**18**:57-63.
1359. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Height, weight, and aerobic fitness level in relation to the risk of atrial fibrillation. *Am J Epidemiol* 2018;**187**:417-426.
1360. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;**23**:477-482.
1361. Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, Vidal B, Scalise A, Tejeira A, Berrueto A, Brugada J, GIRAFIA Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;**10**:15-20.
1362. Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2017;**14**:88-101.
1363. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1033-1038.
1364. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berrueto A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010;**12**:30-36.
1365. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidbuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace* 2011;**13**:1386-1393.
1366. 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.
1367. 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.
1368. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, Tverdal A, Nystad W. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart* 2013;**99**:1755-1760.
1369. O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, Prutkin JM, Huang CC, Xu X, Chae SH, Bollen BA, Piccini JP, Schwann NM, Mahajan A, Ruel M, Body SC, Sellke FW, Mathew J, Muehlschlegel JD. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/ European Association of Cardiothoracic Anaesthetists practice advisory for the management of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;**33**:12-26.
1370. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, Rahman F, McManus DD, Tadros TM, Levy D, Vasan RS, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015;**131**:1648-1655.
1371. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;**16**:417-436.
1372. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:793-801.
1373. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL 2nd, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangano RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ, CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;**374**:1911-1921.

1374. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;**20**:43-47.
1375. Philip I, Berroeta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;**27**:344-352.
1376. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;**26**:504-511.
1377. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J* 2014;**167**:593600.e1.
1378. Konstantino Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazer B, Amit G. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long-term atrial fibrillation and stroke. *Isr Med Assoc J* 2016;**18**:744-748.
1379. Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke* 2019;**50**:1364-1371.
1380. AlTurki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, Bessissow A, Vieira L, Greiss I, Essebag V, Healey JS, Huynh T. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;**13**:e007437.
1381. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;**291**:1720-1729.
1382. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:742-748.
1383. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Salvatici M, Tedeschi I, Bacchiani G, Beggato M, Meroni CA, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Veglia F, Casiraghi M, Spaggiari L, Venturino M, Cipolla CM. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: the PRESAGE Trial. *Ann Surg* 2016;**264**:244-251.
1384. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, Kitadani J, Tabata H, Takeuchi A, Yamaue H. Randomized clinical trial of liofilol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2017;**104**:1003-1009.
1385. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003611.
1386. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, Varol E, Dogan A, Okutan H. Metoprolol vs. carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2013;**34**:597-604.
1387. O'Neal JB, Billings FTt, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP, Shaw AD. Effect of preoperative beta-blocker use on outcomes following cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2017;**120**:1293-1297.
1388. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1839-1847.
1389. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J* 2012;**42**:1078-1087.
1390. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK, Schwarz C, Lehner E, Strasser U, Lassnig E, Lamm G, Eber B; Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2004;**147**:636-643.
1391. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: metaanalysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007;**27**:360-368.
1392. Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:339-344; discussion 345-346.
1393. Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, Rieger KM, Hammoud ZT, Young JV, Kesler KA. A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2009;**88**:886-893; discussion 894-895.
1394. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;**228**:958-966.
1395. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care* 2017;**42**:69-77.
1396. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J* 2016;**178**:102-107.
1397. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Mirhosseini SJ, Liakopoulos O, Sabashnikov A, Dehghan HR, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Ghaffari N, Vahabzadeh V, Aghabagheri M, Mozayan MR, Popov AF. Posterior pericardiectomy in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;**23**:354-362.
1398. Hu XL, Chen Y, Zhou ZD, Ying J, Hu YH, Xu GH. Posterior pericardiectomy for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;**215**:252-256.
1399. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;**151**:80-85.
1400. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D; Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;**308**:1761-1767.
1401. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum A, Quantz M, Tagarakis G, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;**386**:1243-1253.
1402. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol* 2012;**109**:219-225.
1403. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;**226**:501-511; discussion 511-513.
1404. Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014;**312**:616-622.
1405. Horwich P, Buth KJ, Legare JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg* 2013;**28**:8-13.
1406. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic coronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;**37**:1353-1359.
1407. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;**94**:331-335.
1408. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rorth R, Gundlund A, Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2018;**3**:417-424.
1409. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2027-2036.
1410. POISE Study group., Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-

- release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**371**:1839-1847.
1411. Leonardi M, Bissett J. Prevention of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;**20**:417-423.
1412. Roberts JD, Dewland TA, Glidden DV, Hoffmann TJ, Arking DE, Chen LY, Psaty BM, Olgin JE, Alonso A, Heckbert SR, Marcus GM. Impact of genetic variants on the upstream efficacy of renin-angiotensin system inhibitors for the prevention of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016;**175**:9-17.
1413. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J* 2012;**33**:531-537.
1414. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Marchioli R, Franzosi MG, Latini R, Nicolosi GL, Porcu M, Cosmi F, Stefanelli S, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J* 2009;**30**:2327-2336.
1415. Zhou X, Du JL, Yuan J, Chen YQ. Statin therapy is beneficial for the prevention of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2013;**707**:104-111.
1416. Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2012;**74**:744-756.
1417. MacFarlane PW, Murray H, Sattar N, Stott DJ, Ford I, Buckley B, Jukema JW, Westendorp RG, Shepherd J. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace* 2011;**13**:634-639.
1418. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A; ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:2023-2031.
1419. Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messig M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Am Heart J* 2011;**161**:993-999.
1420. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013;**28**:7-18.
1421. Yang Q, Qi X, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;**14**:99.
1422. Martino A, Pezzi L, Magnano R, Salustri E, Penco M, Calo L. Omega 3 and atrial fibrillation: where are we? *World J Cardiol* 2016;**8**:114-119.
1423. Linde C, Bongioni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, Gillis AM, Haugaa KH, Lip GYH, Van Gelder I, Malik M, Poole J, Potpara T, Savelieva I, Sarkozy A; ESC Scientific Document Group. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;**20**:1565-1565a.
1424. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, Lip GY. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012;**161**:39-44.
1425. Potpara TS, Blomstrom-Lundqvist C. Sex-related differences in atrial fibrillation: can we discern true disparities from biases? *Heart* 2017;**103**:979-981.
1426. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh B, Hylek E, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF registry. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:282-291.
1427. Lang C, Seyfang L, Ferrari J, Gatteringer T, Greisenegger S, Willeit K, Toell T, Krebs S, Brainin M, Kiechl S, Willeit J, Lang W, Knoflach M; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2017;**48**:778-780.
1428. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GY, Olshansky B. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol* 2012;**110**:1799-1802.
1429. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Rancho AV, Veeger NJ, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1298-1306.
1430. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, Taggart RT, Towbin JA, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:93-99.
1431. Zylla MM, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Eckardt L, Tebbenjohanns J, Spitzer SG, Schumacher B, Hochadel M, Senges J, Katus HA, Thomas D. Sex-related outcome of atrial fibrillation ablation: insights from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm* 2016;**13**:1837-1844.
1432. Patel N, Deshmukh A, Thakkar B, Coffey JO, Agnihotri K, Patel A, Ainani N, Nalluri N, Patel N, Patel N, Patel N, Badheka AO, Kowalski M, Hendel R, Viles-Gonzalez J, Noseworthy PA, Asirvatham S, Lo K, Myerburg RJ, Mitrani RD. Gender, race, and health insurance status in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;**117**:1117-1126.
1433. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Oduyayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;**532**:h7013.
1434. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* 2015;**17**:1777-1786.
1435. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY; REPOSI Investigators. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol* 2016;**105**:912-920.
1436. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events -European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;**16**:6-14.
1437. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;**35**:3365-3376.
1438. Jortveit J, Pripp AH, Langorgen J, Halvorsen S. Poor adherence to guideline recommendations among patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**20**:4787319841940.
1439. Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljagic Z, Manola S, Music L, Musetescu R, Badila E, Mitic G, Papanastasi V, Dimitrova ES, Polovina MM, Petranov SL, Djergo H, Loncar D, Bijedic A, Brusich S, Lip GY; Balkan-AF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan region: the BALKAN-AFSurvey. *Sci Rep* 2016;**6**:20432.
1440. Kim H, Kim TH, Cha MJ, Lee JM, Park J, Park JK, Kang KW, Shim J, Uhm JS, Kim J, Park HW, Choi EK, Kim JB, Kim C, Lee YS, Joung B. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: Comparison study of Drugs for symptom control and complication prevention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry. *Korean Circ J* 2017;**47**:877-887.
1441. Miyazawa K, Li YG, Rashed WA, Al Mahmeed W, Shehab A, Zubaid M, Lip GYH. Secondary stroke prevention and guideline adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation: insights from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation events (Gulf SAFE). *Int J Cardiol* 2019;**274**:126-131.
1442. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, Cools F, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Mantovani LG, Misselwitz F, Oh S, Turpie AG, Verheugt FW, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;**103**:307-314.
1443. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S, Haas S, Hacke W, Kowey PR, Ansell J, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel JA, Turpie A, Verheugt F, Piccini JP, Kakkar A, Peterson ED, Fox KAA, Garfield AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for

- patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;**194**:132-140.
1444. Leef GC, Perino AC, Askari M, Fan J, Ho PM, Olivier CB, Longo L, Mahaffey KW, Turakhia MP. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation: insights from the Veterans Health Administration. *J Pharm Pract* 2019;897190019828270.
1445. Dupree L, DeLosSantos M, Smotherman C. Evaluation of adherence to guideline-directed antithrombotic therapy for atrial fibrillation at hospital discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;**23**:502-508.
1446. Heidbuchel H, Dagnes N, Antz M, Kuck KH, Lazure P, Murray S, Carrera C, Hindricks G, Vahanian A. Major knowledge gaps and system barriers to guideline implementation among European physicians treating patients with atrial fibrillation: a European Society of Cardiology international educational needs assessment. *Europace* 2018;**20**:1919-1928.
1447. Desteghe L, Gernays J, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Delesie M, Dendale P, Heidbuchel H. Effectiveness and usability of an online tailored education platform for atrial fibrillation patients undergoing a direct current cardioversion or pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2018;**272**:123-129.
1448. Marquez-Contreras E, Martell-Claros N, Marquez-Rivero S, Hermida-Campa E, Gracia-Diez C, Sanchez-Lopez E, Gil-Guillen V; Compliance and Inertia Working Group, Spanish Society of Hypertension (SEH-LELHA). Strategies for improving dabigatran adherence for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: education and drug intake reminders (FACILITA study). *Curr Med Res Opin* 2018;**34**:1301-1308.
1449. Piccini JP, Xu H, Cox M, Matsouka RA, Fonarow GC, Butler J, Curtis AB, Desai N, Fang M, McCabe PJ, Page II RL, Turakhia M, Russo AM, Knight BP, Sidhu M, Hurwitz JL, Ellenbogen KA, Lewis WR; Get With The Guidelines-AFIB Clinical Working Group and Hospitals. Adherence to guideline-directed stroke prevention therapy for atrial fibrillation is achievable. *Circulation* 2019;**139**:1497-1506.
1450. Richardson KM, Singh J, Munoz D, Damp JB, Mendes LA. Improving practice guideline adherence through peer feedback: impact of an ambulatory cardiology curriculum. *Teach Learn Med* 2018;**30**:328-336.
1451. Ferguson C, Hickman LD, Phillips J, Newton PJ, Inglis SC, Lam L, Bajorek BV. An mHealth intervention to improve nurses' atrial fibrillation and anticoagulation knowledge and practice: the EVICOAG study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;**18**:7-15.
1452. Siebenhofer A, Ulrich LR, Mergenthal K, Berghold A, Pregartner G, Kemperdick B, Schulz-Rothe S, Rauck S, Harder S, Gerlach FM, Petersen JJ. Primary care management for patients receiving long-term antithrombotic treatment: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One* 2019;**14**:e0209366.
1453. Heidenreich PA, Solis P, Estes NAM 3rd, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, McManus DD, McNamara RL. 2016 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on performance measures. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:525-568.
1454. Lewis WR, Piccini JP, Turakhia MP, Curtis AB, Fang M, Suter RE, Page RL, 2nd, Fonarow GC. Get With The Guidelines AFIB: novel quality improvement registry for hospitalized patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;**7**:770-777.
1455. Friedman DJ, Al-Khatib SM. Measuring quality in electrophysiology. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;**47**:5-10.
1456. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;**3**:692-694.
1457. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;**8**:202-204.
1458. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Lanng MB, Graff C, Krieger D, Kronborg C, Holst AG, Kober L, Hojberg S, Svendsen JH. Natural history of subclinical atrial fibrillation detected by implanted loop recorders. *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:2771-2781.
1459. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E, Qu F, Slawsky MT, Turkel M, Waldo AL; RATE Registry Investigators. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation* 2016;**134**:1130-1140.
1460. Pastori D, Miyazawa K, Li Y, Szekely O, Shahid F, Farcomeni A, Lip GYH. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin Res Cardiol* 2020;**109**:96-102.
1461. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Lerman BB, Cheung JW. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm* 2014;**11**:2214-2221.
1462. Gorenek BC, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagnes N, Glotzer TV, Healey JS, Israel CW, Kudaiberdieva G, Levin LA, Lip GYH, Martin D, Okumura K, Svendsen JH, Tse HF, Botto GLC-C; ESC Scientific Document Group. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management -an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;**19**:1556-1578.
1463. Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, Hann M, Baykaner T, Jones R, Stoll R, Hursey K, Meadows A, Walker J, Kindsvater S. Predicting determinants of atrial fibrillation or flutter for therapy elucidation in Patients at Risk for Thromboembolic Events (PREDATE AF) study. *Heart Rhythm* 2017;**14**:955-961.
1464. Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, Halperin JL, Gersh BJ, Wachter R, Pouliot E, Ziegler PD; REVEAL AF Investigators. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF study. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:1120-1127.
1465. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA₂DS₂-VASc score. *Circulation* 2019;**140**:1639-1646.
1466. Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, Reichlin T, Muehl A, Spies F, Osswald S, Sticherling C. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace* 2017;**19**:1776-1780.
1467. Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, Proclemer A, Verlato R, Coro L, Mantovan R, Themistoclakis S, Raviele A, Pascotto P; North-Eastern Italian Study on Atrial Flutter Ablation Investigators. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;**27**:1507-1512.
1468. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, van Mechelen R, Wellens HJ. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart* 2001;**85**:424-429.
1469. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfearn DP, Michael K, Simpson C, De Luna AB, Bayes-Genis A, Baranchuk A. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace* 2015;**17**:1289-1293.
1470. Maskoun W, Pino MI, Ayoub K, Llanos OL, Almomani A, Nairooz R, Hakeem A, Miller J. Incidence of atrial fibrillation after atrial flutter ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;**2**:682-690.
1471. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, Dorwarth U, Gerth A, Remp T, Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;**21**:565-572.
1472. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;**101**:1446-1455.
1473. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;**68**:41-46.
1474. Gillis AM, Unterberg-Buchwald C, Schmidinger H, Massimo S, Wolfe K, Kavaney DJ, Otterness MF, Hohnloser SH; GEM III AT Worldwide Investigators. Safety and efficacy of advanced atrial pacing therapies for atrial tachyarrhythmias in patients with a new implantable dual chamber cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1653-1659.
1475. Crijns HJ, Van Gelder IC, Kingma JH, Dunselman PH, Gosselink AT, Lie KI. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by a class IC drug. *Eur Heart J* 1994;**15**:1403-1408.
1476. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC, Jr., Meissner MC, Zoble RG, Wakefield LK, Perry KT, Vanderlugt JT. Efficacy of intravenous

- ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:130-136.
1477. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:385-390.
1478. Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, Billing CB, Jr. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;**102**:2385-2390.
1479. Crozier IG, Ikram H, Kenealy M, Levy L. Flecainide acetate for conversion of acute supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1987;**59**:607-609.
1480. Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, Vorderbrugge S, Kerr CR. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol* 1990;**66**:755-757.
1481. Da Costa A, Thevenin J, Roche F, Romeyer-Bouchard C, Abdellaoui L, Messier M, Denis L, Faure E, Gonthier R, Kruszynski G, Pages JM, Bonijoly S, Lamaison D, Defaye P, Barthelemy JC, Gouillard T, Isaaz K; Loire-Arde'che Dro.me-lse're-Puy-de-Do.me Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Arde'che-Dro.me-lse're-Puy-de-Dome (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radio-frequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation* 2006;**114**:1676-1681.
1482. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:1519-1531.
1483. Wasmer K, Monnig G, Bittner A, Dechering D, Zellerhoff S, Milberg P, Kobe J, Eckardt L. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;**9**:1660-1666.
1484. Satomi K, Bansch D, Tilz R, Chun J, Ernst S, Antz M, Greten H, Kuck KH, Ouyang F. Left atrial and pulmonary vein macroreentrant tachycardia associated with double conduction gaps: a novel type of man-made tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2008;**5**:43-51.
1485. Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;**2**:464-471.
1486. Goette A, Auricchio A, Boriani G, Braunschweig F, Terradellas JB, Burri H, Camm AJ, Crijns H, Dagues N, Deharo JC, Dobrev D, Hatala R, Hindricks G, Hohnloser SH, Leclercq C, Lewalter T, Lip GYH, Merino JL, Mont L, Prinzen F, Proclemer A, Purerfellner H, Savelieva I, Schilling R, Steffel J, van Gelder IC, Zeppenfeld K, Zupan I, Heidebuchel H. EHRA White Paper: knowledge gaps in arrhythmia management -status 2019. *Europace* 2019;**21**:993-994.
1487. De With RR, Marcos EG, Dudink E, Spronk HM, Crijns H, Rienstra M, Van Gelder IC. Atrial fibrillation progression risk factors and associated cardiovascular outcome in well-phenotyped patients: data from the AF-RISK study. *Europace* 2020;**22**:352-360.
1488. Andrade JG, Deyell MW, Lee AY, Macle L. Sex differences in atrial fibrillation. *Canadian J Cardiol* 2018;**34**:429-436.
1489. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, Dan GA, Lenarczyk R, Mallamaci F, Ortiz A, Sarafidis P, Ekart R, Dagues N. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace* 2020;**22**:496-505.
1490. Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Buxton AE, Calkins H, Chung MK, Curtis AB, Desvigne-Nickens P, Jais P, Packer DL, Piccini JP, Rosenberg Y, Russo AM, Wang PJ, Cooper LS, Go AS, Workshop C. Research needs and priorities for catheter ablation of atrial fibrillation: a report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation* 2020;**141**:482-492.
1491. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepelri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, Dagues N, Di Toro D, Eckhardt LL, Ellenbogen K, Hardy C, Ikeda T, Jaswal A, Kaufman E, Krahn A, Kusano K, Kutiyifa V, Lim HS, Lip GYH, Nava-Townsend S, Pak HN, Rodríguez Diez G, Sauer W, Saxena A, Svendsen JH, Vanegas D, Vaseghi M, Wilde A, Bunch TJ; ESC Scientific Document Group, Buxton AE, Calvimontes G, Chao TF, Eckardt L, Estner H, Gillis AM, Isa R, Kautzner J, Maury P, Moss JD, Nam GB, Olshansky B, Pava Molano LF, Pimentel M, Prabhu M, Tzou WS, Sommer P, Swappillai J, Vidal A, Deneke T, Hindricks G, Leclercq C. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Europace* 2020;**22**:1147-1148.
1492. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Kammler J, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 23;**9**:CD013435.