FIBRILACE SÍNÍ – TERAPEUTICKÉ POSTUPY A CÍLE

Jan Lukl
I. interní klinika FN Olomouc

Fibrilace síní je nejčastěji hospitalizovaná setrvalá tachyarytmie, jejíž výskyt zvyšuje nejen morbiditu, ale i mortalitu nemocných. Výskyt fibrilace síní roste nejen s věkem nemocných, ale i absolutně, což zvyšuje náročnost ambulantní i hospitalizační léčby o tyto nemocné. Mnohočetná etiologie této arytmie dosud znemožňovala její kauzální léčbu. Strategie léčby fibrilace síní spočívá v prevenci trombembolických příhod, kontrole srdeční frekvence a stabilizaci sinusového rytmu. V prevenci trombembolií zůstává nejúčinnějším prostředkem antikoagulace. Kontrola srdeční frekvence může být prováděna tzv. uzlovými blokátory nebo ablačními metodami. Kontrola srdečního rytmu je většinou prováděna antiarytmiky propafenonem nebo amiodaronem, nově se objevuje možnost stabilizace sinusového rytmu inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu. Z nefarmakologických metod patří mezi nejúčinnější postupy elektrická kardioverze a selektivní katetrová ablace.
Klíčová slova: fibrilace síní, antiarytmika, antikoagulace, katetrová ablace, elektrická kardioverze, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

ATRIAL FIBRILLATION – AIMS OF THERAPY
Atrial fibrillation is the most common sustained tachyarrhythmia. Atrial fibrillation increases both morbidity and mortality of patients. The incidence rises not only with advancing age, but also absolutely, thus increasing the demands on both out- and in-patient care. Its complex etiology has until now rendered it impossible to respond to causative therapy. The therapeutic strategy of atrial fibrillation consists in prevention of thromboembolism, heart rate control, and rhythm control. Anticoagulation remains the most efficient prevention method of thromboembolic events. Heart rate control is usually performed by the so called AV nodal blockers or by ablative methods. To control rhythm antiarrhythmic drugs propafenone and amiodarone are most often administered. Stabilization of sinus rhythm is newly achieved by angiotensin-converting enzymes, electrical cardioversion and selective catheter ablation.
Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, anticoagulation, catheter ablation, DC-cardioversion, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmií vedoucí k hospitalizaci nemocných. FS rovněž zhoršuje prognózu nemocných a násobí riziko cévní mozkové příhody. Pro vysoký výskyt v populaci se tak stává nejen společensko-medicinským, ale též značným ekonomickým problémem.

V etiopatogenezi FS je dnes známa celá řada mechanizmů, spolupodílejících se na tvorbě podmínek pro vznik této arytmie. Jsou to jednak mechanizmy podílející se na provokaci spouštěcích automatických rytmů a dále mechanizmy vedoucí k elektrické, mechanické a strukturální remodelaci levé síně (srdeční selhání, hypertenze, ischemie apod.). FS, často začínající jako paroxyzmální, se tak časem chronizuje a ohrožuje nemocného nejen oběhovými důsledky, ale též výše zmíněným rizikem trombembolických komplikací.

Naše terapeutické cíle logicky směřují k prevenci trombembolických komplikací a tedy k ochraně CNS před ischemickými příhodami a dále ke kontrole srdeční frekvence nebo kontrole srdečního rytmu. Poslední dvě strategie jsou přitom prognosticky rovnocenné. Většina dosud známých terapeutických postupů (antiarytmika, antikoagulace, kardioverze a ablace) jsou metody paliativního charakteru. V posledních letech se však objevují slibné terapeutické možnosti, zabraňující strukturální remodelaci síní (ACE inhibitory), které svým přímým vlivem na hlavní etiopatogenetické mechanizmy představují léčbu kauzální.

Epidemiologie

Incidence a prevalence

FS je nejčastější vážná perzistující arytmie v populaci. Prevalence FS v populaci je zhruba 0,9%, ve věku nad 65 let je to však již 5,9%. Průměrný věk nemocných s FS je zhruba 75 let (1). Incidence FS se s každou dekádou věku nemocných zhruba zdvojnásobuje (2). Muži přitom mají v každé dekádě přibližně 1,5 krát vyšší výskyt FS než ženy. Souvisí to pravděpodobně se skutečností, že muži mají v témže věku signifikantně větší levou síň než ženy (3). Vzhledem k delšímu přežívání žen je však výskyt FS u mužů a žen přibližně stejný (1). Výskyt FS se také v posledních dvou desetiletích absolutně zvyšuje a to zejména u mužů, kdežto u žen tento výskyt od osmdesátých let spíše stagnuje (4). Hlavní příčinou zvyšování prevalence u mužů je více než trojnásobný nárůst prevalence FS u nemocných s předchozím srdečním infarktem (5). Absolutně také narůstá počet návštěv lékaře pro FS (např. v USA to byl nárůst z 1,3 mil., v roce 1980 na 3,1 mil. v roce 1992 (6)), stejně jako počet hospitalizací pro FS (z 3,6 promile v r. 1982 na 5,9 promile v roce 1993) (5).

Etiologie

Mezi klinické faktory, signifikantně zvyšující riziko FS, patří věk, kouření cigaret, obezita, diabetes, hypertrofie levé komory, hypertenze, srdeční infarkt, srdeční slabost, nemoci chlopní a hypertyreoidizmus (2). Infarkt myokardu má 26% mužů a 13% žen s FS, jejíž riziko je tímto onemocněním zvýšeno 3–4 krát. Pětadvacet procent nemocných s FS má městnanou srdeční slabost, která zvyšuje riziko fibrilace síní 5–6 krát. Valvulární choroba srdeční je přítomna u 17% mužů a 30% žen s FS, přičemž riziko FS je tímto onemocněním zdvoj až ztrojnásobeno. Zhruba 15% nemocných s FS má diabetes a 50% hypertenzi. Oba tyto stavy zvyšují riziko FS o 50%. Kouření se vyskytuje asi u 30% nemocných s FS, jejíž riziko zvyšuje o 40%. Asociace mezi hypertyreoidizmem a vznikem FS je dobře známá, ale ve vyšším věku i tzv. subklinická hyperfunkce štítné žlázy zvyšuje riziko FS v následující dekádě třikrát.

Elektrokardiografické a echokardiografické prediktory fibrilace síní

Framinghamská studie (2) ukázala, že hypertrofie levé komory je na EKG přítomna u 10–15% nemocných s FS a zvyšuje její riziko

prof. MUDr. Jan Lukl, CSc.
I. interní klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 770 02 Olomouc
e-mail: jan.lukl@fnol.cz

3–4 krát. Tatáž studie ukázala na významnost 3 echokardiografických parametrů (velikost levé síně, hypertrofie levé komory a frakční zkrácení).

Idiopatická fibrilace síní

Výskyt této formy fibrilace síní se udává v rozmezí 2–10% (7). Téměř 60% nemocných této kategorie trpí paroxyzmální formou arytmie (8).

Paroxyzmální fibrilace síní

Údaje o výskytu této formy FS se značně rozcházejí. Studie SPAF I a II (9) udávají výskyt této formy ve 27,8%. Nemocní s touto formou FS byli mladší a měli méně často hypertenzi a srdeční selhání, měli menší levou síň a lepší systolickou funkci levé komory než nemocní s chronickou FS. Takahashi (10) ukázal na rozboru dat z hospitalizací pro FS, že paroxyzmální forma byla přítomna u 40% nemocných. Ještě vyšší výskyt této formy (62%) ukázal Minnesotský přehled populačních dat (11). Údaje o výskytu této formy FS samozřejmě kolísají v závislosti na definici paroxyzmální formy FS a struktuře studované populace. Skutečný výskyt této formy FS však zůstává neznámý, protože řada paroxyzmů probíhá asymptomaticky a tudíž nerozpoznáno (12).

Výskyt FS u nemocných s cévní mozkovou příhodou

Výskyt FS u nemocných s CMP signifikantně roste s věkem, a to z 6,5% v 6. decéniu na 31% v 9. decéniu. Nezávislost FS jako rizikového faktoru CMP přitom dokazuje skutečnost, že zhruba 23% CMP by mohlo být eliminováno, pokud by nemocní neměli FS a dále též skutečnost, že v posledních studiích bylo warfarinizací předejito 67% CMP (13).

Nezávislé rizikové faktory trombembolických příhod

Mezi nezávislé rizikové faktory trombembolických komomplikací (TE) FS patří věk nad 65 let, prodělaný ischemický iktus, hypertenze, diabetes mellitus a srdeční slabost v posledním měsíci (14). Všechny tyto faktory zvyšují riziko TE několikanásobně. Při věku pod 65 let a nepřítomnosti ostatních rizikových faktorů je riziko TE kolem 1% a léčba warfarinem není u těchto nemocných pro vyrovnané riziko krvácení ospravedlněna (15).

Mortalita nemocných s fibrilací síní

Kromě zvýšené morbidity a nákladů na péči o nemocné s FS mají tito nemocní také podstatně zvýšenou mortalitu, a to zhruba dvoj až trojnásobně, nezávisle na konkomitantních kardiovaskulárních onemocněních. Jednoroční mortalita je 21% u nemocných žen s FS ve věku 65–74 let a 36% u nemocných mužů s FS ve věku 75–84 let. Proti podobným nemocných bez FS se tak riziko úmrtí zvyšuje o 20–50% (16).

Patofyziologie

Elektrofyziologie a elektrická remodelace

Podkladem FS je mnohočetné reentry, při kterém se kritický počet reentry okruhů pohybuje současně síní nahodilým způsobem propagace. K udržování fibrilace síní je nutný minimální počet okruhů (pět až šest) a dostatečná masa síňové tkáně (17). K nastartování reentry pravděpodobně většinou dochází vlivem automatických fokusů v plicních žilách nebo ve vlastních síních (18). S trváním experimentálně navozené fibrilace síní dochází ke zkracování refrakterity síní, zvyšuje se heterogenita refrakternosti v různých částech síní a vytrácí se fyziologická adaptace refrakterity na frekvenci. Celý tento proces má za následek, že každá další fibrilace síní snadněji vzniká a déle se udržuje. Tak dochází k přechodu paroxyzmálních forem na formy perzisující až permanentní (19–22).

Strukturální remodelace síní

FS vede k ultrastrukturálním změnám, spočívajícím ve zvětšení mitochondrií, způsobeném hromaděním kalcia (23). Srdeční selhání navozené v experimentu rychlou stimulací komor s následně navozenou fibrilací síní rychlou stimulací síní vede v experimentu ke zvýšené expresi angiotenzinu II v síňové tkáni s následnou až desetinásobnou fibrózou síňového myokardu (24). U déletrvající FS dochází v síni k histologickým změnám, spočívajícím v tukové infiltraci, ztrátě myofibril, akumulaci glykogenu, fragmentaci sarkoplazmatického retikula s hypertrofií myofibril a k fibróze (25).

Mechanická remodelace síní

Jak již bylo řečeno, k udržování reentry mechanizmu je zapotřebí určité masy levé síně. Velikost levé síně roste nejen s věkem (3), ale též při srdeční slabosti (dilatace) a také s trváním fibrilace síní (26).

Hemodynamické důsledky fibrilace síní

Ztráta síňového příspěvku snižuje minutový objem srdeční v průměru o 10% u normálních jedinců. Tato ztráta je vyšší u vyšších frekvencí a diastolické dysfunkce. Nepravidelnost srdeční akce dále zhoršuje plnění levé komory, což dále snižuje minutový objem (27).

Fibrilace síní a srdeční selhání

Srdeční selhání je přítomno u FS ve 20–50%. FS může vést k srdeční slabosti ztrátou síňového příspěvku, který je patrný zejména u hypertrofické levé komory s diastolickou dysfunkcí. U mitrální stenózy se při FS kriticky zhoršuje plnění levé komory. Rychlá, nekontrolovaná srdeční akce vede ke strukturálním změnám levé komory, přispívajícím ke zhoršení její funkce (tachykardická kardiomyopatie). Srdeční selhání na druhé straně vede k dilataci levé síně, což může přispívat ke vzniku a udržování FS.

Trombogeneza

Ztráta síňové kontrakce vede ke stáze krve v levé síní, která je nejpatrnější v levém oušku. FS navíc sama o sobě navozuje hyperkoagulační stav se změnou koagulačních faktorů, funkce endotelu a krevních destiček (28). Důsledkem těchto změn může být vznik spontánního echokontrastu nebo trombu, který se nejčastěji tvoří v oušku levé síně.

Klinická manifestace fibrilace síní

Klasifikace FS

Nejčastěji používaná klasifikace na „3P“, tj. paroxyzmální, perzistentní a permanentní, je založena jednak na časovém aspektu, jednak na odpovědi na léčbu, což nejlépe koresponduje s klinickou praxí.

1. Paroxyzmální FS ustupuje spontánně.
2. Perzistující FS vyžaduje farmakologickou nebo elektrickou kardioverzi, která je úspěšná.
3. Permanentní FS je refrakterní ke kardioverzi nebo přetrvává trvale, pokud kardioverzi neindikujeme.

Klinické symptomy

Mezi nejčastější potíže nemocných patří palpitace, dušnost, méně často se mohou objevit synkopy. Pocit plnosti hrudníku nebo stenokardií je častější u velmi rychle převáděné FS. Mladší nemocní mají tendenci k rychlejší frekvenci komor v průběhu FS. Všechny tyto symptomy jsou mnohem více vyjádřeny u paroxyzmální formy FS a mohou být zcela nepřítomny u chronické FS. Podle posledních studií se však zdá, že až 75% paroxyzmů, zejména u léčené FS, probíhá asymptomaticky (12).

Diagnostika

Elektrokardiografie

Základním diagnostickým prostředkem je EKG, pokud možno 12svodové. U paroxyzmální formy fibrilace síní však v závislosti na frekvenci paroxyzmů musíme použít buď Holterovo monitorování, smyčkové záznamníky, nebo transtelefonní sledování nemocných. Elektrokardiograficky je FS charakterizována

nepravidelnou akcí komor a přítomností fibrilačních vlnek o frekvenci 400–600/min. Vlny P nejsou přítomny.

Echokardiografie

Echokardiografické vyšetření má u FS zásadní význam, spočívající v diagnóze strukturálních srdečních onemocnění (prodělaný infarkt, hypertrofie levé komory, chlopenní vady apod.), hodnocení velikosti levé síně a přítomnosti trombu v levé síni. Pro tento účel je však daleko výnosnější transezofageální echokardiografie (TEE).

Terapeutické cíle u fibrilace síní

Naše terapeutické cíle u FS se ubírají třemi směry:

1. prevence trombembolických příhod
2. kontrola srdeční frekvence
3. kontrola srdečního rytmu (snaha o verzi na sinusový rytmus a jeho dlouhodobé udržení).

Všechny tyto cíle jsou opodstatněny, ale ochrana mozku před trombembolickou příhodou je pravděpodobně nejnaléhavějším úkolem.

Prevence trombembolických příhod

V osmdesátých a devadesátých letech minulého století proběhlo několik významných studií, srovnávajících vliv warfarinu na redukci TE u nemocných s nerevmatickou FS (29–33). Z placebových větví těchto studií vyplývá zhruba 6% roční riziko TE u neléčené FS. Toto riziko stoupá s počtem rizikových faktorů (RF) TE, mezi které se řadí věk nad 65 let, hypertenze, prodělaná ischemická cévní mozková příhoda, diabetes a srdeční slabost v posledním měsíci. Bez přítomnosti jakéhokoliv RF je roční riziko embolie 1–2%. Jeden RF zvyšuje toto riziko na 7,5%, při dvou a více RF se riziko TE zvyšuje na 18%. Zdá se, že nejvyšší riziko mají nemocní s FS a prodělanou ischemickou cévní mozkovou příhodou. Pravděpodobnost recidivy je u těchto nemocných v rozmezí 25–42%, přičemž k polovině recidiv dojde do 2 týdnů a k další čtvrtině do 4 měsíců.

Ze smíšených dat těchto studií, které měly různé cílové INR s rozsahem od 1,5 do 4,5 vyplývá, že warfarin snižuje riziko TE o 62%, a to za cenu zhruba 0,4% rizika mozkového krvácení. Vezmeme-li v úvahu „čistý" efekt warfarinu v prevenci cévních mozkových příhod (jak embolizačních tak krvácivých), musíme u nejrizikovější populace warfarinizovat 37 nemocných, abychom předešli jedné cévní mozkové příhodě.

V 5 studiích (29, 33–36) byl studován vliv aspirinu na prevenci TE, jejíž výskyt proti placebu snižuje pouze o 22%. Prokázaná účinnost kyseliny acetylsalicylové platí pouze pro dávky 75–300 mg denně.

Na podkladě výsledků těchto studií je léčba warfarinem s cílovým INR 2–3 doporučována vždy (kromě kontraindikace), je-li přítomen alespoň 1 RF, a to bez ohledu na věk nemocného. Aspirin nebo warfarin je možno doporučit ve věku od 65 do 75 let bez přítomnosti ostatních RF. Není-li přítomen žádný RF (včetně věku nad 65 let), můžeme volit terapii aspirinem neb ponechat nemocného bez antitrombotické terapie.

Určitým východiskem pro nemocné s kontraindikací léčby warfarinem nebo aspirinem je léčba indobufenem (100–200 mg 2× denně), kdy ve studii Morocuttiho (37) u 916 nemocných s nedávno prodělanou CMP randomizovaných na léčbu warfarinem a indobufenem nebyl prokázán signifikantní rozdíl v recidivě TE. Ve skupině s indobufenem nebylo navíc zaznamenáno žádné mozkové krvácení.

Jako slibné se také jeví výsledky studie Sportif III (38), ve které byl u 3 407 nemocných s FS a nejméně jedním RF TE srovnáván preventivní vliv warfarinu a ximelagatranu (přímý inhibitor trombinu), přičemž výskyt embolických příhod nebyl signifikantně rozdílný (2,6 proti 1,3%). Sedm procent nemocných, léčených ximelagatranem, mělo přechodné zvýšení jaterních enzymů. Studie také ukázala, jak obtížné je dosáhnout u warfarinizovaných nemocných cílového INR 2–3. Dařilo se to pouze u 67% nemocných, kdežto 13% nemocných mělo alespoň někdy hodnoty INR větší než 3 a 20% nemocných hodnoty menší než 2.

Zhruba 5% riziko TE má také elektrická kardioverze u nemocných bez předchozí antikoagulační přípravy. Všeobecná shoda panuje v tom, že riziko TE je po kardioverzi minimální, pokud FS netrvá déle než 48 hodin. Trvá-li FS déle, je nutná antikoagulace s INR 2–3 nejméně 3 týdny před plánovanou kardioverzi. Alternativní přístup představuje provedení TEE. Vyloučí-li toto vyšetření trombus v levé síni anebo spontánní echokontrast, je provedení kardioverze stejně bezpečné jako po předchozí antikoagulační přípravě (39). Po každé elektrické kardioverzi musí být nemocný antikoagulován další 3 týdny s účinným INR v rozmezí 2–3. Tyto zásady platí nejen pro elektrickou, ale i farmakologickou verzi FS.

Kontrola srdeční frekvence

Kontroly srdeční frekvence při FS je možno dosáhnout farmakologicky, především tzv. uzlovými blokátory (betablokátory, blokátory kalciových kanálů, digoxin), popř. jejich kombinací, nebo nefarmakologickou cestou, tj. ablací nebo modifikací AV uzlu.

Není přitom zcela zřejmé jakou srdeční frekvenci bychom měli považovat za optimální. Ve studii AFIRM (40) byla za optimální klidovou frekvenci považována frekvence ≤ 80/min. a za optimální námahovou frekvenci při 6minutovém testu chůzi frekvence ≤ 110/min. nebo nepřekročení 110% maximální tabulkové hodnoty frekvence během Holterova monitorování. Studie RACE (41) měla jako cílovou hodnotu nepřekročení klidové frekvence 100/min, kdežto studie PIAF (42) sledovala pouze zlepšení kvality života nemocných. Panuje obecná shoda v tom, že by se klidová frekvence měla pohybovat v rozmezí 60–80/min. a srdeční frekvence při středně těžké námaze v rozmezí 90–115/min.

Betablokátory

Betablokátory jsou pravděpodobně nejefektnějším farmakologickým prostředkem k rychlému dosažení optimální frekvence. V subanalýze studie AFIRM (43) bylo optimální srdeční frekvence dosaženo betablokátory (s anebo bez digoxinu) jako prvním lékem u 70% nemocných v porovnání s blokátory kalciových kanálů (54%) a digoxinem samotným (58%). Samotné betablokátory rovněž vedly nejčastěji k dosažení optimální srdeční frekvence při zátěži (72%) proti 58% u blokátorů kalciových kanálů a 70% u digoxinu. Podle mnoha prací různé betablokátory vedou konzistentně ke snížení klidové i zátěžové frekvence (skupinový efekt), ale jejich ovlivnění zátěžové tolerance je nekonzistentní (44). Užití betablokátorů je částečně limitováno kontraindikacemi a potenciálními vedlejšími účinky. Po jejich aplikaci může dojít k hypotenzi, bradykardii, atrioventrikulární blokádě, exacerbaci srdečního selhání (při normálním dávkování), bronchospazmu, erektilní dysfunkci, periferní vazokonstrikci, únavě a poruchám spánku.

Blokátory kalciových kanálů

Nondihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem) jsou běžně používány ke kontrole srdeční frekvence u všech forem FS, a to jak v nitrožilním, tak i perorálním podání. Proti digoxinu působí nitrožilně podaný diltiazem podstatně rychleji (po 5 minutách byla frekvence po diltiazemu 111/min., kdežto po digoxinu pouze 144/min. (45). Na druhé straně při dlouhodobém podávání se blokátory kalciových kanálů samotnými podařilo dosáhnout optimální frekvence pouze u 38% nemocných (43). Při kombinaci s digoxinem bylo toto procento podstatně příznivější (60%). Přes svůj negativně inotropní efekt bylo diltiazemu úspěšně použito k dosažení cílové srdeční frekvence u 36/37 nemocných se středně těžkou až těžkou srdeční slabostí, aniž by došlo k progresi srdečního selhání (46). Verapamil proti placebu signifikantně redukuje komorovou frekvenci do 10 minut po nitrožil-

ním podání (47). Srdeční frekvenci v klidu i po zátěži signifikantně redukuje i perorálně podávaný verapamil (48). Verapamil a diltiazem se zdají být v této indikaci srovnatelné, i když po verapamilu se častěji vyskytla hypotenze (49). Blokátory kalciových kanálů mohou vést nejen ke zmíněné hypotenzi pro svůj negativně inotropní efekt a periferní vazodilataci, ale mohou rovněž zhoršit srdeční selhání. Oba léky mohou způsobit bradykardii a AV blokádu. Jejich kombinace s betablokátory je proto kontraindikována. Verapamil svým relaxačním působením na hladké svalstvo často způsobuje zácpu, zejména u starších nemocných. Mezi další vedlejší účinky těchto léků se počítají edémy dolních končetin, alergie, bolesti hlavy aj.

Digoxin

Digoxin patří k nejstarším lékům v této indikaci a jedná se o jediný lék, který zpomaluje vedení v AV uzlu a současně má pozitivně inotropní efekt. Proto bývá preferován ke kontrole srdeční frekvence u nemocných s FS při manifestované akutní srdeční slabosti. Mezi jeho nevýhody však patří pomalé působení při nitrožilním podání (efekt se dostaví za 6-12 hodin), malá terapeutická šíře a četné nežádoucí účinky, ať už gastrointestinální nebo kardiotoxické v podobě srdeční blokády nebo maligních komorových arytmií. Ty hrozí zejména při současné hypokalemii, často navozené současnou diuretickou léčbou. Z tohoto důvodu se od jeho podání v posledních letech spíše ustupuje. V subanalýze studie AFIRM (43) se však ukázalo, že vede k optimální srdeční frekvenci častěji než samotné blokátory kalciových kanálů, a to jak v klidu, tak i při námaze. Ještě účinnější je digoxin při kombinaci s betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů. Jiné studie uvádějí jeho malou efektivitu na srdeční frekvenci při zátěži nebo jiných stresových situacích (infarkt, sepse). Populace nemocných ve studii AFIRM snad lépe odráží běžnou klinickou praxi než tyto kontrolované studie.

Amiodaron

Amiodaron je všeobecně podáván spíše pro účely konverze FS na sinusový rytmus. Přesto jeho vliv na zpomalení vedení AV uzlem existuje a je přičítán jeho vlastnostem II. a IV. třídy antiarytmik. Tento vliv je významnější při nitrožilním podání. V jedné studii (50) vedl nitrožilně podaný amiodaron po 24 hodinách u nemocných, kteří se nepřevedli na sinusový rytmus, ke snížení průměrné frekvence na 82/min. Jeho účinek je relativně rychlý, jak dokazuje studie, ve které došlo po 6 hodinách ke zpomalení srdeční frekvence FS z původních 157/min na 96/min. (51). Jeho podání v perorální formě u nemocných se srdeční slabostí vedlo rovněž k signifikantnímu snížení komorové frekvence po 2 týdnech, 6 měsících a 12 měsících užívání (52). Pro svoje četné vedlejší účinky (afekce štítné žlázy, neurotoxicitu, oční a plicní komplikace) je však používán v této indikaci spíše výjimečně u nemocných se srdeční slabostí a v menších dávkách (do 200 mg denně).

Radiofrekvenční ablace a modifikace AV uzlu

Radiofrekvenční ablace AV uzlu je metoda, při které je katetrizační ablací kompletně přerušeno vedení v AV uzlu. Vzniklá kompletní AV blokáda je pak kompenzována implantací VVIR nebo DDDR stimulátoru. Cenou, kterou musíme zaplatit za adekvátní kontrolu srdeční frekvence, je tedy implantace kardiostimulátoru. Její nevýhodou je rovněž možná dependence nemocných na stimulátoru a dále nepřirozená aktivace komor z hrotu pravé komory. Tato metoda je indikována u symptomatických nemocných, u kterých farmakologická léčba nevede k adekvátní kontrole arytmie, nebo u kterých tyto léky vedou k nežádoucím vedlejším účinkům (53). První série nemocných vykazovaly vyšší výskyt závažných komorových arytmií, ale při nastavení minimální stimulační frekvence na 90/min. v prvních dvou měsících byl výskyt těchto komplikací stejný jako u kontrolní skupiny (54). Úspěšnost této metody se blíží 100%, ale pro rostoucí použití selektivní ablace FS a jisté nevýhody této metody představuje jen asi 3% ze všech ablací. Přesto má tento postup své pevné místo při kontrole srdeční frekvence. Bylo prokázáno zlepšení kvality života nemocných i zlepšení funkce levé komory u vysoce symptomatických nemocných (55), zřejmě jako souhrnný efekt snížení a zpravidelnění srdeční frekvence (56, 57).

Modifikace AV uzlu je metoda, při které je ablací „pomalé“ dráhy v blízkosti AV uzlu snížena průměrná srdeční frekvence u FS (58) zhruba v 60–85% případů, přičemž v 15–20% případů došlo k nezamýšlené kompletní AV blokádě s nutností implantovat kardiostimulátor (59). Z tohoto důvodu je tato metoda dnes doporučována pouze tehdy, je-li nezamýšlená AV blokáda přijatelným východiskem.

Kontrola srdečního rytmu

Kontrola srdečního rytmu může být prováděna antiarytmiky I. a III. skupiny, elektrickou kardioverzí, chirurgicky nebo selektivní ablací FS. Nověji se v této indikaci dostávají do popředí inhibitory ACE a blokátory receptorů angiontenzinu.

Propafenon

Toto antiarytmikum třídy Ic může být ke konverzi FS použito jak v nitrožilním (obvykle 2 mg/kg váhy), tak v perorálním podání (obvykle 450–600 mg). Nitrožilní podání propafenonu proti placebu zkoumaly přinejmenším dvě studie (60, 61). V první z těchto dvou studií bylo celkem randomizováno 156 nemocných s čerstvou FS na propafenon 2 mg/kg váhy během 10 minut a na placebo. Propafenon převedl na sinusový rytmus během 2 hodin 70% nemocných, kdežto placebo pouze 13% nemocných. Ve druhé studii bylo podobně randomizováno 75 nemocných s čerstvou FS na propafenon, podávaný v dávce 2 mg/kg váhy během 15 min. a na placebo. Po propafenonu se vertovalo 57% nemocných, kdežto po placebu pouze 29% nemocných ($p < 0,01$). Azpitarte et al (62) podával perorálně propafenon v jedné dávce 450–750 mg a po 6 hodinách dosáhl verze u 65% nemocných (jen 31% nemocných mělo SR na placebu). Podobně Botto (63) randomizoval 105 nemocných na propafenon v jednorázovém podání 450 nebo 600 mg a na placebo a zjistil, že po 4 hodinách byli oba aktivní režimy signifikantně účinnější než placebo (46 a 57% proti 17%). Propafenon vzácně (v 1–5%) transformuje FS na pomalejší flutter síní s převodem na komory 1:1. Tomu lze zabránit současným podáním uzlových blokátorů.

Propafenon je doporučován též k prevenci recidiv FS po farmakologické nebo elektrické kardioverzi. Stroobrandt R, et al (64) pozoroval během šestiměsíční sledovací doby, že k recidivě FS po kardioverzi došlo pouze u 36% nemocných na propafenonu (3×150 mg denně), kdežto u 65% nemocných na placebu.

Propafenon je kontraindikován u nemocných se zhoršenou funkcí levé komory (ejekční frakce pod 40%), hypertrofií levé komory a u nemocných s manifestní ischémií myokardu.

Amiodaron

V Borianově studii (65) byl u 172 nemocných s FS netrvající déle než 1 týden porovnáván vliv nitrožilně podaného amiodaronu (5 mg/kg jako bolus s následnou aplikací 1,8 g/24 hodin, 52 nemocných) na verzi FS s placebem (120 nemocných) a signifikantního rozdílu bylo dosaženo již po 8 hodinách sledování (57% verzí na sinusový rytmus u amiodaronu a 37% u placeba, $p < 0,05$). Pro verzi FS je možno užít i perorálního sycení amiodaronem. V naší práci jsme u 23 z 25 (92%) nemocných s perzistující FS dosáhli verze na sinusový rytmus za průměrnou dobu 4,8 dní. I když dávky amiodaronu byly poněkud vyšší (1 000 mg denně do verze nebo do 14 dní), vedlejší účinky vyžadující přerušení léčby se nevyskytly u žádného nemocného (66). K urychlení efektu amiodaronu je možno intravenózní a perorální léčbu i kombinovat. Např. Kochidiakis et al (67) randomizoval 67 nemocných s perizistující FS na amiodaron (300 mg i. v./1 hodinu s pokračující

infuzí 20 mg/kg během 24 hodin a dále první týden perorálně 600 mg denně a další tři týdny 400 mg denně). Konverze na sinusový rytmus bylo dosaženo u 49% nemocných, kdežto na placebu nedošlo k verzi u žádného nemocného. Amiodaron je nejčastěji používán k prevenci recidiv po FS po její farmakologické nebo elektrické verzi. Ve studii CTAF (68) byl u 403 nemocných srovnáván vliv perorálně podávaného amiodaronu (průměrná dávka 205 mg/den) s vlivem propafenonu nebo sotalolu. Po 16 měsících sledování došlo k recidivě FS na amiodaronu pouze u 35% nemocných, kdežto na propafenonu nebo sotalolu v 63% ($p < 0,001$). Podobně v naší studii jsme sinusový rytmus po devítiměsíčním sledování udrželi u 76% nemocných, léčených průměrnou dávkou 430 mg denně (69). Dnes se však k této indikaci doporučují dávky nižší, většinou nepřesahující dávku 200 mg denně.

Inhibitory ACE a blokátory angiotenzinových receptorů

Tyto léky nemají přímý antiarytmický účinek v pravém slova smyslu. Bylo však prokázáno, že snižují výskyt arytmií u nemocných s dysfunkcí levé komory (70). Převážně se jednalo o redukci arytmií komorových (71). Dnes však již existuje řada studií, které prokázaly nejprve v experimentu, později i u nemocných, že tyto léky redukují výskyt FS.

Li et al (24) v experimentu na psech studoval vliv enalaprilu na trvání vyvolané FS u selhání levé komory navozeném pětitýdenní rychlou stimulací komor. Enalapril dokázal v porovnání proti kontrolní skupině zabránit kumulaci angiotenzinu II a aktivaci protein kinázy v síních. Enalapril též oslabil vliv srdečního selhání na index heterogenity vedení v síních a trojnásobně zkrátil dobu trvání vyvolané FS. ACE inhibitory (ACEi) tak podle těchto autorů oslabují vliv renin-angiotenzin-aldosteronového systému na arytmogenní substrát FS v síních a mohou tak představovat nový způsob léčby FS.

První placebem kontrolovanou prospektivní klinickou studií, zkoumající vliv ACEi na výskyt FS, byla studie TRACE (72). V trandolaprilové větvi se v průběhu sledování vyskytlo 2,3% FS, kdežto v placebové větvi 5,3%.

Madrid et al (73) zkoumal vliv irbesartanu (přidaného k amiodaronu) na recidivu FS po elektrické kardioverzi. V irbesartanové skupině došlo k recidivě FS pouze u 15% nemocných, kdežto v kontrolní skupině (samotný amiodaron) u 37% nemocných.

Podobně Ueng et al (74) randomizoval 125 nemocných s chronickou FS na skupinu nemocných, kteří byli před i po elektrické verzi léčeni kombinací amiodaronu s enalaprilem a skupinu nemocných, léčených pouze amiodaronem. Po 9 měsících sledování bylo bez recidivy FS 74% nemocných v první skupině, kdežto pouze 57% nemocných ve druhé skupině.

Tyto a další studie naznačují významný inhibiční vliv ACEi i blokátorů angiotenzinových receptorů na arytmogenní substrát v síních, podmiňující vznik FS.

Elektrická kardioverze

Zevní elektrická kardioverze patří mezi nejúčinnější formy léčby FS. Její efekt se při monofázickém výboji pohybuje kolem 80% (75), při použití bifázického výboje kolem 95% (76). Účinnost elektrické kardioverze je nejvyšší v prvních 3 měsících po vzniku FS. Čím starší je FS a čím větší je levá síň nemocného, tím je pravděpodobnost verze na sinusový rytmus nižší. Antikoagulační příprava v prevenci trombembolických komplikací kardioverze není nutná, netrvá-li FS déle než 48 hodin, nebo po vyloučení trombu v levé síni pomocí TEE. Ve všech ostatních případech je nutná antikoagulační léčba s cílovým INR 2–3 3 týdny před kardioverzí. Všichni nemocní musí být nejméně 3 týdny po kardioverzi antikoagulování se stejnou účinností.

Intrakardiální kardioverze dočasně zavedeným katétrem do plicní arterie je efektní zhruba v 97% případů (77). Její význam však po zavedení podobně účinné bifázické kardioverze výrazně poklesl.

Intrakardiální kardioverze pomocí implantabilních síňových defibrilátorů vychází z experimentálního i klinického předpokladu, že čím dříve dojde ke zrušení FS, tím menší je pravděpodobnost dalšího výskytu arytmie. Přístroje implantované v klinických experimentálních studiích používaly energie do 10 J, výboje však byly nemocnými většinou popisovány jako nepříjemné až bolestivé, proto se od dalšího používání těchto přístrojů, snad s výjimkou kombinace s komorovým defibrilátorem, upustilo (78).

Chirurgická ablace

Cox et al (79) jako první popsal tzv. metodu MAZE, spočívající v sérii transmurálních řezů v obou síních, která má znemožnit tvorbu reentry okruhu v síních a současně zajistit, aby se elektrický impulz dostal co nejkratší cestou ze sinusového uzlu k uzlu atrioventrikulárnímu a odtud na komorový myokard. Dlouhodobá úspěšnost této metody přesahovala 90%. Metoda byla později modifikována s výsledným efektem dlouhodobého udržení sinusového rytmu v 93% (80). Metoda se dnes provádí většinou v souvislosti s jiným kardiochirurgickým výkonem.

Katetrizační ablace

První ablační metody se v devadesátých letech snažily napodobit schéma operace Maze. Brzy se však ukázalo, že ablační linie prováděné v levé síni jsou účinnější než pravosíňové linie (81). Haissaquerre jako první popsal existenci automatických fokusů v tzv. rukávcích plicních žil, což jsou svalové snopce, zasahující z levé síně do plicních žil (82). V dalších letech se pak objevily práce popisující 60–80% úspěšnost v dlouhodobém udržení SR po přímé ablaci těchto fokusů. Výskyt stenózy plicních žil a skutečnost, že se fokusy mohou později vyskytnout i v ostatních plicních žilách, vedly k metodě elektrické izolace všech plicních žil zevně od jejich ústí (83). Jinou koncepci představuje metoda modifikace substrátu v levé síni, spočívající v částečném obkroužení plicních žil ablačními liniemi, které jsou protaženy směrem k mitrálnímu prstenci (84). Ještě vyšší účinnosti (až 90%) dosahuje ablační metoda, prováděná za kontroly intrakardiálního ultrazvuku (85).

Selektivní ablace FS je dnes indikována hlavně u nemocných s paroxyzmální formou FS u vysoce symptomatických nemocných, refrakterních na antiarytmickou léčbu, kteří nemají příliš pokročilé strukturální onemocnění levé síně.

Závěr

I když fibrilace síní nepatří mezi bezprostředně život ohrožující arytmie, rozhodně ji pro dnes známé důsledky (trombembolické komplikace, srdeční selhální) nemůžeme považovat za arytmii benigní. Terapeutické postupy je nutno volit individuálně podle typu arytmie, jejího trvání a přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění. Za nejdůležitější lze považovat ochranu mozku před trombembolickými komplikacemi trvalou antikoagulací. Udržení sinusového rytmu volíme spíše u nemocných s výraznými symptomy bez přítomnosti vážnějšího strukturálního srdečního onemocnění. U ostatních onemocnění lze za postačující považovat kontrolu srdeční frekvence při trvající fibrilaci síní spolu s účinnou antikoagulací. Z novějších farmakologických postupů se jeví jako velmi slibné podávání ACE inhibitorů, z nefarmakologických postupů se rychle rozvíjí metody selektivní ablace fibrilace síní v oblasti plicních žil a levé síně.

Literatura

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. Am Heart J 1983; 106: 389–396.

2. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D´Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840–844.

3. Liu XK, Jahangir A, Terzic A, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Age – and sex – related atrial electrophysiologic and structural changes. American J Cardiol 2004 Aug 1; 94: 373–375.
4. Friberg J, Scharling H, Gadsboll, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). Amer J Cardiol 2003 Dec 15; 92: 1419–1423.
5. Wolf PA, Benjamin AJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D´Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation, the Framingham Study. Am Heart J 1996; 131: 790–795.
6. Stafford RS, Singer DE. National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. Arch Intern Med 1996; 156: 2537–2540.
7. Godtfredsen J. Atrial fibrillation: course and prognosis–a follow-up study of 1212 cases. In: Kulbertus HE, Olsson Sb, Schlepper M, eds. Atrial fibrillation. Molndal: AB Hassle, 1982; 134–145.
8. Brand FN, Abott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. JAMA 1985; 254: 3449–3453.
9. Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Am J Cardiol 1995; 76: 355–358.
10. Takahashi N, Seki A, Imataka K, Fujii J. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. An observation of 94 patients. Jpn Heart J 1981; 22: 143–149.
11. Phillips SJ, Whisnant JP, OFallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1990; 65: 344–359.
12. Fetsch T, Bauer B, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J 2004; 25: 1385–1394.
13. Lin HJ, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D´Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke. The Framingham study. Stroke 1995; 26: 1527–1530.
14. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Arch Intern Med 1994; 154: 1449–1457.
15. European Atrial Fibrillation Trial Study Group (EAFT). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. Lancet 1993; 342: 1255–1262.
16. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. N Engl J Med 1982; 306: 1018–1022.
17. 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: 406–426.
18. Ho Sy, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, et al. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 1525–1533.
19. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954–1968.
20. Ramdat Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, et al. Increased dispersion of „refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1531–1535.
21. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia–induced atrial electrical remodeling. Circulation 1998; 98: 2202–2209.
22. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, et al. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. Int J Cardiol 1982; 2: 179–197.
23. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. Circulation 1996; 994: 2968–2974.
24. Li D, Shingawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Circulation 2001; 104: 2608–2616.
25. Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation 1997; 96: 3157–3163.
26. Parkash R, Green MS, Kerr CR, et al. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: A prospective cohort study. From the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2004; 148: 649–654.
27. Upshaw CB. Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. Arch Intern Med 1997; 157: 1070–1076.
28. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? Lancet 1995; 346: 1313–1314.
29. Ezenkowitz 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. N Engl J Med 1992; 327: 1406–1412.
30. SPAF Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. Circulation 1991; 84: 527–539.
31. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Antocoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 349–355.
32. BAATAF Investigators: 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 1990; 323: 1505–1511.
33. EAFT Study Group: Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Lancet 1993; 342: 1255–1262.
34. Petersen P, Boysen G, Godfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronicm atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet 1989; 1: 175–179.
35. Diener HC, Lowenthal A. Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorrhage and efficacy in atrial fibrillation. J Neurol Sci 1997; 153: 112.
36. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, et al. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and no previous history of stroke o transient ischemic attacks. In: Warlow C, Van Gijn J, Sandercock P, eds. Stroke Module of the Cochrane Database od Systematic Reviews. Oxford: The Cochrane Collaboration; 1999.
37. Morocutti C, Amabile G, Fattaposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in non-rheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. Stroke 1997; 28: 1015–1021.
38. Olsson SB. Executive steering committee on behalf of the SPORTIF investigators. Stroke prevention with the oral direct trombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III). Lancet 2003; 362: 1691–1698.
39. Klein AL, Grimm RA, Black IW, et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study: a randomized, controlled trial: Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. Ann Intern Med 1997; 126: 200–209.
40. The Atrial Fibrillation Follow-up investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002 Dec 5; 347(23): 1825–1833.
41. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen EV, 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: 241–247.
42. Hohnloser SH, Kuck KH. Atrial fibrillation: maintaining stability of sinus rhythm or vetricular rate control? The need for prospective data: The PIAF trial. PACE 1997; 20: 1089–1992.
43. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O´Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL, AFFIRM Investigators. JACC 2004; 43: 1201–1208.
44. Brignole M, Menozzi C. Control of Rapid Heart Rate in Patients with Atrial Fibrillation: Drugs or Ablation? PACE 1996r; 19: 348–356.
45. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. Ann Emerg Med 1997; 29: 135–140.
46. Goldenberg IF, Lewis WR, Dias VC, et al. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1994; 74: 884–889.
47. Aronow WS, Ferlinz J. Verapamil versus placebo in atrial fibrillation and atrial flutter. Clin Invest Med 1980; 3: 35–39.
48. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. Eur Heart J 1988; 9: 777–781.
49. Phillips BG, Gandhi AJ, Sanoski CA, et al. Comparison of intravenous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and flutter. Pharmacotherapy 1997; 17: 1238–1245.
50. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent onset atrial fibrillation: results of a randomised control study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1079–1082.
51. 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 randomised digoxin-controlled study. Eur Heart J 1995; 16: 521–528.
52. Deedwania PC, Singh BN, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial. Circulation 1998;98: 2574–2579.
53. Scheinman NM, Morady F. Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation. Circulation 2001; 2120–2125.
54. Geelen P, Brugada J, Andries E, et al. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. PACE 1997; 20: 343–348.
55. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and pace trial: A prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol 1998; 2: 121–135.
56. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1039–1045.
57. Zhuang S, Zhang Y, Mowrey KA, et al. Ventricular rate control by selective vagal stimulation is superior to rhythm regularization by atrioventricular nodal ablation and pacing during atrial fibrillation. Circulation 2002; 106: 1853–1858.
58. Fleck RP, Chen PS, Boyce K, et al. Radiofrequency modification of atrioventricular conduction by selective ablation of the low posterior septal right atrium in a patient with atrial fibrillation and a rapid ventricular response. PACE 1993; 16: 377–381.

59. Zhang Y, Mazgalev TN. Vetricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications: Past, present, and future. PACE 2004; 27: 382–393.
60. Ganau G, Lenzi T. Intravenous propafenone for converting recent onset atrial fibrillation in emergency departments: a randomized placebo-controlled multicenter trial. FAPS Investigators Study Group. J Emerg Med 1998; 16: 383–387.
61. Fresco C, Proclemer A, Pavan A, Buia G, Vicentini A, Pavan D, Morgera T. Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)–2 Ivestigators. Clin Cardiol 1996; 19: 409–412.
62. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, Garcia R, Moreno E, Martin F, Tercedor L, Fernandez R. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. Eur Heart J 1997; 18: 1649–1654.
63. Botto GL, Capucci A, Bonini W, Boriani G, Broffoni T, Barone P, Espureo M, Lombardi R, Molteni S, Ferrari G. 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.
64. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. The American Journal of Cardiology 1997; 79: 418–423.
65. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto G, Broffoni T, Ongari M, Trisolino G, Rubino I, Sanguinetti M, Branzi A, Magnani B. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: Effects of different drug protocols. PACE 1998; 21: 2470–2474.
66. Lukl J, Řezáčová M, Černošek B, Heinc P. Užití Amiodaronu v léčbě míhání síní odolného proti digoxinu. I. Schopnost amiodaronu převést míhání síní na sinusový rytmus a jeho krátkodobé udržení. Vnitřní lékařství 1985; 31: 177–181.
67. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Kaleboubas MD, Chlouverakis GI, Vardas PE. Efficacy of Amiodarone for the Termination of Persistent Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 1999; 831): 58–61.
68. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connoly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. New Engl J Med 2000; 342: 913–920.
69. Lukl J, Řezáčová M, Černošek B, Heinc P. Užití amiodaronu v léčbě míhání síní odolného proti digoxinu. II. Schopnost amiodaronu dlouhodobě udržet sinusový rytmus. Vnitřní lékařství 1986; 32: 84–87.
70. Campbell RF. ACE inhibitors and arrhythmias. Heart 1996; 76: 79–82.
71. Fletcher RD, Cintron RB, Johnson J, Orndorff J, Carson V. Enalapril decreases the presence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 1993; 87 (supple VI): 49VI–55VI.
72. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999; 100: 376–380.
73. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, Marín I, Pe G, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of Irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. Circulation 2002; 106: 331.
74. Ueng KCH, Tsai TP, Yu WCH, Tsai CHF, Lin MCH, Chan KCH, Chen CHY, Wu DJ, Lin CHS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Eur Heart J 2003; 24: 2090–2098.
75. 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: 41–46.
76. Carboni A, Finardi A, Rolli A, et al. Safety and efficacy of transthoracic electrical cardioversion with biphasic shock in persistent atrial fibrillation (abstr). Europace 2001; 2: A16.
77. Boriani G, Bifi M, Camanini C, et al. Transvenous low energy internal cardioversion for atrial fibrillation: a review of clinical application and future developments. PACE 2001; 24: 99–107.
78. Daoud EG, Timmermans C, Fellows C, et al. Intial clinical experience with ambulatory use of an implantable atrial defibrillator for conversion of atrial fibrillation. Circulation 2000; 102: 1407–1413.
79. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 584–592.
80. Arcidi JM, Millar RC. Evolution of the maze III procedure: are modifications necessary? Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47: 362–364.
81. Haissaguerre M, Gencel L, Fischer B, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 1045–1052.
82. 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: 659–666.
83. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. Circulation 2000; 102: 2463–2465.
84. 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: 2619–2628.
85. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. Circulation 2003; 107: 2710–2716.