

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ КАРДИОЛОГОВ, АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (2006) ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



Отчет рабочей группы Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по практическим рекомендациям и комитета Европейского общества кардиологов по практическим рекомендациям

Рекомендации разработаны в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма и Обществом сердечного ритма

Авторы (члены рабочей группы): V. Fuster, L.E. Ryden, D.S. Cannom, H.J. Crijns, A.B. Curtis, K.A. Ellenbogen, J.L. Halperin, J.Y. Le Heuzey, G.N. Kay, J.E. Lowe, S.B. Olsson, E.N. Prystowsky, J.L. Tamargo, S. Wann

Оригинальный текст опубликован в *European Heart Journal* (2006) 27, 1979–2030.

© 2006 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

Окончание (начало в РФК 2007; 2: 72-97)

2. Профилактика тромбозов

а. Стратификация риска

Эпидемиологические данные. В небольшом ретроспективном популяционном исследовании, проводившемся в графстве Олмстед (Миннесота), кумулятивная частота инсульта в течение 15 лет у больных с изолированной фибрилляцией предсердий (ФП) (пациенты в возрасте моложе 60 лет, у которых отсутствовали клинические или эхокардиографические проявления заболеваний сердца и легких) составила 1,3% [5]. В исследовании STAF ежегодная частота инсульта на фоне терапии аспирином была сопоставимой у больных с пароксизмальной (3,2%) и постоянной (3,3%) ФП [148]. У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), частота развития повторного инсульта на фоне терапии аспирином достигала 10-12% в год; у таких пациентов была продемонстрирована эффективность применения пероральных антикоагулянтов [149]. Помимо тромбозов в анамнезе, независимыми факторами риска развития ишемического инсульта у больных с неревматической ФП были сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертония (АГ), пожилой возраст и сахарный диабет (СД) [96]. Ассоциация других факторов риска, таких как женский пол, систолическое артериальное давление (АД) выше 160 мм рт.ст. и дисфункция левого желудочка (ЛЖ), с инсультом была вариабельной [96]. Сведения об относительном риске инсульта при наличии определенных клинических факторов риска приведены в табл. 8 (использованы результаты мета-анализа пациентов контрольных групп, не получавших антитромботические средства в 5 рандоми-

зированных исследованиях). У больных с неревматической ФП самыми мощными независимыми факторами риска инсульта были инсульт или ТИА в анамнезе, которые достоверно ассоциировались с инсультом во всех 6 исследованиях (относительный риск составлял от 1.9 до 3,7; в среднем 3,0). Все больные, перенесшие ТИА или инсульт, нуждаются в антикоагулянтной терапии, если отсутствуют противопоказания. Возраст также является независимым фактором риска развития инсульта (рис. 3), однако у пожилых людей повышается также вероятность развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [150]. В связи с этим решать вопрос о профилактике у пожилых пациентов следует индивидуально [151].

Эхокардиография (ЭхоКГ) и стратификация риска. ЭхоКГ имеет важное значение для установления причины ФП (например, диагностики ревматического порока сердца или гипертрофической кардиомиопатии

Таблица 8. Факторы риска развития ишемического инсульта и системных эмболий у больных с неревматической ФП

Фактор риска	Относительный риск
Перенесенные инсульт или ТИА	2,5
Сахарный диабет	1,7
Артериальная гипертония	1,6
Сердечная недостаточность	1,4
Пожилкой возраст (на каждое десятилетие)	1,4

Приведены результаты мета-анализа 5 исследований, в которых изучалась эффективность первичной профилактики [17]. В целом, у больных с неревматической ФП риск развития инсульта примерно в 6 раз выше, чем у людей с синусовым ритмом.

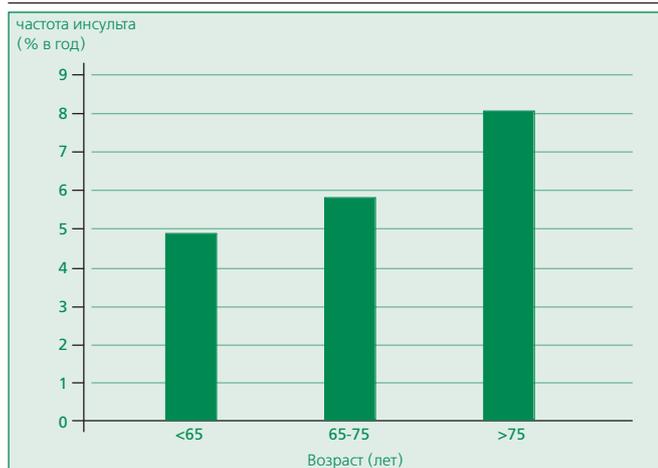


Рис. 3. Зависимость частоты инсульта от возраста у пациентов, не получавших антитромботические средства в рандомизированных исследованиях [17]

(ГКМП)) и позволяет получить дополнительную информацию о риске развития тромбозов. О высоком риске тромботических осложнений свидетельствуют нарушение систолической функции ЛЖ, выявленное при трансэзофагеальной ЭхоКГ, наличие тромба, эхоконтрастных теней или снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия и наличие атероматозной бляшки в грудной аорте при чреспищеводной ЭхоКГ. Антикоагулянтная терапия в таких случаях эффективно снижала риск инсульта у больных с ФП. Связь тромбозов с диаметром левого предсердия и фиброкальцинозом эндокарда была менее убедительной. Судить о том, позволяет ли отсутствие указанных изменений идентифицировать пациентов группы низкого риска, которые не нуждаются в антикоагулянтной терапии, сложнее, что ограничивает прогностическое значение ЭхоКГ.

Предложены несколько алгоритмов стратификации риска ишемического инсульта у больных с ФП на основании результатов проспективных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность антитромботической терапии. Выделены критерии, позволяющие разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Алгоритм CHADS₂ (СН, АГ, возраст, СД, инсульт) предполагает использование балльной системы. Два балла присваиваются при наличии инсульта или ТИА в анамнезе, а один балл – при наличии возраста старше 75 лет, АГ, СД или СН (табл. 9) [152, 153]. Предсказательное значение этого алгоритма изучали у 1733 пациентов с неревматической ФП в возрасте от 65 до 95 лет, которые не получали варфарин после выписки из стационара. Хотя высокие индексы ассоциировались с увеличением частоты инсульта у этих пожилых людей, однако только у небольшой части из них значения индекса составляли ≥ 5 или 0.

Хотя существующие алгоритмы позволяют идентифицировать больных, у которых антикоагулянтная терапия

дает более или менее выраженный эффект, тем не менее выделить пороговые значения индексов, являющиеся основанием для антикоагуляции, сложно. Целесообразность антикоагулянтной терапии вызывает наибольшие споры у пациентов группы среднего риска (частота инсульта 3-5% в год). Некоторые эксперты рекомендуют назначать антикоагулянты всем пациентам этой группы [154], в то время как другие предлагают учитывать индивидуальный риск кровотечения и предпочтения больного [24]. Пороговые значения пользы антикоагуляции, при которых пациенты соглашались на антикоагулянтную терапию, варьируются. Некоторые пациенты группы среднего риска согласны принимать антикоагулянты, однако другие отказываются от лечения [155]. Наши рекомендации по антикоагулянтной терапии у больных с ФП приведены в табл. 10.

Риск тромбозов недостаточно изучен у больных с трепетанием предсердий, хотя считают, что он выше, чем у людей с синусовым ритмом, и ниже, чем у больных с персистирующей или постоянной ФП. Хотя, в целом, риск развития тромботических осложнений при трепетании предсердий несколько ниже [156], чем при ФП, его следует оценивать на основании тех же критериев.

б. Профилактика ишемического инсульта и эмболий

До 1990 г. антитромботическую терапию с целью профилактики ишемического инсульта и системных эмбо-

Таблица 9. Риск инсульта у больных с неревматической ФП, не получающих лечение антикоагулянтами (индекс CHADS₂)

Критерии	Индекс	
Инсульт или ТИА в анамнезе	2	
Возраст старше 75 лет	1	
Артериальная гипертония	1	
Сахарный диабет	1	
Сердечная недостаточность	1	
Больные (n=1733)	Скорректированный риск инсульта, % в год (95%ДИ)	Индекс CHADS ₂
120	1,9 (1,2-3,0)	0
463	2,8 (2,0-3,8)	1
523	4,0 (3,1-5,1)	2
337	5,9 (4,6-7,3)	3
220	8,5 (6,3-11,1)	4
65	12,5 (8,2-17,5)	5
5	18,2 (10,5-27,4)	6
Скорректированный риск инсульта рассчитывали с помощью многофакторного анализа [152, 153].		

Таблица 10. Антитромботическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий

Категория риска	Рекомендуемая терапия	
Нет факторов риска	Аспирин 81-325 мг/сут	
Один фактор среднего риска	Аспирин 81-325 мг/сут или варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)	
Любой фактор высокого риска или более 1 фактора среднего риска	Варфарин (МНО 2,0-3,0, целевое 2,5)*	
Менее изученные или менее значимые факторы риска	Факторы среднего риска	Факторы высокого риска
Женский пол	Возраст ≥75 лет	Инсульт, ТИА или эмболии в анамнезе
Возраст 65-74 года	Артериальная гипертония	Митральный стеноз
Ишемическая болезнь сердца	Сердечная недостаточность	Протезированный клапан сердца*
Тиреотоксикоз	Фракция выброса ЛЖ ≤35%	
	Сахарный диабет	

* При наличии искусственного клапана сердца целевое МНО превышает 2,5

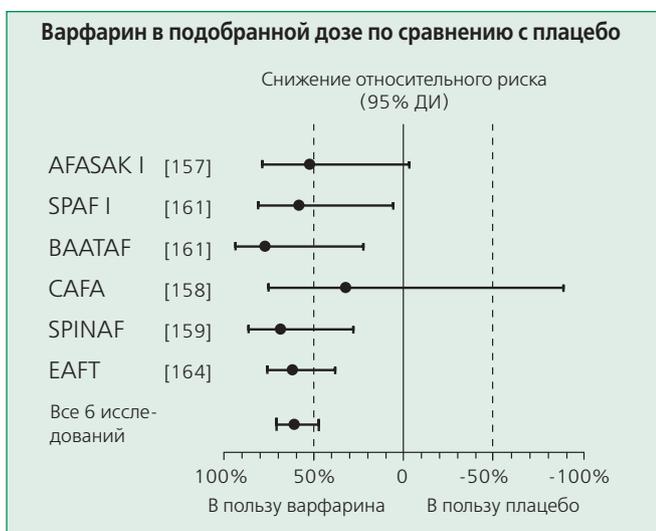


Рис. 4. Антитромботическая терапия в профилактике ишемического и геморрагического инсульта у больных с неревматической ФП.

лий больным с ФП назначали в основном при наличии ревматического порока сердца или протезированных клапанов сердца [23]. Кроме того, антикоагулянтную терапию проводили у больных, перенесших ишемический инсульт, хотя ее часто откладывали, чтобы избежать геморрагических осложнений. Некоторые специалисты рекомендовали антикоагуляцию больным тиреотоксикозом или кардиомиопатией. В последующем были опубликованы результаты 24-х рандомизированных исследований, в которые были включены 20 012 больных с неревматической ФП (средняя продолжительность наблюдения 1,6 года, 32 800 человеко-лет).

Антагонисты витамина К. В 5 крупных рандомизированных исследованиях, проведенных с 1989 по 1992 год, изучалась эффективность пероральных антикоагулянтов в первичной профилактике тромбоэмболий у больных с неревматической ФП (рис. 4) [157-

163]. В шестом исследовании изучали эффективность вторичной профилактики у больных, перенесших инсульт или ТИА [164]. Мета-анализ этих исследований подтвердил высокую эффективность пероральных антикоагулянтов в профилактике всех инсультов (ишемических и геморрагических). Относительный риск снизился на 61% (95% ДИ 47-71) по сравнению с плацебо (рис. 4) [165]. Продолжительность наблюдения обычно составляла от 1 до 2 лет (максимально 2,2 года), в то время как в клинической практике антитромботическую терапию у больных с ФП проводят в течение значительно более длительного срока.

Из всех исследований исключали больных с высоким риском кровотечений. Основными факторами риска больших геморрагических осложнений являются возраст больных и интенсивность антикоагуляции [166-169]. Средний возраст больных составлял 69 лет. Их тщательно отбирали и наблюдали, поэтому остается неясным, можно ли экстраполировать относительно низкую частоту кровотечений на обычную практику, где средний возраст больных с ФП составляет 75 лет, а антикоагулянтная терапия менее строго контролируется.

При выборе интенсивности антикоагуляции необходимо добиться баланса между профилактическим эффектом и риском геморрагических осложнений (рис. 5). Минимально эффективная интенсивность антикоагулянтной терапии имеет особое значение для пожилых пациентов с ФП. Эффективность профилактики ишемического инсульта у больных с ФП, по-видимому, самая высокая, если международное нормализованное отношение (МНО) составляет 2,0-3,0 [170]. Несмотря на антикоагуляцию, у пожилых больных с ФП частота внутрисердечных кровотечений ниже, чем в прошлом, и составляет от 0,1 до 0,6%. Это может отражать пониженную интенсивность антикоагулянтной терапии, более тщательный выбор дозы и улучшение контроля АГ [171-173].

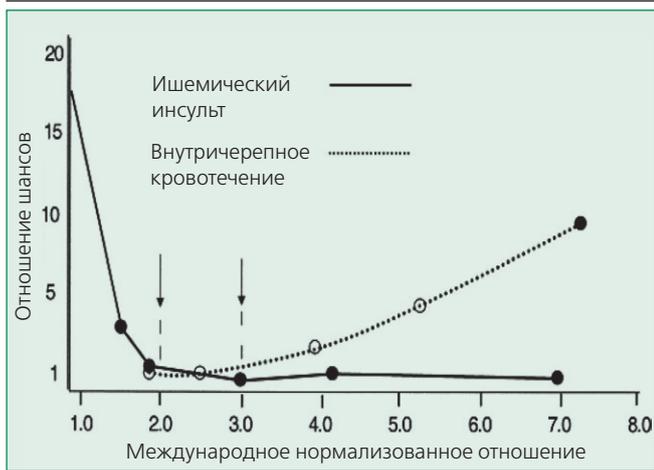


Рис. 5. Скорректированные отношения шансов развития инсульта и внутримозговых кровоотечений в зависимости от интенсивности антикоагуляции.

Аспирин в профилактике тромботических осложнений у больных с ФП. Аспирин характеризуется невысокой эффективностью в профилактике инсульта у больных с ФП (рис. 6) [157, 161, 164, 174-180]. При мета-анализе 5 рандомизированных исследований было выявлено снижение риска инсульта на 19% (95% ДИ 2-34%) [165]. Аспирин может оказаться более эффективным у больных с ФП и АГ или СД [181], а также в профилактике некардиоэмболического инсульта [72]. Кардиоэмболический инсульт, в целом, приводит к более серьезным последствиям, чем некардиоэмболический [92]. Следовательно, чем выше риск развития кардиоэмболического инсульта у больного с ФП, тем ниже возможный защитный эффект аспирина [92, 165].

Антикоагулянты в сочетании с блокаторами агрегации тромбоцитов. Комбинированная терапия пероральными антикоагулянтами и антитромбоцитарными средствами обычно не приводила к снижению риска геморрагических осложнений или дополнительному эффекту по сравнению с монотерапией пероральными

антикоагулянтами в подобранных дозах. Сочетание аспирина с более интенсивной антикоагулянтной терапией может способствовать развитию внутримозговых кровоотечений, особенно у пожилых больных с ФП [183]. У большинства больных с ФП и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) применение одного варфарина (целевое МНО 2,0-3,0) обеспечивает адекватную профилактику как церебральных, так и коронарных ишемических осложнений.

Блокаторы агрегации тромбоцитов имеют особое значение в профилактике рецидивирующей ишемии миокарда у больных, которым проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях, однако их эффективность специально не изучалась у пациентов с ФП, которые нуждаются в постоянной антикоагулянтной терапии. По общему мнению авторов настоящих рекомендаций, наиболее эффективным препаратом, обеспечивающим сохранение проходимости коронарной артерии или стента, является тиаенопиридин клопидогрел, а присоединение аспирина к антикоагулянтной терапии повышает в большей степени риск, чем пользу. Хотя при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях обычно приходится прерывать антикоагулянтную терапию или снижать ее интенсивность, чтобы избежать кровоотечения в месте пункции артерии, тем не менее лечение антагонистом витамина К следует возобновить как можно быстрее после процедуры. Его дозу подбирают, чтобы обеспечить терапевтическое значение МНО. В этот период можно на время назначить аспирин, однако поддерживающая терапия предполагает применение клопидогрела в дозе 75 мг/сут и варфарина (МНО 2,0-3,0) в течение 9-12 мес. В последующем может быть продолжена монотерапия варфарином.

Низкомолекулярные гепарины. Применение низкомолекулярных гепаринов вместо нефракционированного гепарина основывается преимущественно на экстраполяции результатов исследований, в которых изучалась их эффективность в профилактике венозных

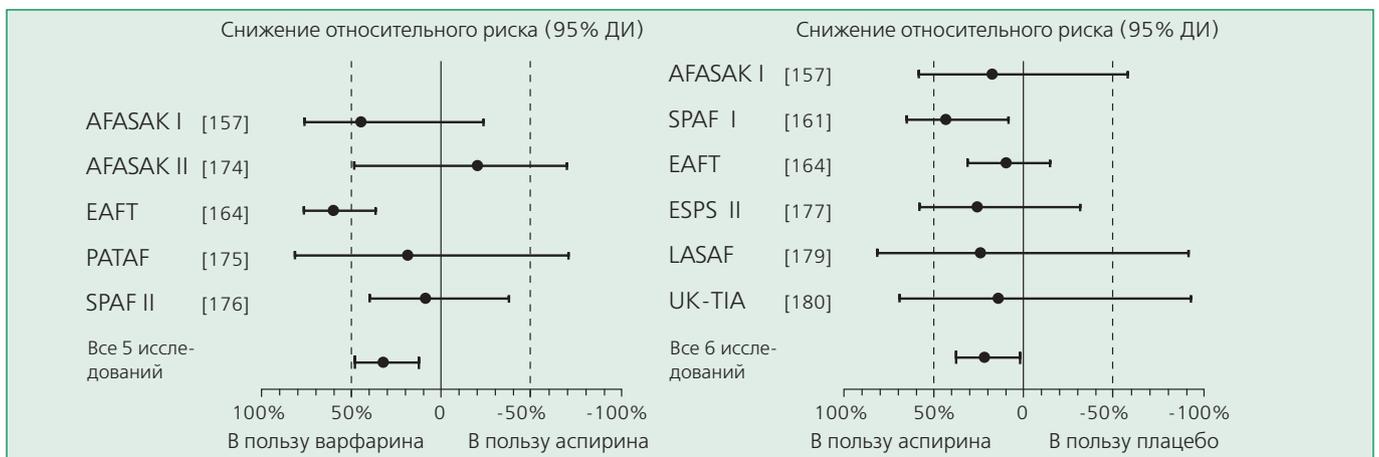


Рис. 6. Антитромботическая терапия в профилактике инсульта (ишемического и геморрагического) у больных с неревматической ФП: слева варфарин в сравнении с аспирином и справа аспирин в сравнении с плацебо [165].

тромбозов и легочных эмболий, и небольших исследований-наблюдений [184]. Низкомолекулярные гепарины имеют определенные преимущества перед обычным гепарином по фармакологическим свойствам, в том числе более длительный период полувыведения, более предсказуемую биодоступность (более 90% при подкожном введении), предсказуемый клиренс (позволяющий назначать эти препараты один или два раза в день) и предсказуемый антитромботический эффект, что дает возможность применять низкомолекулярные гепарины в фиксированной дозе, выбранной на основании массы тела без мониторинга лабораторных показателей (исключение составляют некоторые особые состояния, такие как ожирение, почечная недостаточность или беременность) [185]. Свойства низкомолекулярных гепаринов упрощают лечение ФП в острых ситуациях и позволяют сократить длительность госпитализации для назначения антикоагулянтной терапии или вообще избежать пребывания в стационаре. Перспективным подходом является самостоятельное амбулаторное введение низкомолекулярных гепаринов перед плановой кардиоверсией, которое может привести к снижению затрат на лечение [186].

Прерывание антикоагулянтной терапии при диагностических или лечебных вмешательствах. Иногда приходится на время прерывать антикоагулянтную терапию при подготовке больного к плановым хирургическим вмешательствам. Больным с искусственными клапанами сердца для профилактики тромбоза целесообразно назначить нефракционированный или низкомолекулярный гепарин [187]. По мнению авторов рекомендаций, у больных с ФП, у которых отсутствуют искусственные клапаны сердца, при подготовке к хирургическим или диагностическим вмешательствам, сопровождающимся повышенным риском кровотечения, можно прервать антикоагулянтную терапию на срок до 1 нед и не назначать гепарин. У пациентов группы высокого риска (особенно перенесших инсульт, ТИА или системную эмболию) и при необходимости прерывания антикоагулянтной терапии на более длительный срок возможно внутривенное или подкожное применение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

с. Немедикаментозные методы профилактики тромбоэмболий

Недостаточно изученным подходом к профилактике тромбоэмболий у больных с ФП, у которых имеются противопоказания к антикоагулянтной терапии, является облитерация ушка левого предсердия, где, в основном, происходит образование тромба [188]. Помимо прямого хирургического вмешательства разрабатываются новые методы с использованием внутрисосудистых катетеров или трансперикардиально [189]. Эффективность подобных вмешательств зависит, в

основном, от полноты блокады кровотока в ушке левого предсердия, которая может быть продемонстрирована с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, хотя отдаленные результаты в течение нескольких лет после операции неизвестны. Необходимы дополнительные исследования для сравнения эффективности и безопасности механических методов профилактики тромбообразования и антикоагулянтной терапии [190].

3. Кардиоверсия при фибрилляции предсердий

У больных с персистирующей ФП кардиоверсия может быть выполнена в плановом порядке. Необходимость в неотложной кардиоверсии возникает в тех случаях, когда аритмия служит главной причиной острой сердечной недостаточности, артериальной гипотонии или нарастания стенокардии у больного ИБС. Если перед кардиоверсией не проводится антикоагуляция, то восстановление синусового ритма сопровождается повышенным риском тромбоэмболий. Этот риск выше всего, если аритмия сохраняется более 48 ч.

Синусовый ритм может быть восстановлен путем фармакотерапии или электроимпульсной терапии. До широкого внедрения электроимпульсной терапии в клиническую практику обычно использовали антиаритмические препараты. Появление новых лекарственных средств повысило популярность фармакологической кардиоверсии, однако недостатком ее является риск развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» и других серьезных нарушений ритма. Кроме того, фармакологическая кардиоверсия по эффективности уступает электроимпульсной терапии с использованием двухфазных шоков. При выполнении электрической кардиоверсии необходимы седация или анестезия.

В настоящее время нет данных, свидетельствующих об отличии риска развития тромбоэмболий или инсульта на фоне фармакологической или электрической кардиоверсии. В связи с этим рекомендации по антикоагуляции при использовании двух методов являются одинаковыми (раздел I.C.2. Профилактика тромбоэмболий). Рекомендации по кардиоверсии у больных с ФП после операции на сердце или инфаркта миокарда обобщаются в разделе I.C.5. Особые ситуации.

а. Фармакологическая кардиоверсия

Недостатками исследований, в которых изучалась эффективность фармакологической кардиоверсии, были небольшой размер выборок, отсутствие стандартных критериев включения (во многие исследования включали больных с ФП и трепетанием предсердий), вариабельность сроков оценки исходов и произвольный выбор доз. Хотя эффективность фармакологической и электрической кардиоверсии прямо не сравнивались, создается впечатление, что применение антиаритмических средств является более простым, но ме-

нее эффективным подходом. Риск, связанный с фармакологической кардиоверсией, в основном, является следствием токсичности антиаритмических препаратов. При разработке настоящих рекомендаций основное внимание было уделено результатам плацебо-контролируемых исследований, в которых антиаритмические препараты применяли в течение короткого срока специально для восстановления синусового ритма. Однако мы учитывали и результаты исследований, в которых пациенты контрольной группы получали другой антиаритмический препарат.

Фармакологическая кардиоверсия наиболее эффективна, когда ее проводят в течение 7 дней после развития ФП [191, 192]. У большинства таких пациентов имеется первый эпизод ФП или ФП неустойчивого типа (см. раздел III. Классификация). У значительной части больных с недавно развившейся ФП происходит спонтанная кардиоверсия в течение 24-48 ч [193]. Вероятность ее ниже, если длительность ФП превышает 7 дней; в этом случае значительно снижается и эффективность фармакологической кардиоверсии. Применение антиаритмических средств позволяет ускорить восстановление синусового ритма у больных с недавно развившимся эпизодом ФП, однако после 24-48 ч антиаритмическая терапия имеет небольшое преимущество перед плацебо. У пациентов с персистирующей ФП эффективность фармакотерапии значительно ниже. Действие некоторых препаратов начинается постепенно, поэтому ритм может восстановиться лишь через несколько дней после начала лечения [194]. В некоторых исследованиях фармакотерапия ускоряла восстановление ритма по сравнению с плацебо, но не влияла на процент больных, у которых сохранялся синусовый ритм

после 24 ч [195]. При назначении или отмене антиаритмических препаратов следует учитывать возможность взаимодействия с антагонистами витамина К, которая может привести к усилению или ослаблению антикоагулянтного действия. Эта проблема усугубляется, если антикоагулянты назначают с целью подготовки к плановой кардиоверсии. Присоединение антиаритмических средств для повышения вероятности восстановления или сохранения синусового ритма может отразиться на интенсивности антикоагуляции и привести к увеличению риска развития кровотечений или тромбоэмболических осложнений.

Рекомендации по применению антиаритмических средств для кардиоверсии и их дозы приведены в табл. 11-13. Алгоритмы фармакотерапии ФП изображены на рис. 7-10. В данных рекомендациях используется классификация антиаритмических препаратов, предложенная Vaughan Williams [196], дополненная препаратами, которые появились позднее (табл. 14). Предлагаемые рекомендации основываются на опубликованных данных и не всегда отражают официально зарегистрированные инструкции по применению лекарственных средств. Перечисленные антиаритмические средства зарегистрированы в США и/или Европе, однако не все они разрешены к применению при ФП. Кроме того, некоторые препараты зарегистрированы не во всех странах.

4. Лекарственные средства, используемые для удержания синусового ритма

а. Препараты, обладающие доказанной эффективностью

В 36 контролируемых исследованиях изучалась эффективность поддерживающей терапии 7 антиарит-

Таблица 11. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью менее 7 дней

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Источник
Препараты с доказанной эффективностью				
Дофетилид	Внутрь	I	A	[197-202]
Флекаинид	Внутрь или в/в	I	A	[191, 203-210]
Ибутилид	В/в	I	A	[211-216]
Пропафенон	Внутрь или в/в	I	A	[191, 193, 195, 207, 210, 217-227, 255]
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A	[194, 206, 217, 228-235]
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты				
Дизопирамид	В/в	IIb	B	[247]
Прокаинамид	В/в	IIb	B	[211, 213, 239]
Хинидин	Внутрь	IIb	B	[195, 203, 225, 230, 236-238, 273]
Не следует применять				
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	A	[195, 207, 227, 231, 241-245]
Соталол	Внутрь или в/в	III	A	[214, 237, 238, 242, 246]
Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей. В каждой категории препараты расположены в алфавитном порядке.				

Таблица 12. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при ФП длительностью более 7 дней

Препараты	Путь применения	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Источник
Препараты с доказанной эффективностью				
Дофетилид	Внутрь	I	A	197-202
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A	194,206,217,228-235
Ибутилид	В/в	IIa	A	211-216
Менее эффективные или недостаточно изученные препараты				
Дизопирамид	В/в	IIb	B	247
Флекаинид	Внутрь	IIb	B	191,203-210
Прокаинамид	В/в	IIb	C	211, 213, 239
Пропафенон	Внутрь или в/в	IIb	B	191,193,195,207,210,217-227,248,255
Хинидин	Внутрь	IIb	B	195,203,225,230,236-238,273
Не следует применять				
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	B	195,207,227,231,241-243,245
Соталол	Внутрь и/или в/в	III	B	214, 237, 238, 242, 246

Дозы препаратов в клинических исследованиях могут не соответствовать рекомендациям производителей. В каждой категории препараты расположены в алфавитном порядке.

мическими препаратами у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП, в 14 контролируемых исследованиях проводилась профилактика развития пароксизмальной ФП и в 22 исследованиях изучалась эффективность профилактики развития персистирующей ФП. Изученные препараты и их дозы указаны в табл. 15. Следует отметить, что мембраностабилизирующий агент может вызвать развитие аритмии.

б. Амбулаторное применение антиаритмических средств у больных с ФП

Частый вопрос, касающийся фармакологической кардиоверсии у больных с ФП, заключается в том, следует ли начинать антиаритмическую терапию в стациона-

ре или амбулаторных условиях. Основное беспокойство вызывает риск развития серьезных нежелательных явлений, включая желудочковую тахикардию по типу пирруэт. Фактически во всех исследованиях фармакологическую кардиоверсию проводили в стационаре. Исключение составляет ряд исследований, в которых применяли амиодарон внутрь в низкой дозе [234]. Однако в одном исследовании [251] предложен практичный алгоритм амбулаторного применения препаратов IC класса под контролем больных.

Стратегия "таблетка в кармане" предполагает самостоятельное однократное применение антиаритмического препарата внутрь вскоре после появления симптомов ФП с целью улучшения качества жизни, сниже-

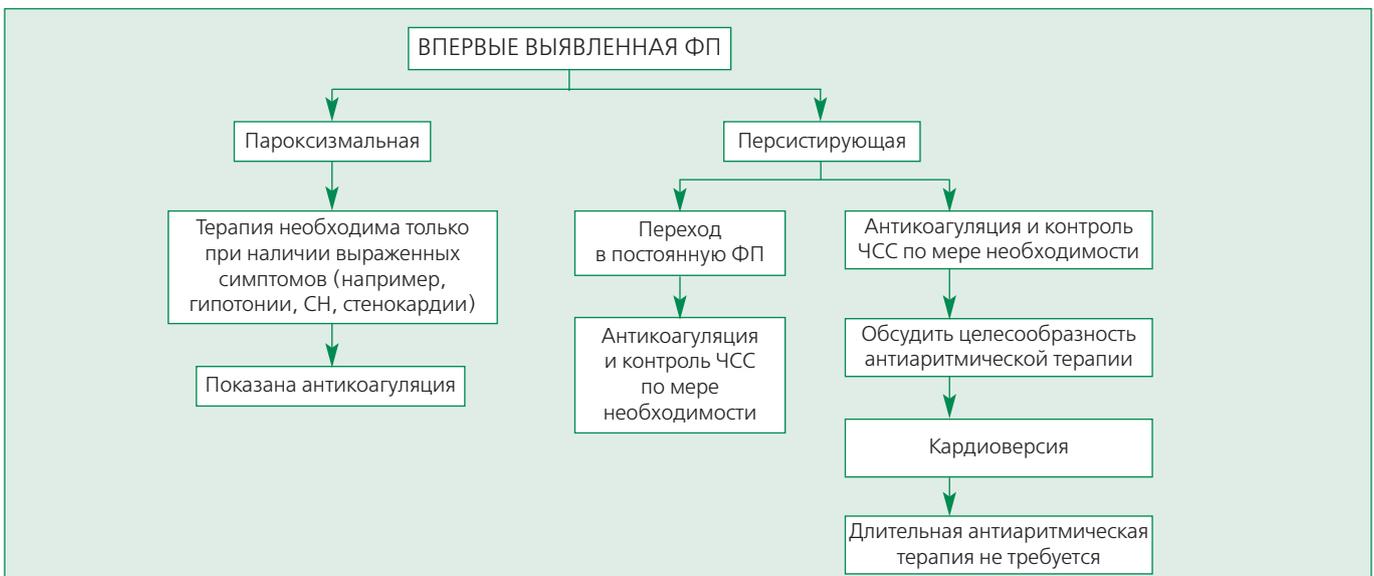


Рис. 7. Фармакотерапия больных с впервые выявленной ФП (СН – сердечная недостаточность).

Таблица 13. Рекомендуемые дозы антиаритмических препаратов с доказанной эффективностью в кардиоверсии

Препараты ^а	Путь применения	Дозировки ^б	Возможные побочные эффекты	Источник	
Амиодарон	Внутрь	В стационаре: 1,2-1,8 г/сут в несколько приемов до тех пор, пока суммарная доза не достигнет 10 г, затем по 200-400 мг/сут или 30 мг/кг Амбулаторно: 600-800 мг/сут до тех пор, пока суммарная доза не достигнет 10 г, затем 200-400 мг/сут (поддерживающая доза)	Гипотония, брадикардия, удлинение QT, желудочковая тахикардия по типу пируэт (редко), желудочно-кишечные нарушения, запор, флебит (в/в)	[194, 206, 217, 228-236, 250]	
	Внутривенно/внутрь	5-7 мг/кг в течение 30-60 мин, затем 1,2-1,8 г/сут непрерывно внутривенно или в несколько приемов внутрь до тех пор, пока суммарная доза не достигнет 10 г, затем 200-400 мг/сут (поддерживающая доза)			
Дофетилид	Внутрь	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мкг	Удлинение АТ, желудочковая тахикардия по типу пируэт, дозу следует подбирать с учетом функции почек, площади поверхности тела и возраста	[197-202]
		Более 60	2 раза в день 500		
		40-60	250		
		20-40	125		
		менее 20	Противопоказан		
Флекаинид	Внутрь	200-300 мг ^с	Артериальная гипотония, трепетание предсердий с высокой частотой желудочкового ритма	[191, 203-210]	
	Внутривенно	1,5-3,0 мг/кг в течение 10-20 мин ^с			
Ибутилид	Внутривенно	1 мг в течение 10 мин, при необходимости ввести повторно 1 мг	Удлинение QT, желудочковая тахикардия по типу пируэт	[211-216]	
Пропафенон	Внутрь	600 мг	Артериальная гипотония, трепетание предсердий с высокой частотой желудочкового ритма	[191, 193, 195, 207, 210, 217-227, 248, 255]	
	Внутривенно	1,5-2,0 мг/кг в течение 10-20 мин ^с			
Хинидин ^д	Внутрь	0,75-1,5 г в несколько приемов в течение 6-12 ч, обычно в сочетании с препаратом, замедляющим ритм	Удлинение QT, желудочковая тахикардия по типу пируэт, желудочно-кишечные нарушения, гипотония	[195, 203, 225, 230, 236-238]	

а. препараты перечислены в алфавитном порядке;

б. дозы, указанные в таблице, могут отличаться от рекомендованных производителем;

с. имеющиеся данные не позволяют рекомендовать определенную нагрузочную дозу больным с ишемической болезнью сердца или нарушенной функцией левого желудочка;

д. целесообразность применения хинидина в нагрузочной дозе с целью кардиоверсии спорная; альтернативные препараты являются более безопасными; хинидин следует использовать осторожно.

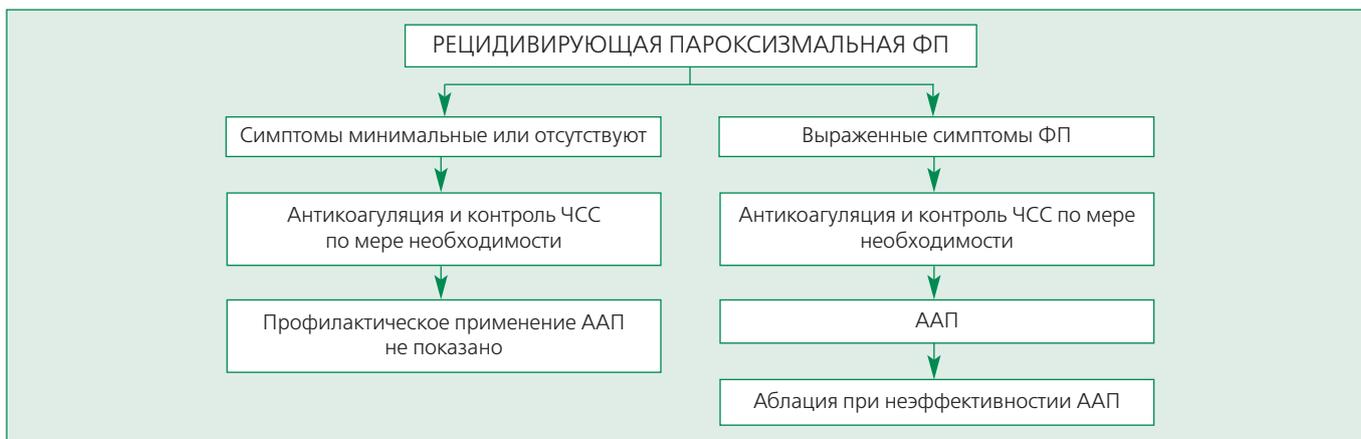


Рис. 8. Фармакотерапия больных с рецидивирующей пароксизмальной ФП (ААП – антиаритмические препараты).

ния частоты госпитализаций и затрат на лечение [252]. Рекомендации по амбулаторному или прерывистому применению антиаритмических средств отличаются у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП. У больных с пароксизмальной ФП цель лечения – купирование пароксизма аритмии и профилактика ее рецидивов. У пациентов с персистирующей ФП целью терапии является фармакологическая кардиоверсия или улучшение результатов электроимпульсной терапии (за счет снижения порога дефибрилляции) и профилакти-

ка раннего рецидива ФП.

У больных с изолированной ФП без органических заболеваний сердца лечение препаратами IC класса может быть начато в амбулаторных условиях. У некоторых больных, не страдающих дисфункцией синусового или атриовентрикулярного узла, блокадой ножки пучка Гиса, синдромом удлинённого QT, синдромом Бругады или органическим заболеванием сердца, возможно самостоятельное применение пропафенона или флекаинида, если их безопасность была ранее установ-

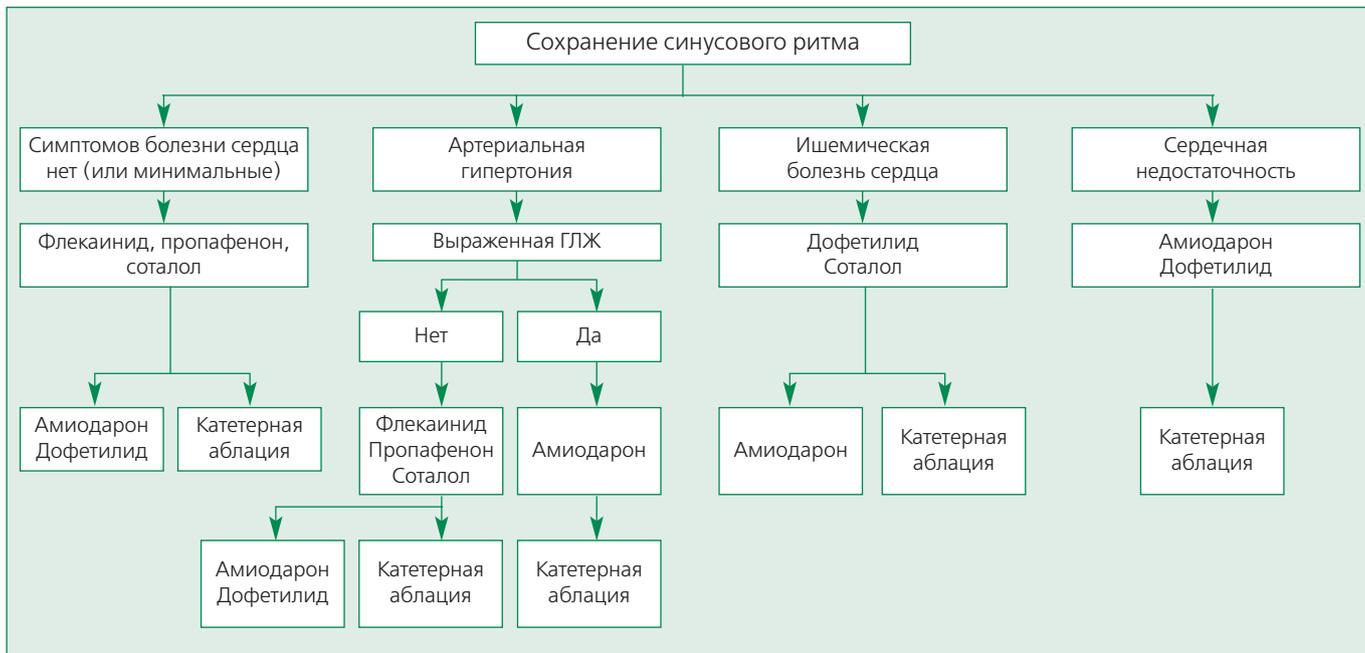


Рис. 9. Антиаритмическая терапия, направленная на удержание синусового ритма у больных с рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий. (В каждой рамке препараты указаны в алфавитном порядке. Тяжесть заболевания сердца возрастает слева направо. При наличии нескольких состояний учитывают самое серьезное. Более подробно см. в разделе 8.3.3.3. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка)

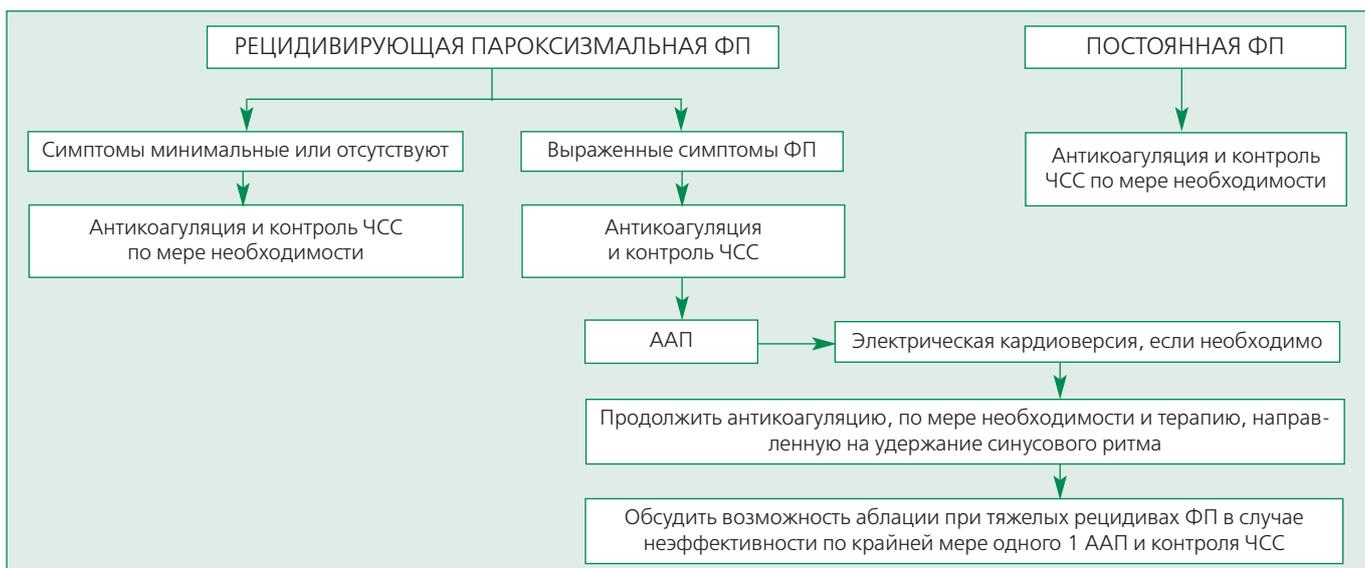


Рис. 10. Фармакотерапия больных с рецидивирующей персистирующей или постоянной ФП (ААП - антиаритмические препараты)

Таблица 14. Классификация антиаритмических средств Vaughan-Williams [196]

Тип IA	
Дизопирамид	
Прокаинамид	
Хинидин	
Тип IB	
Лидокаин	
Мексилетин	
Тип IC	
Флекаинид	
Пропафенон	
Тип II	
Бета-блокаторы (например, пропранолол)	
Тип III	
Амиодарон	
Бретилий	
Дофетилид	
Ибутилид	
Соталол	
Тип IV	
Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем)	
В таблицу включены препараты, появившиеся после публикации оригинальной классификации.	

лена в стационаре. Эти препараты не оказывают токсического действия на внутренние органы и редко вызывают аритмии [253-255]. Перед началом лечения эти-

ми препаратами обычно рекомендуют принять бета-блокатор или антагонист кальция для профилактики быстрого атриовентрикулярного проведения в случае трепетания предсердий [256,257]. При нарушении атриовентрикулярной проводимости коротко действующий бета-блокатор или недигидропиридиновый антагонист кальция следует применять по крайней мере за 30 минут перед приемом антиаритмического препарата IC класса с целью купирования пароксизма ФП. Альтернативой является постоянная терапия препаратами, замедляющими проведение возбуждения через атриовентрикулярный узел. Купирование пароксизмальной ФП может сопровождаться брадикардией за счет дисфункции синусового или атриовентрикулярного узла, поэтому в первый раз кардиоверсию следует проводить в стационаре, чтобы убедиться в безопасности амбулаторного применения флекаинида или пропафенона для купирования последующих пароксизмов ФП. В табл. 16 перечислены факторы, повышающие риск проаритмогенного действия препаратов IC класса. Следует отметить, что к ним относится женский пол.

Безопасность назначения антиаритмических препаратов в амбулаторных условиях и в стационаре сравнивалась в немногочисленных исследованиях, поэтому принимать решение о возможном начале терапии вне стационара следует индивидуально. Если безопасность антиаритмических препаратов не была ранее подтверждена в стационарных условиях, то безопасность такого подхода остается спорной.

Если интервал QT составляет менее 460 мс, сывороточные уровни электролитов нормальные и отсут-

Таблица 15. Типичные дозы антиаритмических препаратов, которые используются для удержания синусового ритма у больных с ФП^а

Препарат ^б	Суточная доза	Возможные побочные эффекты
Амиодарон ^с	100-400 мг	Фоточувствительность, поражение легких, полинейропатия, желудочно-кишечные нарушения, брадикардия, желудочковая тахикардия по типу пируэт (редко), гепатотоксичность, дисфункция щитовидной железы, поражение глаз
Дизопирамид	400-750 мг	Желудочковая тахикардия по типу пируэт, сердечная недостаточность, глаукома, задержка мочи, сухость во рту
Дофетилид ^д	500-1000 мкг	Желудочковая тахикардия по типу пируэт
Флекаинид	200-300 мг	Желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, переход в трепетание предсердий с быстрым проведением через атриовентрикулярный узел
Пропафенон	450-900 мг	Желудочковая тахикардия, сердечная недостаточность, переход в трепетание предсердий с быстрым проведением через атриовентрикулярный узел
Соталол ^д	160-320 мг	Желудочковая тахикардия по типу пируэт, сердечная недостаточность, брадикардия, обострение хронической обструктивной болезни легких и бронхоспастических болезней легких

- a. препараты и дозы выбраны на основании опубликованных исследований;
- b. препараты перечислены в алфавитном порядке;
- c. нагрузочную дозу 600 мг/сут обычно назначают на 1 мес, а 1000 мг/сут – на 1 нед;
- d. дозу подбирают с учетом функции почек и динамики интервала QT в стационаре.

Таблица 16. Факторы, повышающие вероятность проаритмогенного действия лекарственных средств

Препараты IA и III классов	Препараты IC класса
Удлиненный интервал QT (QTc≥460 мс)	Широкий комплекс QRS (более 120 мс)
Синдром удлиненного QT	Сопутствующая желудочковая тахикардия
Органическое заболевание сердца, выраженная гипертрофия левого желудочка	Органическое заболевание сердца ^a
Снижение функции левого желудочка ^a	
Гипокалиемия/гипомагниемия ^a	
Женский пол	
Нарушение функции почек ^a	
Брадикардия ^a	Высокая частота желудочкового ритма ^a
1. (Лекарственные) дисфункция синусового узла или атриовентрикулярная блокада	1. При физической нагрузке
2. (Лекарственный) переход ФП в синусовый ритм	2. При быстром атриовентрикулярном проведении
3. Экстрасистолы, вызывающие чередование коротких и длинных интервалов RR	
Быстрое увеличение дозы	Быстрое увеличение дозы
Высокие дозы (соталол, дофетилид), накопление препарата ^a	Высокая доза, накопление препарата ^a
Присоединение других препаратов ^a	Присоединение других препаратов ^a
1. Диуретики	1. Оказывающих отрицательное инотропное действие
2. Антиаритмические средства, вызывающие удлинение QT	
3. Неантиаритмические препараты, перечисленные на www.torsade.org	
Проаритмогенное действие в анамнезе	
После начала лечения	
Чрезмерное удлинение QT	Чрезмерное расширение QRS (более 150%)
а. Некоторые факторы могут появиться после начала лечения.	

ствуют факторы риска аритмогенного действия препаратов III класса (табл. 16), то у больных без серьезных заболеваний сердца лечение соталолом может быть начато в амбулаторных условиях. Его безопаснее назначить, когда у больного имеется синусовый ритм. Лечение амиодароном также может быть начато в амбулаторных условиях, даже у больных с персистирующей ФП, так как он оказывает минимальное отрицательное инотропное действие и обладает низкой аритмогенной активностью [258], однако для быстрого восстановления синусового ритма у больных с сердечной недостаточностью или другими формами нарушениями гемодинамики может потребоваться применение нагрузочной дозы в стационаре. Обычно амиодарон применяют по 600 мг/сут в течение 4 нед [258] или по 1 г/сут в течение 1 нед [232], а затем переходят на более низкие поддерживающие дозы. Амиодарон, препараты IA или IC и соталол могут вызвать брадикардию, вынуждающую имплантировать постоянный водитель ритма [259]. Она чаще развивается при лечении амиодароном, особенно у женщин. Хинидин, прокаинамид и дизопирамид не следует назначать в амбулаторных условиях. Начинать лечение дофетилидом в настоящее время также разрешается только в стационаре. Для кон-

троля сердечного ритма и проводимости на фоне антиаритмической терапии могут быть использованы мониторинг ЭКГ по телефону и другие методы. На ЭКГ следует контролировать интервал PR (если используются флекаинид, пропafenон, соталол или амиодарон), комплекс QRS (флекаинид и пропafenон) и интервал QT (дофетилид, соталол, амиодарон или дизопирамид).

Как правило, лечение антиаритмическими препаратами следует начинать с относительно низких доз, которые постепенно увеличивают с учетом достигнутого эффекта. После каждого изменения дозы необходимо регистрировать ЭКГ. Частоту сердечных сокращений следует контролировать примерно каждую неделю путем подсчета частоты пульса или регистрации ЭКГ в кабинете врача. Дозы других препаратов, используемых для контроля ЧСС, следует снизить, если частота желудочкового ритма уменьшается после назначения амиодарона. Их следует отменить в случае развития более выраженной брадикардии. Необходимо тщательно контролировать сопутствующую терапию. При этом врачи и больные должны учитывать возможность нежелательного взаимодействия различных лекарственных средств. В частности, после начала лечения амио-

Таблица 17. Типы проаритмогенных эффектов антиаритмических средств, используемые для лечения ФП и трепетания предсердий

<p>А. Желудочковые аритмии</p> <p>Желудочковая тахикардия по типу пируэт (препараты IA и III классов)^a</p> <p>Стойкая мономорфная желудочковая тахикардия (обычно вызывают препараты IC класса)</p> <p>Стойкая полиморфная желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков без удлинения QT (препараты IA, IC и III классов)</p>
<p>В. Предсердные аритмии</p> <p>Провокация рецидивов (препараты IA, IC и III классов)</p> <p>Переход ФП в трепетание предсердий (обычно вызывают препараты IC класса)</p> <p>Увеличение порога дефибрилляции (возможная проблема при использовании препаратов IC класса)</p>
<p>С. Нарушения проводимости или образования импульсов</p> <p>Увеличение частоты желудочкового ритма во время ФП (препараты IA и IC классов)</p> <p>Ускорение проведения по дополнительным путям (дигоксин, внутривенно верапамил или дилтиазем)^b</p> <p>Дисфункция синусового узла, атриовентрикулярная блокада (практически все препараты)</p>
<p>а. Это осложнение наблюдается редко при лечении амиодароном;</p> <p>б. Хотя вопрос о способности бета-блокаторов улучшать проведение по дополнительным путям является спорным, эти препараты следует применять осторожно у больных с ФП и синдромом преждевременного возбуждения.</p>

дароном следует снизить дозы дигоксина и варфарина, учитывая возможность увеличения сывороточных уровней дигоксина и МНО.

5. Электрическая кардиоверсия при фибрилляции и трепетании предсердий

а. Технические аспекты

Электрическая кардиоверсия предполагает нанесение на область сердца электрического шока, синхронизированного по времени с наименее уязвимым периодом сердечного цикла (зубцом R) [136]. Кардиоверсия прямым током используется для купирования всех аритмий за исключением фибрилляции желудочков. При дефибрилляции синхронизация с зубцом R невозможна в отличие от ФП.

Результаты кардиоверсии у больных с ФП зависят от тяжести заболевания сердца и плотности разряда, наносимого на миокард предсердий. Разряд может наноситься через наружные электроды, которые накладывают на грудную клетку или внутренний электрод, который вводят в сердце. Хотя последний метод более эффективен у больных с ожирением и обструктивными за-

болеваниями легких, он используется нечасто. Частота рецидивов ФП после наружной и внутренней электрокардиостимуляции не отличается [135,260].

Кардиоверсию следует проводить под наркозом на тощак. Предпочтительно применение коротко действующих средств для наркоза или препаратов, вызывающих седацию, чтобы обеспечить быстрый выход больного из наркоза после завершения вмешательства [261]. Электрический разряд следует синхронизировать с комплексом QRS. По данным рандомизированного исследования, в котором 64 больным наносили разряд с энергией 100, 200 или 360 Дж, более высокая энергия разряда обеспечивала улучшение непосредственных результатов кардиоверсии (100 Дж – 14%, 200 Дж – 39%, 360 Дж – 95%), уменьшение числа шоков и кумулятивной энергии [262]. Эти данные свидетельствуют о том, что энергия разряда 100 Дж часто оказывается слишком низкой для кардиоверсии у больных с ФП. В связи с этим кардиоверсию рекомендуется начинать с нанесения монофазного электрического разряда с энергией 200 Дж и более. Сходные рекомендации распространяются на кардиоверсию с использованием двухфазной формы волны, особенно у больных с длительной ФП [263].

При условии адекватных мер предосторожности кардиоверсия является безопасным методом лечения больных с ФП, у которых установлен водитель ритма или дефибриллятор. Последние защищены от наружного электрического разряда, хотя он может оказать влияние на программу прибора. После кардиоверсии целесообразно проверить функцию имплантированного устройства и при необходимости перепрограммировать его.

б. Осложнения электрической кардиоверсии

Электрическая кардиоверсия может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями. Частота тромбоэмболических осложнений у больных, не получавших антикоагулянты до кардиоверсии, достигала 1-7% [264,265]. Профилактическое применение антитромботических средств обсуждается в разделе VIII.B.5.с.

с. Фармакотерапия на фоне электрической кардиоверсии

Рецидивы ФП в большинстве случаев развиваются в течение первого месяца после электрической кардиоверсии. Исследования, проводившиеся после внутренней и наружной электрической кардиоверсии [270,271], позволили выделить несколько вариантов рецидивирования ФП (рис. 7). В некоторых случаях кардиоверсия прямым током не позволяет добиться появления даже одного синусового или эктопического предсердного импульса в результате высокого порога дефибрилляции. В других случаях ФП рецидивирует в течение нескольких минут после восстановления синусового ритма [272], а иногда – через несколько дней или недель

Таблица 18. Фармакотерапия перед кардиоверсией у больных с персистирующей ФП: влияние различных антиаритмических средств на непосредственные и ближайшие результаты электроимпульсной терапии

Эффективность	Увеличивают частоту восстановления ритма и снижают риск рецидива непосредственно после кардиоверсии	Подавляют рецидивы аритмии в ближайшие сроки после кардиоверсии; поддерживающая терапия	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Доказана	Амиодарон Флекаинид Ибутилид Пропафенон Хинидин Соталол	Все препараты – рекомендация I класса (исключая ибутилид) + бета-блокаторы	I	B
Неопределенная/ неизвестна	Бета-блокаторы Дилтиазем Дизопирамид Дофетилид Прокаионамид Верапамил	Дилтиазем Дофетилид Верапамил	IIb	C

Препараты перечислены в алфавитном порядке. Лечение всеми препаратами (исключая бета-блокаторы и амиодарон) следует начинать в стационаре.

[271]. Кардиоверсия оказывается полностью неэффективной примерно у 25% больных с ФП. Примерно у такого же процента больных рецидив аритмии развивается в течение ближайших 2 нед [273].

Восстановление и удержание синусового ритма менее вероятны, если ФП сохраняется более 1 года. Вариабельность непосредственных результатов кардиоверсии прямым током (от 70 до 99% [262, 274-276]) частично связана с различиями характеристик больных и электрического разряда, хотя определенное значение имеют и критерии успешного вмешательства (сроки оценки результатов кардиоверсии варьируются от нескольких секунд до нескольких дней). В целом, электроимпульсная терапия позволяет восстановить синусовый ритм у значительного числа больных с ФП, однако без антиаритмической терапии часто развиваются рецидивы аритмии.

Первичной целью применения антиаритмических средств в сочетании с кардиоверсией прямым током являются увеличение вероятности восстановления синусового ритма (в результате снижения порога дефибрилляции) и профилактика рецидивов аритмии. Антиаритмическая терапия может быть начата амбулаторно или в стационаре непосредственно перед электрической кардиоверсией. Осложнения фармакотерапии включают в себя парадоксальное увеличение порога дефибрилляции, что было описано при использовании флекаинида [277], увеличение частоты желудочкового ритма при назначении препаратов IA и IC классов без препаратов, замедляющих атриовентрикулярную проводимость [256, 257, 278, 279], и развитие желудочковых аритмий (табл. 17).

У больных с изолированной ФП, сохраняющейся относительно недолго, вероятность раннего рецидива аритмии ниже, чем у больных с заболеванием сердца или длительно сохраняющейся ФП. Соответственно, в последних случаях антиаритмическая терапия приносит больше пользы. Предварительное применение антиаритмических препаратов более оправданно в случае неэффективности электрической кардиоверсии или развития рецидива аритмии непосредственно или в ближайшие сроки после вмешательства. В случае поздних рецидивов, а также при проведении первой кардиоверсии у больных с персистирующей ФП предварительное применение антиаритмических средств не обязательно. Антиаритмическую терапию рекомендуется назначить при второй попытке кардиоверсии, особенно при развитии раннего рецидива. Дополнительные попытки кардиоверсии (после второй) приносят ограниченную пользу. Они обоснованы у тщательно подобранных больных. Однако нечастая повторная кардиоверсия является приемлемой для пациентов, у которых рецидивы ФП сопровождаются выраженными симптомами.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что достижение терапевтических концентраций антиаритмических средств перед электрической кардиоверсией улучшает непосредственные результаты электроимпульсной терапии и снижает вероятность ранних рецидивов аритмии. После восстановления синусового ритма больных, которые принимают средства, удлиняющие интервал QT, следует наблюдать в стационаре в течение 24-48 ч с целью оценки частоты сердечных сокращений и своевременного купирования желудочко-

вой тахикардии по типу пируэт (табл. 18).

В рандомизированных исследованиях у больных, получавших ибутилид перед электрической кардиоверсией, частота восстановления синусового ритма была выше, чем у пациентов контрольной группы. Если первая попытка кардиоверсии оказывалась безуспешной, то у больных группы ибутилида повторные попытки электроимпульсной терапии были более эффективными [280,281].

d. Профилактика тромбозов у больных с ФП, подвергшихся кардиоверсии

В рандомизированных исследованиях эффективность антитромботической терапии при кардиоверсии у больных с ФП или трепетанием предсердий не изучалась, однако в исследованиях случай-контроль риск тромбозовых осложнений составлял от 1 до 5% [265,282]. Риск находился в нижней части этого диапазона, когда больным проводили антикоагулянтную терапию (МНО 2,0-3,0) в течение 3-4 нед до и после кардиоверсии [62,269]. Если длительность ФП превышает 2 дня, то при подготовке к кардиоверсии обычно используют антикоагулянты. Manning и соавт [283] рекомендовали использовать чреспищеводную ЭхоКГ с целью идентификации больных, у которых отсутствует тромб в ушке левого предсердия и не требуется антикоагуляция, однако последующее исследование [284] и мета-анализ [285] продемонстрировали ненадежность такого подхода.

Если причиной большинства случаев инсульта у больных с ФП является тромб в ушке левого предсердия, то восстановление и удержание синусового ритма должно привести к снижению риска тромбозов. Однако нет данных о том, что кардиоверсия и последующее сохранение синусового ритма эффективно снижают частоту тромбозовых осложнений у больных с ФП. Восстановление синусового ритма приводит к преходящей механической дисфункции левого предсердия и ушка левого предсердия (оглушение) [286], которая наблюдается после спонтанной, фармакологической [287,288] или электрической [288-290] кардиоверсии и после радиочастотной катетерной абляции трепетания предсердий [91]. Восстановление механической функции может задерживаться, что частично связано с длительностью эпизода ФП перед кардиоверсией [291-293]. Это позволяет объяснить, почему у некоторых больных без тромба в левом предсердии перед кардиоверсией в последующем развиваются тромбозы [284]. Предположительно, тромб образуется в период оглушения и отрывается после восстановления механической функции, поэтому тромбозы наблюдаются в первые 10 дней после восстановления ритма [84].

У больных с ФП или трепетанием предсердий, у ко-

торых выявлен тромб в ушке левого предсердия с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, имеется высокий риск развития тромбозовых осложнений. Им следует проводить антикоагуляцию в течение, по крайней мере, за 3 нед до и 4 нед после фармакологической или электрической кардиоверсии. В многоцентровом рандомизированном исследовании у 1222 больных с ФП, персистирующей более 48 ч, или трепетанием предсердий и ФП в анамнезе [294] тактику лечения выбирали с учетом результатов чреспищеводной ЭхоКГ или проводили стандартную терапию. В основной группе кардиоверсию откладывали, если при ЭхоКГ определялся тромб. В течение 3 нед применяли варфарин, а затем проводили повторную чреспищеводную ЭхоКГ, чтобы подтвердить растворение тромба. Перед кардиоверсией на короткий срок назначали гепарин, а в течение 4 нед после кардиоверсии продолжали лечение варфарином. Пациенты контрольной группы получали антикоагулянты в течение 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии. Чреспищеводную ЭхоКГ им не проводили. Риск инсульта в течение 8 нед после кардиоверсии был низким в обеих группах (0,81% в основной и 0,50% в контрольной). Частота успешной кардиоверсии была сопоставимой, а риск больших кровотечений достоверно не отличался. Применение чреспищеводной ЭхоКГ позволяло только сэкономить время перед кардиоверсией.

Антикоагуляцию рекомендуется проводить в течение 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии, если длительность ФП неизвестна или превышает 48 ч. Хотя при меньшей длительности ФП регистрировали образование тромба в левом предсердии и развитие системных эмболий, необходимость в антикоагулянтной терапии менее очевидна. Если развитие ФП сопровождается нестабильностью гемодинамики в виде стенокардии, инфаркта миокарда, шока или отека легких, то не следует откладывать кардиоверсию. В таких случаях перед электроимпульсной терапией или внутривенным введением антиаритмических средств целесообразно назначить внутривенно нефракционированный гепарин или подкожно низкомолекулярный гепарин.

Для профилактики поздних эмболий может потребоваться более длительная антикоагулянтная терапия. Длительность ее зависит от вероятности рецидива ФП и развития тромбозовых осложнений. Поздние осложнения, по-видимому, являются следствием образования тромба в результате оглушения предсердий и замедленного восстановления их сокращений после кардиоверсии. Случаи инсульта и системных эмболий описаны и у больных с трепетанием предсердий, подвергшихся кардиоверсии [295-297]. Соответственно, они нуждаются в антикоагулянтной терапии (схема ее может быть стандартной или выбранной под контролем чреспищеводной ЭхоКГ).

6. Удержание синусового ритма

а. Фармакотерапия

Как пароксизмальная, так и персистирующая ФП – это хроническое заболевание, которое рано или поздно у большинства больных рецидивирует [299-301]. Многие пациенты нуждаются в профилактической антиаритмической терапии, чтобы удержать синусовый ритм, устранить симптомы, улучшить толерантность к физической нагрузке и гемодинамику, предупредить развитие кардиомиопатии, вызванной тахикардией. Факторы, предрасполагающие к развитию рецидивов ФП (пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертония, увеличение левого предсердия и дисфункция левого желудочка), одновременно являются факторами риска тромбоэмболий, поэтому восстановление ритма может не привести к снижению вероятности развития тромбоэмболических осложнений. В исследованиях, в которых сравнивали стратегии контроля ритма и ЧСС у больных с персистирующей и пароксизмальной ФП [124, 126, 127, 130, 132], не было выявлено снижения смертности, частоты инсульта, госпитализаций, новых аритмий или тромбоэмболических осложнений в группе больных, у которых добивались сохранения синусового ритма.

б. Предикторы рецидивов ФП

У большинства больных с ФП в конечном итоге развивается рецидив аритмии. Исключение составляют пациенты с послеоперационной ФП и больные, у которых причиной аритмии являются преходящие или острые заболевания. Факторы риска частых рецидивов пароксизмальной ФП (более 1 эпизода в мес) включают в себя женский пол и наличие органического заболевания сердца [302]. В одном исследовании у больных с персистирующей ФП вероятность отсутствия аритмии в течение 4 лет после электрической кардиоверсии без профилактической антиаритмической терапии составляла менее 10% [300]. Факторы риска развития рецидивов ФП включали артериальную гипертонию, возраст старше 55 лет и длительность ФП более 3 мес. Повторные кардиоверсии и профилактическая медикаментозная терапия позволили избежать развития ФП примерно у 30% больных [300]. В этом исследовании факторами риска развития рецидивов аритмии были возраст старше 70 лет, длительность ФП более 3 мес и сердечная недостаточность [300]. Другими факторами риска рецидивирующей ФП являются увеличение левого предсердия и ревматический порок сердца.

После кардиоверсии могут развиваться различные доброкачественные аритмии, особенно желудочковая и наджелудочковая экстрасистолии, которые обычно проходят самостоятельно [266]. В случае гипокалиемии, интоксикации сердечными гликозидами и неадекватной синхронизации возможно развитие более опасных

аритмий, таких как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [267, 268]. Условием безопасной и эффективной кардиоверсии являются нормальные сывороточные уровни калия. Кардиоверсия противопоказана при интоксикации сердечными гликозидами, так как в этом случае могут развиваться желудочковые тахикардии, которые трудно купировать.

У больных с длительно сохраняющейся ФП после кардиоверсии обычно определяется дисфункция синусового узла. Низкая частота желудочкового ритма у больного с ФП, не получающего лекарственных средства замедляющие атриовентрикулярное проведение, может указывать на нарушения проводимости. В таких случаях перед кардиоверсией возможна временная чрезвенная или чрескожная электрокардиостимуляция [269].

с. Общие подходы к антиаритмической терапии

Перед назначением любого антиаритмического препарата необходимо идентифицировать и устранить обратимые состояния, вызывающие ФП. В большинстве случаев причинами ФП являются ИБС, пороки клапанов, артериальная гипертония или сердечная недостаточность. Если ФП развивается на фоне интоксикации алкоголем, то пациенту следует прекратить его употребление. После первого эпизода ФП постоянную антиаритмическую терапию на неопределенный срок назначают редко, хотя ее проведение в течение нескольких недель позволяет стабилизировать синусовый ритм после кардиоверсии. Если рецидивы аритмии развиваются на фоне антиаритмической терапии, то изменение ее может не потребоваться, если они возникают нечасто и протекают легко. Бета-блокаторы могут быть эффективными у больных, у которых ФП развивается только после физической нагрузки, однако какой-либо один фактор редко бывает причиной всех эпизодов аритмии, а у большинства пациентов не удается удержать синусовый ритм без антиаритмической терапии. Антиаритмический препарат следует выбирать с учетом его безопасности, наличия органического заболевания сердца, числа и характера предыдущих эпизодов ФП [303].

У больных с изолированной ФП лечение может быть начато с бета-блокатора, однако особенно эффективными являются флекаинид, пропафенон и соталол. Альтернативой могут служить амиодарон и дофетилид. Хинидин, прокаинамид и дизопирамид рекомендуют назначать только в случае неэффективности амиодарона или при наличии противопоказаний к его применению. Однако у больных с вагальной ФП применение дизопирамида, обладающего антихолинергической активностью, теоретически имеет преимущества. В этой ситуации флекаинид и амиодарон являются препаратами второй и третьей линии, в то время как назначение пропафенона не рекомендуется, так как он оказывает

слабое бета-блокирующее действие и может ухудшить течение ФП, опосредованной парасимпатической системой. У больных с адренергической ФП препаратами выбора являются бета-блокаторы, за ними следуют соталол и амиодарон. У больных с изолированной ФП, опосредованной адренергической активностью, назначение амиодарона менее оправдано. Вагальная ФП обычно сочетается с другими вариантами аритмии. У больных с ночной ФП следует исключить наличие апноэ во время сна.

Если терапия одним антиаритмическим препаратом оказывается неэффективной, то возможно назначение комбинированной терапии. Полезными комбинациями могут оказаться бета-блокатор, соталол или амиодарон в сочетании с препаратом IC класса, в некоторых случаях – антагонист кальция, такой как дилтиазем, в сочетании с препаратом IC класса, таким как флекаинид или пропafenон. Хорошо переносимый препарат со временем может оказывать проаритмогенное действие, если развиваются ИБС или СН или больной начинает прием других препаратов, взаимодействие с которыми способствует развитию аритмий. В связи с этим больного следует предупредить о возможном значении таких симптомов, как обмороки, стенокардия или одышка, и предостеречь в отношении применения препаратов других групп, которые удлиняют интервал QT.

Оптимальный подход к мониторингованию антиаритмической терапии зависит от выбора препарата, а также индивидуальных особенностей больного. В проспективных исследованиях предельные значения удлинения интервалов QRS и QT под влиянием антиаритмических средств не изучались. При использовании препаратов IC класса удлинение интервала QRS не должно превышать 50%. Проба с физической нагрузкой помогает выявить расширение комплекса QRS, наблюдающееся только при тахикардии. При лечении препаратами IA или III классов (возможным исключением является амиодарон) скорректированный интервал QT на фоне синусового ритма должен составлять менее 520 мс. Периодически следует контролировать уровни калия и магния в плазме и функцию почек, так как почечная недостаточность приводит к накоплению лекарственных веществ и способствует их проаритмогенному действию. В отдельных случаях рекомендуется контролировать функцию левого желудочка с помощью неинвазивных методов, особенно при появлении клинических признаков СН.

d. Выбор антиаритмических средств у больных с заболеваниями сердца

Алгоритмы поддерживающей антиаритмической терапии у больных с ФП (рис. 7-10) и определенными заболеваниями сердца были разработаны на основании прямых клинических исследований и экстрапо-

ляции опыта применения соответствующих препаратов в других ситуациях.

Сердечная недостаточность. Больные сердечной недостаточностью особенно восприимчивы к проаритмогенным эффектам антиаритмических препаратов за счет уязвимости миокарда и электролитного дисбаланса. В рандомизированных исследованиях продемонстрирована безопасность амиодарона и дофетилида (по отдельности) у больных сердечной недостаточностью [200,304]. Эти препараты рекомендуют использовать для удержания синусового ритма у больных с ФП и сердечной недостаточностью (рис. 9). Больные с дисфункцией левого желудочка и персистирующей ФП должны получать бета-блокаторы и ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II, так как эти препараты помогают контролировать ЧСС, улучшают функцию желудочков и увеличивают выживаемость [305-308].

Ишемическая болезнь сердца. При стабильном течении ИБС лечение может быть начато с бета-блокаторов, хотя целесообразность их применения подтверждается результатами только двух исследований [309,310]. Эффективность бета-блокаторов в удержании синусового ритма после кардиоверсии у больных с персистирующей ФП убедительно не доказана [310]. Соталол обладает высокой бета-блокирующей активностью и может рассматриваться как препарат первой линии у больных с ФП, страдающих ишемической болезнью сердца, так как она ассоциируется с увеличением токсичности длительной терапии амиодароном. Амиодарон повышает риск развития брадиаритмии, требующей имплантации постоянного водителя ритма, у пожилых людей с ФП, перенесших инфаркт миокарда [311], однако он имеет преимущества перед соталолом у больных сердечной недостаточностью [312,313]. Ни флекаинид, ни пропafenон не рекомендуют назначать в этих ситуациях, однако хинидин, прокаинамид и дизопирамид могут рассматриваться как препараты третьей линии у больных с ИБС. В исследовании DIAMOND-MI [314] у больных, перенесших инфаркт миокарда, антиаритмический эффект дофетилида нивелировал риск его проаритмогенного действия, что позволяет рассматривать дофетилид как препарат второй линии. У больных ИБС, не страдающих постинфарктным кардиосклерозом или сердечной недостаточностью, остается неясным, перевешивает ли польза дофетилида возможный риск, поэтому необходимы дополнительные исследования, прежде чем рекомендовать его применение у таких больных (рис. 9).

Гипертоническое сердце. Артериальная гипертония является самым распространенным модифицируемым независимым фактором риска развития ФП и ее осложнений, включая тромбоэмболии [315,316]. Контроль АД может стать стратегией профилактики ФП. У больных с гипертрофией левого желудочка повышается риск раз-

вития желудочковой тахикардии по типу пируэт, связанной с ранней последеполяризацией желудочков [303, 317]. В связи с этим препараты IC класса и амиодарон имеют преимущества перед препаратами IA и III класса. При отсутствии ишемии миокарда или гипертрофии левого желудочка могут быть использованы пропафенон и флекаинид. Проаритмогенное действие одного препарата не позволяет предсказать ответ на другой. Если у больного с гипертрофией левого желудочка развивается желудочковая тахикардия по типу пируэт при лечении препаратом III класса, он может переносить препарат IC класса. Амиодарон вызывает удлинение интервала QT, но характеризуется очень низким риском индукции желудочковых аритмий. Однако экстракардиальная токсичность амиодарона заставляет считать его препаратом второй линии у таких пациентов. Он становится препаратом первой линии при наличии выраженной гипертрофии левого желудочка. Если амиодарон и соталол оказываются неэффективными или их применение невозможно, то могут быть использованы дизопирамид, хинидин или прокаинамид.

Бета-блокаторы могут быть препаратами первой линии у больных инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией. По сравнению с пациентами с изолированной ФП у больных артериальной гипертонией выше вероятность сохранения синусового ритма после кардиоверсии, персистирующей ФП при лечении бета-блокаторами [318]. Препараты, модулирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшают структурные изменения сердца [319]. По данным ретроспективного когортного исследования (база данных, включающая в себя 8 млн пациентов), применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в течение 4,5 лет сопровождалось снижением частоты ФП по сравнению с таковой при лечении антагонистами кальция [320]. У больных группы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) терапия иАПФ рамиприлом [321-323] или блокатором рецепторов ангиотензина II лозартаном [324, 325] привела к снижению риска инсульта. Сходный эффект был отмечен при применении периндоприла в подгруппе больных с ФП, перенесших инсульт [326]. Риск развития ФП и инсульта значительно снизился при лечении лозартаном по сравнению с ателололом у больных с АГ и электрокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ, несмотря на сопоставимое снижение АД в двух группах [16]. У больных с ФП лозартан оказался более эффективным в профилактике первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт миокарда (ИМ)) и сердечно-сосудистой смертности, чем у больных с синусовым ритмом [327]. Благоприятные эффекты бета-блокаторов и препаратов, воздействующих на РААС, по крайней мере, частично могут опосредоваться снижением АД.

7. Немедикаментозная терапия фибрилляции предсердий

Неоднозначная эффективность и потенциальная токсичность антиаритмических средств послужили основанием для изучения нефармакологических методов профилактики и контроля ФП.

а. Хирургическая абляция

Десятилетний опыт исследований в 80-х годах позволил определить необходимые условия эффективного хирургического лечения ФП, включая полную ликвидацию очагов циркуляции возбуждения в предсердиях в сочетании с сохранением транспортной функции синусового узла и предсердий. Обоснованием хирургического лечения послужила гипотеза о том, что циркуляция возбуждения является основным механизмом развития и сохранения ФП [328]. Было высказано предположение о том, что пересечение ткани предсердий в определенных участках может создать препятствия для проведения возбуждения и предупредить развитие стойкой ФП. В результате была разработана техника операции «лабиринта» [329].

В последующем техника операции была трижды модифицирована (изоляция легочных вен, соединение разделяющих линий с митральным кольцом и создание электрических барьеров в правом предсердии) [330]. По данным 15-летнего наблюдения больных, которым проводились операции на митральном клапане, эффективность хирургического лечения ФП составляет около 95% [331]. В других исследованиях эффективность была равной примерно 70% [332]. При выполнении вмешательства транспортная функция предсердий сохраняется, а при ампутации или облитерации ушка левого предсердия значительно снижается риск послеоперационных тромбозов. Возможные осложнения включают в себя смерть (1%, если вмешательство является изолированным), необходимость в постоянной электрокардиостимуляции (при поражении правого предсердия), повторные кровотечения, вынуждающие проводить повторное вмешательство, нарушение транспортной функции предсердий, поздние предсердные аритмии (особенно трепетание предсердий) и образование свища между предсердием и пищеводом.

Несмотря на высокую эффективность, оперативный метод не нашел широкого применения. Исключение составляют больные, которым проводятся операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. В настоящее время изучается эффективность ряда менее инвазивных вмешательств с использованием торакоскопа и катетера [332]. Если будут подтверждены их эффективность и безопасность, то эти методы смогут использоваться у большего числа больных с ФП.

б. Катетерная абляция

Первоначальная радиочастотная катетерная абляция имитировала хирургический метод и обеспечивала образование линейных рубцов в области эндокарда предсердий [333]. Хотя эффективность вмешательства достигала примерно 40-50%, она сопровождалась достаточно высокой частотой осложнений, что препятствовало использованию этого подхода [38]. Позднее было показано, что причиной ФП часто являются импульсы, образующиеся в области устьев легочных вен. Ликвидация этих очагов приводила к устранению ФП, что повысило интерес к дальнейшему изучению катетерной абляции [38]. У 45 больных с пароксизмальной ФП абляция очагов повышенного автоматизма в области легочных вен сопровождалась отсутствием эпизодов ФП в течение в среднем 8 мес у 62% пациентов, однако в 70% случаев потребовались повторные вмешательства [38]. В другом исследовании эффективность абляции составила 86% в течение 6 мес [334]. Последующие исследования показали, что импульсы могут возникать во множественных участках правого и левого предсердий, включая заднюю стенку левого предсердия, верхнюю полую вену, вену Маршалла, *crista terminalis*, межпредсердную перегородку и коронарный синус [335]. В связи с этим были предложены модификации вмешательства, предполагающие линейную абляцию левого предсердия и/или абляцию митрального перешейка [336].

Техника абляции развивалась от первых попыток идентификации отдельных эктопических очагов до круговой изоляции всей мускулатуры легочных вен. В серии наблюдений у 73% из 70 больных отсутствовали пароксизмы ФП в течение в среднем 4 мес после изоляции легочных вен (без антиаритмической терапии), хотя в 29 случаях пришлось провести повторное вмешательство, чтобы добиться этой цели. В первые 2 мес после абляции возможно развитие преходящей ФП [337]. Изоляция легочных вен под контролем внутрисердечной ЭхоКГ позволила добиться отсутствия пароксизмов ФП или трепетания предсердий в течение 2 мес после вмешательства примерно у 80% больных пароксизмальной ФП [338], однако эффективность лечения была ниже у пациентов с дисфункцией сердца [339]. Другой подход [340,341] предполагает круговое воздействие энергии радиочастотного излучения на наружную поверхность устьев легочных вен. В течение в среднем 9 мес после вмешательства эпизоды ФП отсутствовали у 83% из 26 больных, при этом 62% пациентов не получали антиаритмические средства. К настоящему времени накоплен опыт почти у 4000 больных [341]. Эффективность составила примерно 90% у больных с пароксизмальной ФП и 80% у больных с персистирующей ФП [339,342,343].

В другом исследовании эффективность радиочастот-

ной катетерной абляции составила 91% через 1 год [344]. Восстановление синусового ритма после катетерной абляции привело к значительному улучшению функции ЛЖ, переносимости физической нагрузки, симптомов и качества жизни (обычно в первые 3-6 мес) даже при наличии заболевания сердца и при адекватном контроле желудочкового ритма перед абляцией [345]. Хотя в этом исследовании отсутствовала контрольная группа больных СН, в другом исследовании катетерная абляция ФП сопровождалась снижением заболеваемости и смертности от СН и тромбоэмболий [346].

У отдельных больных радиочастотная катетерная абляция атриовентрикулярного узла и имплантация водителя ритма вызывали уменьшение симптомов ФП и улучшение качества жизни по сравнению с медикаментозной терапией [140-142,347-349]. При мета-анализе 10 исследований у больных с ФП [143] обнаружено улучшение симптомов и качества жизни после абляции и электрокардиостимуляции.

Несмотря на эти успехи, отдаленные результаты катетерной абляции нуждаются в дополнительном изучении. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у большинства больных рецидивы ФП не возникают в течение 1 года или более [350-352]. Однако необходимо учитывать, что рецидивы ФП могут быть бессимптомными и не всегда распознаются врачами и больными. Неясно, можно ли говорить об элиминации ФП или трансформации ее в бессимптомную форму пароксизмальной ФП. Решение этого вопроса имеет важное значение для определения длительности антикоагулянтной терапии у больных с факторами риска инсульта. Кроме того, имеется мало информации об эффективности абляции у больных СН и другими тяжелыми заболеваниями сердца, у которых ниже вероятность подавления рецидивов ФП.

К осложнениям катетерной абляции относятся типичные последствия любой катетеризации сердца, а также специфические нежелательные эффекты. Серьезные осложнения развивались примерно в 6% случаев и включали в себя стеноз легочной вены, тромбоэмболии, свищи между предсердием и пищеводом и трепетание левого предсердия [343]. Первоначальная техника абляции сопровождалась неприемлемой частотой стеноза легочной вены [334,353], которую удалось значительно снизить в результате изменения техники вмешательства. В настоящее время стараются воздействовать не на легочные вены, а на окружающие ткани, чтобы отделить устья вен от проводящей ткани левого предсердия. Использование внутрисердечной ЭхоКГ, позволяющей выявить образование микропузырьков и титровать энергию радиочастотного излучения, также позволило снизить частоту стеноза легочных вен [338].

Эмболический инсульт относится к числу самых серьезных осложнений катетерной аблации у больных с ФП. Его частота варьируется от 0 до 5%. Более интенсивная антикоагуляция снижает риск образования тромба во время аблации [354]. Результаты ограниченного числа сравнительных исследований свидетельствуют о том, что более агрессивная антикоагуляция может снизить частоту тромбоэмболических осложнений, связанных с катетерной аблацией.

При выполнении аблации по методам Rappone [355,356] и Haissaguerre [356] описаны сравнительно редкие случаи образования свищей между предсердием и пищеводом. Риск развития этого осложнения выше при распространенной аблации задней стенки левого предсердия. Типичные проявления включают в себя внезапно возникающие неврологические симптомы или эндокардит. Большинство больных, к сожалению, умирает. Во время аблации по поводу ФП может развиваться трепетание левого предсердия [357], которое является показанием к повторной аблации [358].

Перспективы катетерной аблации у больных с ФП. Разработка катетерной аблации является важным достижением в борьбе с ФП, которое позволяет улучшить результаты лечения у большого числа больных, у которых фармакологическая или электрическая кардиоверсия не позволяют восстановить синусовый ритм. Имеющиеся данные демонстрируют эффективность этого метода лечения у подобранных больных с ФП, хотя проведенные исследования не позволяют выбрать оптимальное положение катетера или оценить абсолютную частоту сохранения синусового ритма. При решении вопроса о целесообразности аблации следует учитывать как возможную пользу, так и потенциальный риск в ближайшем и отдаленном периодах. Эффективность и частота осложнений в разных исследованиях существенно отличаются, что связано с особенностями больных и течения ФП, критериями эффективности, продолжительностью наблюдения и техническими аспектами. Проведение двойных слепых исследований практически невозможно, однако сохраняется необходимость в рандомизированных исследованиях со слепым анализом клинических исходов. При изучении эффективности и нежелательных эффектов различных методов аблации следует оценивать ее влияние на качество жизни и частоту рецидивов аритмии в сравнении с таковыми при фармакологическом контроле ритма или аблации атриовентрикулярного узла с электрокардиостимуляцией.

с. Подавление фибрилляции предсердий путем электрокардиостимуляции

В нескольких исследованиях изучалась роль стимуляции предсердий (только миокарда правого предсер-

дия или нескольких участков) в профилактике рецидивов пароксизмальной ФП. У больных с брадикардией риск развития ФП на фоне стимуляции предсердий ниже, чем при стимуляции желудочков [359]. Результаты ряда рандомизированных исследований у больных с дисфункцией синусового узла и нормальной атриовентрикулярной проводимостью продемонстрировали более высокую эффективность предсердной или двухкамерной электрокардиостимуляции в профилактике ФП по сравнению со стимуляцией желудочков [360-363]. Механизмы профилактического действия предсердной стимуляции у больных с дисфункцией синусового узла включают в себя уменьшение дисперсии реполяризации, вызванной брадикардией, и подавление предсердных экстрасистол. Предсердная или двухкамерная электрокардиостимуляция поддерживает синхронность атриовентрикулярного проведения, предупреждает ретроградное проведение, которое может вызвать клапанную регургитацию и электрофизиологические изменения, связанные с растяжением предсердия. Хотя предсердная стимуляция сопровождается пониженным риском развития ФП и инсульта по сравнению с таковым при желудочковой стимуляции у больных с брадиаритмиями, польза стимуляции как метода первой линии профилактики рецидивов ФП не доказана.

д. Внутренние предсердные дефибрилляторы

На протяжении последних 10 лет отмечается интерес к внутренней кардиоверсии у больных с ФП [135]. На основании результатов интенсивных, фундаментальных и клинических исследований было разработано устройство, позволяющее регистрировать активность предсердий и желудочков и проводить кардиоверсию и стимуляцию. Действие имплантируемого предсердного дефибриллятора изучалось у 290 больных со средней фракцией выброса левого желудочка более 50%, которые не ответили на лечение 4-мя антиаритмическими препаратами [135]. Частота восстановления синусового ритма составила 93%. Благодаря быстрому купированию пароксизмов ФП интервал между рецидивами увеличился. Разработаны несколько устройств, которые позволяют проводить предсердную кардиоверсию и дефибрилляцию желудочков и электростимуляцию желудочков и предсердий. Они могут быть использованы для лечения как предсердных, так и желудочковых аритмий.

Важным ограничением предсердных дефибрилляторов, не связанным с эффективностью, является дискомфорт, возникающий при нанесении шока с энергией более 1 Дж. Показанием к имплантации кардиовертера служат нечастые и плохо переносимые пароксизмы ФП, которые одновременно являются показанием к катетерной аблации. В связи с этим имплантируемые предсердные дефибрилляторы целесообразно использовать у боль-

ных с дисфункцией ЛЖ, которым показана имплантация желудочкового дефибриллятора.

С. Первичная профилактика

Хотя методы первичной профилактики ФП широко не изучались, высказывались предположения о том, что синхронизированная стимуляция предсердий или атриовентрикулярного узла может снизить частоту ФП у больных с брадикардией по сравнению со стимуляцией желудочков [359,360]. Однако исследования у больных с пароксизмальными предсердными тахикардиями не подтвердили пользу предсердной стимуляции [360,365,366]. На другое возможное направление первичной профилактики указали результаты анализа клинических исследований ингибиторов РААС [56,367]. В исследованиях LIFE [16] и SHARM [368] лечение блокаторами рецепторов ангиотензина II лозартаном и кандесартаном привело к снижению частоты ФП у больных АГ и гипертрофией ЛЖ [16] и СН [21,368]. Эти результаты в сочетании с более высокой безопасностью этих препаратов по сравнению с антиаритмическими средствами свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут играть роль в первичной профилактике развития или рецидивирования ФП у больных АГ, ИМ, СН или СД. Результаты мета-анализа 11 клинических исследований более чем у 56 000 больных с различными ССЗ свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II снижают частоту ФП [55].

Высказывались предположения о том, что статины также предупреждают развитие ФП, хотя их эффективность с этой точки зрения не изучалась [369,370]. Липиды, входящие в состав пищи, могут оказывать влияние на восприимчивость к развитию ФП [371]. У 449 больных ИБС, которых наблюдали в течение 5 лет, терапия статинами привела к снижению частоты ФП, причем этот эффект отсутствовал при использовании других гиполипидемических средств [369]. Недостаток информации пока не позволяет дать рекомендации по первичной профилактике ФП в различных группах риска с использованием диетотерапии, фармакотерапии, стимуляции или других устройств.

IX. Рекомендуемые стратегии лечения

А. Обзор алгоритмов ведения больных с ФП

При выборе алгоритма ведения больных с ФП необходимо учитывать ее тип (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), наличие причины, принятое решение по поводу восстановления и удержания синусового ритма, контроля частоты желудочкового ритма и антитромботической терапии (рис. 7-10).

1. Впервые выявленная ФП

При наличии ФП не всегда легко выяснить, когда она

появилась, особенно если симптомы аритмии минимальные или отсутствуют. Если эпизоды ФП проходят самостоятельно, то применение антиаритмических препаратов для их профилактики обычно не требуется за исключением тех случаев, когда ФП сопровождается выраженными симптомами, такими как гипотония, ишемия миокарда или СН. Результаты исследования AFFIRM показали [132], что при наличии факторов риска инсульта антикоагулянтная терапия приносит пользу даже в случае восстановления синусового ритма. Таким образом, развитие ФП у больных с факторами риска тромбозомболических осложнений является основанием для неотложного назначения длительной антикоагулянтной терапии, если у пациентов отсутствуют обратимые причины аритмии, такие как гипертиреоз.

Если ФП персистирует, то можно смириться с ее переходом в постоянную форму. В таких случаях необходимы антитромботическая терапия и контроль частоты желудочкового ритма. Хотя может показаться целесообразной (по крайней мере однократно) попытка восстановить синусовый ритм. Исследование AFFIRM продемонстрировало отсутствие разницы выживаемости или качества жизни при сравнении стратегий контроля ритма и ЧСС [132]. В других исследованиях, в которых изучался этот вопрос, были получены сходные данные [124,126,127,130]. Следовательно, решение о попытке восстановления синусового ритма следует принимать с учетом тяжести симптомов аритмии и потенциального риска антиаритмической терапии. Если решено восстановить и удерживать синусовый ритм, то перед кардиоверсией следует назначить антикоагулянты и добиться контроля ЧСС. Хотя длительная антиаритмическая терапия может не потребоваться для профилактики рецидивов ФП после кардиоверсии, непродолжительное применение антиаритмических средств может быть полезным. У больных с ФП, сохраняющейся более 3 мес, после кардиоверсии часто развиваются ранние рецидивы аритмии. В таких случаях перед кардиоверсией может быть начата антиаритмическая терапия (после адекватной антикоагуляции) с целью снижения вероятности рецидива. Длительность терапии должна быть короткой (например, 1 мес).

2. Рецидивирующая пароксизмальная фибрилляция предсердий

Если пароксизмы ФП короткие или сопровождаются минимальными симптомами, то целесообразно избегать назначения антиаритмических препаратов, однако появление более выраженных симптомов обычно служит основанием для назначения антиаритмической терапии. В обеих ситуациях необходимы контроль ЧСС и профилактика тромбозомболий. Для конкретного больного могут оказаться эффективными несколько антиаритмических препаратов. Выбор препарата пер-

вой линии основывается, в основном, на безопасности и переносимости (рис. 9). Если заболевание сердца отсутствует или выражено минимально, начинать лечение рекомендуется с флекаинида, пропafenона или соталола, так как они обычно хорошо переносятся и характеризуются сравнительно низким риском токсичности. Пациенты, которые хорошо переносят эти препараты, могут самостоятельно принимать их по мере необходимости в случае развития ФП, а не постоянно. Препаратами второй и третьей линии являются амиодарон, дофетилид, дизопирамид, прокаинамид или хинидин, которые чаще вызывают нежелательные реакции. Альтернативой терапии амиодароном или дофетилидом при неэффективности препаратов первой линии могут быть изоляция легочных вен или модификация левого предсердия. Если ФП опосредована парасимпатической системой, то на начальном этапе лечения целесообразно использовать дизопирамид или флекаинид, а при адренергической ФП – бета-блокатор или соталол. При выраженных симптомах и неэффективности антиаритмической терапии может быть проведена абляция левого предсердия.

У многих больных с органическими причинами ФП имеются СН, ИБС или АГ. Причинами ФП могут быть и другие заболевания сердца, поэтому врач должен определить главное из них. У больных СН с целью сохранения ритма целесообразно использовать амиодарон или дофетилид из соображений безопасности. Больным ИБС часто требуются бета-блокаторы, поэтому лечение часто начинают с соталола, обладающего бета-блокирующей активностью (если отсутствует сердечная недостаточность). Амиодарон и дофетилид считают препаратами второй линии. Вопрос о назначении дизопирамида, прокаинамида или хинидина решают индивидуально.

Выбор антиаритмических препаратов у больных АГ затруднен в связи с отсутствием проспективных контролируемых исследований, в которых сравнивались безопасность и эффективность лечения ФП у таких пациентов. У больных АГ без гипертрофии ЛЖ могут иметь преимущества флекаинид и пропafenон, не вызывающие удлинения реполяризации или интервала QT. В связи с этим с них рекомендуют начинать лечение. Если эти препараты оказываются неэффективными или вызывают

побочные эффекты, то средствами второй линии могут служить амиодарон, дофетилид или соталол. Дизопирамид, прокаинамид и хинидин в этой ситуации считают препаратами третьей линии. Наличие гипертрофии миокарда повышает риск проаритмогенного действия и развития желудочковой тахикардии по типу пирует. Препаратом выбора считают амиодарон, учитывая его относительную безопасность по сравнению с другими препаратами.

Эффективность антиаритмической терапии недостаточно изучена в рандомизированных исследованиях во всех группах больных с ФП. Предложенные алгоритмы выбора лекарственных средств разработаны на основании мнения экспертов и могут быть пересмотрены по мере появления новых данных.

3. Рецидивирующая персистирующая фибрилляция предсердий

Если рецидив ФП не сопровождается симптомами или они минимальные, то может быть назначена терапия, направленная на контроль ЧСС и профилактику тромбоэмболий. Если выраженные симптомы указывают на целесообразность восстановления синусового ритма, то перед кардиоверсией применяют антиаритмические препараты (в сочетании со средствами, вызывающими уменьшение ЧСС, и антикоагулянтами). Алгоритм выбора антиаритмического препарата такой же, как при пароксизмальной ФП. Если симптомы сохраняются на фоне контроля ЧСС, а антиаритмическая терапия плохо переносится или неэффективна, то могут быть использованы немедикаментозные методы лечения (абляция левого предсердия, операция “лабиринт” или абляция атриовентрикулярного узла с кардиостимуляцией).

4. Постоянная фибрилляция предсердий

Постоянная ФП развивается, если не удается удержать синусовый ритм после кардиоверсии или врач и больной приняли решение отказаться от попыток восстановления синусового ритма. Важно обеспечить контроль частоты желудочкового ритма и использовать антитромботические средства у всех больных, относящихся к этой категории.

Литература

1. Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.
2. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.
3. Knight BP, Michaud GF, Strickberger SA, et al. Electrocardiographic differentiation of atrial flutter from atrial fibrillation by physicians. *J Electrocardiol* 1999;32:315–9.
4. Allesie MA, Konings KT, Kirchhof CJ. Mapping of atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allesie MA, Campbell RW, editors. Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Strategies. Armonk, NY: Futura, 1994:37–49.
5. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669–74.
6. Deleted in proof.
7. Friberg J, Buch P, Scharling H, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666–72.
8. Le Heuzey JY, Paziard O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121–6.
9. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
10. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–41.
11. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003;92:1419–23.
12. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028–35.
13. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61.
14. Crijns HJ, Tjerdema G, De Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238–45.
15. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331–6.
16. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–9.
17. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1994;154:2254]. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–57.
18. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. 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;113:359–64.
19. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–84.
20. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
21. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548–57.
22. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
23. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
24. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688–95.
25. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973–7.
26. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. Atrial Fibrillation: Mechanism and Management. New York: Raven Press, 1992:15–39.
27. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
28. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1577–86.
29. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebel B, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883–91.
30. Mary-Rabine L, Albert A, Pham TD, et al. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure. *Circ Res* 1983;52:188–99.
31. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13–20.
32. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129–35.
33. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–77.
34. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197–204.
35. Verheule S, Wilson E, Everett T, et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615–22.
36. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;108:1461–8.
37. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572–6.
38. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–66.
39. Schwartzman D, Bazaz R, Nossbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:560–6.
40. Hsu LF, Jais P, Keane D, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004;109:828–32.
41. Chen SA, Tai CT, Yu WC, et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiological characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:328–35.
42. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479–85.
43. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631–5.
44. Ortiz J, Niwano S, Abe H, et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter: insights into mechanism. *Circ Res* 1994;74:882–894.
45. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, et al. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994;89:1665–80.
46. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
47. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–26.
- 47a. Mandapati R, Skanes A, Chen J, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000;101:194–99.
- 47b. Lazar S, Dixit S, Marchlinski FE, et al. Presence of left-to-right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2004;110:3181–86.
- 47c. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789–97.
48. Nakao K, Seto S, Ueyama C, et al. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:996–1002.
49. Akyurek O, Sayin T, Dincer I, et al. Lengthening of intraatrial conduction time in atrial fibrillation and its relation with early recurrence of atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 2001;42:575–84.
50. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:405–13.
51. Ricard P, Levy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815–6.
52. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.

53. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415: 219–26.
54. Anne W, Willems R, Van der MN, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004;90: 1025–30.
55. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1832–9.
56. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–80.
57. Prystowsky EN. Atrioventricular node reentry: physiology and radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:552–71.
58. Page RL, Wharton JM, Prystowsky EN. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;77:260–5.
59. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res* 1964;4:447–60.
60. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksmma J, et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Colch)* 1994;86:531–5.
61. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1080–5.
62. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262–77.
63. Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762–8.
64. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792–7.
65. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP, et al. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1666–72.
66. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1535–40.
67. Van Den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998;63:63–70.
68. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–70.
69. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709–15.
70. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937–41.
71. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046–50.
72. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Neurology* 1993;43:32–6.
73. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA, et al. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1372–7.
74. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803–8.
75. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:163–6.
76. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 599–607.
77. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, et al. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:617–23.
78. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, et al. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1359–66.
79. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM, et al. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993; 24: 1015–9.
80. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452–9.
81. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155:2193–8.
82. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787–94.
83. Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;121:1–3.
84. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545–7, A8.
85. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995;92:160–3.
86. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961–9.
87. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:451–7.
88. Yang Y, Grosset DG, Li Q, et al. Identification of echocardiographic 'smoke' in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000;31:907–14.
89. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001;77:63–8.
90. Black IW. Spontaneous echo contrast: where there's smoke there's fire. *Echocardiography* 2000;17:373–82.
91. Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, et al. Left atrial 'stunning' following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:468–75.
92. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.
93. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke* 1999;30:834–40.
94. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the An-Ticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687–91.
95. Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996;56:61–70.
96. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF 1-2I clinical trials. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators*. *Stroke* 1999;30:1223–9.
97. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, et al. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. ELAT Study Group. *Embolism in Left Atrial Thrombi*. *Ann Intern Med* 1998;128:630–8.
98. Tsai LM, Lin LJ, Teng JK, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1997; 58:163–9.
99. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969–74.
100. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
101. Prystowsky EN. Tachycardia-induced-tachycardia: a mechanism of initiation of atrial fibrillation. In: DiMarco JP, Prystowsky EN, editors. *Atrial Arrhythmias: State of the Art Armonk, NY: Futura*, 1995.
102. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905–11.
103. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–95.
104. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–7.
105. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851–5.
106. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14–16. *Circulation* 2003;107:2880–3.
107. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 2185–92.
108. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743–9.

109. Herweg B, Dalal P, Nagy B, et al. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:869–74.
110. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. In: Falk RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. New York: Raven Press, 1992:109–25.
111. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1269–70.
112. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25:1385–94.
113. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47–52.
114. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224–7.
115. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, et al. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:82N–5N.
116. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861–72.
117. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, et al. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:826–9.
118. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369–82.
119. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996;156:2221–4.
120. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622–6.
121. Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288–93.
122. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165:1185–91.
123. Deleted in proof.
124. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–40.
125. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430–6.
126. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of ratecontrol versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–6.
127. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–86.
128. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
129. Pelargonio G, Prystowsky EN. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:514–21.
130. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–94.
131. Hagens VE, Ranchar AV, Van SE, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241–7.
132. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, et al. Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management [AFFIRM] Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1247–53.
133. Lonnholm S, Blomstrom P, Nilsson L, et al. Effects of the maze operation on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2607–11.
134. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934–41.
135. Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750–5.
136. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias: use of synchronized capacitor discharge. *JAMA* 1962;182:548–55.
137. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247–52.
138. Petri H, Kafka W, Rudolph W. [Discrepant effects of oral and intravenous verapamil on A-V conduction in patients with ventricular preexcitation and atrial fibrillation]. *Herz* 1983;8:144–52.
139. Wittkampf FH, de Jongste MJ, Lie HI, et al. Effect of right ventricular pacing on ventricular rhythm during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:539–45.
140. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998; 98:953–60.
141. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121–35.
142. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;96:2617–24.
143. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, et al. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138–44.
144. Williamson BD, Man KC, Daoud E, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation [published erratum appears in *N Engl J Med* 1995;332:479]. *N Engl J Med* 1994;331:910–7.
145. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, et al. Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994;90:2299–307.
146. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991;84:1924–37.
147. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258–63.
148. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183–7.
149. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–8.
150. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144–52.
151. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *Am J Med* 1991;91:156–61.
152. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
153. van Walraven WC, Hart RG, Wells GA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936–43.
154. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;279:1273–7.
155. Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1999;318:1324–7.
156. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346–9, A9.
157. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1999;354:1175–9.
158. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349–55.
159. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993;328:148]. *N Engl J Med* 1992;327:1406–12.
160. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406–12.

- rillation Investigators. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505–11.
161. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–39.
 162. Deleted in proof.
 163. Deleted in proof.
 164. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–62.
 165. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
 166. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897–902.
 167. Ode' n A, Fahle' n M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117:493–9
 168. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970–9.
 169. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745–52.
 170. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
 171. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588–93.
 172. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. Ximelagatran vs. warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690–8.
 173. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–6.
 174. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999;159:1322–8.
 175. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958–64.
 176. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687–91.
 177. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study-2 (ESPS-2). Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
 178. European Stroke Prevention Study. *ESPS Group. Stroke* 1990;21:1122–30.
 179. Posada IS, Barriaes V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *LASAF Pilot Study Group. Am Heart J* 1999;138:137–43.
 180. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–54.
 181. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. The Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1997;157:1237–40.
 182. Deleted in proof.
 183. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a meta-analysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:215–7.
 184. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004; 109: 997–1003.
 185. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:645–94S.
 186. Murray RD, Deitcher SR, Shah A, et al. Potential clinical efficacy and cost benefit of a transesophageal echocardiography-guided low-molecular-weight heparin (enoxaparin) approach to antithrombotic therapy in patients undergoing immediate cardioversion from atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:200–8.
 187. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119:220S–7S.
 188. Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1249–52.
 189. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:9–14.
 190. Halperin JL, Gomberg-Maitland M. Obliteration of the left atrial appendage for prevention of thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1259–61.
 191. Suttrop MJ, Kingma JH, Jessurun ER, et al. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1722–7.
 192. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, et al. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;63:925–9.
 193. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997;18:1649–54.
 194. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, et al. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:58–61.
 195. Capucci A, Boriani G, Rubino I, et al. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994;43:305–13.
 196. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:129–47.
 197. Falk RH, Pollak A, Singh SN, et al. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:385–90.
 198. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD, et al. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999;137:1062–9.
 199. Sedgwick ML, Lip G, Rae AP, et al. Chemical cardioversion of atrial fibrillation with intravenous dofetilide. *Int J Cardiol* 1995; 49:159–66.
 200. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857–65.
 201. Lindeboom JE, Kingma JH, Crijns HJ, et al. Efficacy and safety of intravenous dofetilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2000;85:1031–3.
 202. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. 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;102:2385–90.
 203. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, et al. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58:496–8.
 204. Suttrop MJ, Kingma JH, Lie AH, et al. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;63:693–6.
 205. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:69–72.
 206. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:693–7.
 207. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:2114–7.
 208. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, et al. Reversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous flecainide. *Am J Cardiol* 1991;67:137–41.
 209. Barranco F, Sanchez M, Rodriguez J, et al. Efficacy of flecainide in patients with supraventricular arrhythmias and respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:42–4.
 210. Baldi N, Russo VA, Lenti V, et al. Relation between plasma levels and efficacy of flecainide and propafenone for treatment of atrial fibrillation of recent onset. *New Trends Arrhythmias* 1993;9:899–906.
 211. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997;96:4298–306.
 212. Guo GB, Ellenbogen KA, Wood MA, et al. Conversion of atrial flutter by ibutilide is associated with increased atrial cycle length variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1083–9.
 213. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al. Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1414–9.
 214. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al. 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;79:568–75.
 215. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated

- intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation* 1996;94:1613–21.
216. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study [published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1082]. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130–6.
 217. Bertini G, Conti A, Fradella G, et al. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachyarrhythmias. *J Emerg Med* 1990;8:15–20.
 218. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355–8.
 219. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:621–5.
 220. Fresco C, Proclemer A, Pavan A, et al. Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)-2 Investigators. *Clin Cardiol* 1996;19:409–12.
 221. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:418–23.
 222. Bellandi F, Cantini F, Pedone T, et al. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *Clin Cardiol* 1995;18:631–4.
 223. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–6.
 224. Weiner P, Ganam R, Ganem R, et al. Clinical course of recent-onset atrial fibrillation treated with oral propafenone. *Chest* 1994; 105: 1013–6.
 225. Di Benedetto S. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1997;80:518–9.
 226. Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, et al. Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;63:1275–8.
 227. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F, et al. A randomized study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995;9:277–83.
 228. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079–82.
 229. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, et al. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462–5.
 230. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054–9.
 231. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521–8.
 232. Opolski G, Stanislawski J, Gorecki A, et al. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clin Cardiol* 1997;20:337–40.
 233. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1990;65:679–80.
 234. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997;79:53–7.
 235. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 117: 1538–45.
 236. Kerin NZ, Fattel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs. quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156:49–53.
 237. Hohnloser SH, van de LA, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:852–8.
 238. Halinen MO, Huttunen M, Paakinen S, et al. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995;76:495–8.
 239. Madrid AH, Moro C, Marin-Huerta E, et al. Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993;14:1127–31.
 240. Deleted in proof.
 241. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503–6.
 242. Singh S, Saini RK, DiMarco J, et al. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group. *Am J Cardiol* 1991;68:1227–30.
 243. Jordaens L. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643–8.
 244. Deleted in proof.
 245. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J* 1997;18:649–54.
 246. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sotalol Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1995; 129: 739–48.
 247. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, et al. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrototoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 327–33.
 248. Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997; 58: 55–61.
 249. Deleted in proof.
 250. Pilati G, Lenzi T, Trisolino G, et al. Amiodarone versus quinidine for conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Curr Ther Res* 1991;49:140–6.
 251. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384–91.
 252. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF, et al. The role of oral 1C antiarrhythmic drugs in terminating atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:4–8.
 253. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:548–53.
 254. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1345–7.
 255. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542–7.
 256. Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? *Circulation* 1990;82:2248–50.
 257. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern [published erratum appears in *Circulation* 1991;83:1124]. *Circulation* 1990;82:1718–23.
 258. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, et al. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;267:3289–93.
 259. Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, et al. Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2003;91:1437–41.
 260. Levy S, Ricard P, Gueunoun M, et al. Low-energy cardioversion of spontaneous atrial fibrillation. Immediate and long-term results. *Circulation* 1997;96:253–9.
 261. Lesser MF. Safety and efficacy of in-office cardioversion for treatment of supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990;66:1267–8.
 262. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348–50.
 263. Wozakowska-Kaplon B, Janion M, Sielski J, et al. Efficacy of biphasic shock for transthoracic cardioversion of persistent atrial fibrillation: can we predict energy requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:764–8.
 264. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969;23:208–16.
 265. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:851–5.
 266. Rabbino MD, Likoff W, Dreifus LS. Complications and limitations of direct current countershock. *JAMA* 1964;190:417–20.
 267. Lown B, Kleiger R, Williams J. Cardioversion and digitalis drugs: changed threshold to electric shock in digitalized animals. *Circ Res* 1965;17:519–31.
 268. Aberg H, Cullhed I. Direct current countershock complications. *Acta Med Scand* 1968;183:415–21.
 269. Mancini GB, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982;104:617–21.
 270. Timmermans C, Rodriguez LM, Ayers GM, et al. Effect of electrode length on atrial defibrillation thresholds. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:582–7.
 271. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:167–73.
 272. Timmermans C, Rodriguez LM, Smeets JL, et al. Immediate reinitiation of atrial fibrillation following internal atrial defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:122–8.

273. Rossi M, Lown B. The use of quinidine in cardioversion. *Am J Cardiol* 1967;19:234–8.
274. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41–6.
275. Lundstrom T, Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current conversion. *Acta Med Scand* 1988;223:53–9.
276. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, et al. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004;93:1495–9.
277. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. 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;64:1317–21.
278. Crijns HJ, Van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 1988;62:1303–6.
279. Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, et al. Effects of flecainide on the atrial defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1989;63:112–4.
280. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849–54.
281. Li H, Natale A, Tomassoni G, et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1096–8, A10.
282. Naccarelli GV, Dell'Orfano JT, Wolbrette DL, et al. Cost-effective management of acute atrial fibrillation: role of rate control, spontaneous conversion, medical and direct current cardioversion, transesophageal echocardiography, and antiembolic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:36D–45D.
283. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, et al. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med* 1993;328:750–5.
284. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994;89:2509–13.
285. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995;129:71–5.
286. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:307–16.
287. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1092–10.
288. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;78:435–9.
289. Bellotti P, Spirito P, Lupi G, et al. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1199–202.
290. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F, et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998;81:1125–9.
291. Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, et al. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995;75:944–7.
292. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995;75:624–6.
293. Grimm RA, Leung DY, Black IW, et al. Left atrial appendage 'stunning' after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995;130:174–6.
294. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–20.
295. Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of 'common' atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996;110:1001–3.
296. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997;95:962–6.
297. Lazzeroni E, Picano E, Morozzi L, et al. Dipyridamole-induced ischemia as a prognostic marker of future adverse cardiac events in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group, Subproject Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:4268–72.
298. Deleted in proof.
299. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489–96.
300. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156:2585–92.
301. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, et al. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:147R–51R.
302. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993;71:710–3.
303. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;85:3–11.
304. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995;333:77–82.
305. Ehrlich JR, Nattel S, Hohnloser SH. Atrial fibrillation and congestive heart failure: specific considerations at the intersection of two common and important cardiac disease sets. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:399–405.
306. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:2D–8D.
307. Naccarelli GV, Hynes BJ, Wolbrette DL, et al. Atrial fibrillation in heart failure: prognostic significance and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S281–S286.
308. Meng F, Yoshikawa T, Baba A, et al. Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2003;9:398–403.
309. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:170–5.
310. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139–46.
311. Essebag V, Hadjis T, Platt RW, et al. Amiodarone and the risk of bradyarrhythmia requiring permanent pacemaker in elderly patients with atrial fibrillation and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:249–54.
312. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators* [published errata appear in *Lancet* 1997;349:1180 and 1997;349:1776]. *Lancet* 1997; 349: 667–74.
313. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators* [published erratum appears in *Lancet* 1997 Jun 14;349(9067):1776]. *Lancet* 1997;349:675–82.
314. Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2052–8.
315. Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, et al. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002;359:593–603.
316. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:93–100.
317. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, et al. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115–72.
318. Van Noord T, Tieleman RG, Bosker HA, et al. Beta-blockers prevent subacute recurrences of persistent atrial fibrillation only in patients with hypertension. *Europace* 2004;6:343–50.
319. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–6.
320. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:159–64.
321. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
322. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699–702.

323. Chapman N, Huxley R, Anderson C, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116–21.
324. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
325. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855–64.
326. Arima H, Hart RG, Colman S, et al. Perindopril-based blood pressurelowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36:2164–9.
327. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705–11.
328. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, et al. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996; 224:267–73.
329. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:250–62.
330. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. I. Rationale and surgical results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:473–84.
331. Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126: 2016–21.
332. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:147–57.
333. Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:S296–S309.
334. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100:1879–86.
335. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176–83.
336. Hocini M, Sanders P, Jais P, et al. Techniques for curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1467–71.
337. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463–5.
338. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1335–40.
339. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634–40.
340. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619–28.
341. Pappone C, Santinelli V. The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1226–30.
342. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355–60.
343. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100–5.
344. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044–53.
345. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373–83.
346. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized longterm study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185–97.
347. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999;99:1587–92.
348. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, et al. AV node ablation and pacemaker implantation after withdrawal of effective rate-control medications for chronic atrial fibrillation: effect on quality of life and exercise performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1634–9.
349. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, et al. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode switching dual chamber pacemakers: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998;79:543–7.
350. Hindricks G, Piorowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112: 307–13.
351. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873–6.
352. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005;111:2875–80.
353. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409–17.
354. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:474–7.
355. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:2724–6.
356. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, et al. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:960–2.
357. Mesas CE, Pappone C, Lang CC, et al. Left atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: electroanatomic characterization and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1071–9.
358. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;110:3036–42.
359. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210–6.
360. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 1998;342:1385–91.
361. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1097–104.
362. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–62.
363. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, et al. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;111:240–3.
364. Deleted in proof.
365. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;6:371–9.
366. Friedman PA, Ip JH, Jazayeri M, et al. The impact of atrial prevention and termination therapies on atrial tachyarrhythmia burden in patients receiving a dual-chamber defibrillator for ventricular arrhythmias. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:103–10.
367. Alsheikh-Ali AA, Wang PJ, Rand W, et al. Enalapril treatment and hospitalization with atrial tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2004;147:1061–5.
368. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. on behalf of the 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.
369. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379–83.
370. Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003;92:1343–5.
371. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368–73.