

## TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

### Prieširdžių virpėjimas. Sinusinio ritmo atkūrimas arba širdies susitraukimų dažnio kontrolė (naujausių klinikinių tyrimų duomenys)

Regina Auškalnienė, Aušra Kavoliūnienė, Aras Puodžiukynas  
Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiologijos klinika

**Raktažodžiai:** prieširdžių virpėjimo gydymas, ritmo kontrolė, dažnio kontrolė.

**Santrauka.** Gydant prieširdžių virpėjimą, vienas svarbiausių kylančių klausimų – kokią gydymo taktiką parinkti norint atkurti sinusinį ritmą (ritmo kontrolė) arba optimaliai kontroliuoti širdies susitraukimų dažnį nesistengiant atkurti sinusinio ritmo (dažnio kontrolė). Pastarųjų metų studijos rodo, kad ritmo kontrolė nėra pranašesnė už dažnio kontrolę, o kai kurioms pacientų grupėms dažnio kontrolei turėtų būti teikiama pirmenybė. Vidutinė klinikinių tyrimų trukmė – 3,5 metų, todėl galutinėms išvadoms padaryti reikalingi ilgalaikiai tyrinėjimai atrenkant ir lyginant vienodas pagal amžių bei kitas savybes tiriamųjų grupes. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti pastarųjų metų literatūrą, atskleisti dabartinį požiūrį į prieširdžių virpėjimo gydymą.

Prieširdžių virpėjimas (PV) yra dažniausiai pasitaikantis ritmo sutrikimas: nuo 0,5 proc. jauniems iki daugiau kaip 6 proc. vyresniems kaip 80 metų pacientams (1, 2). Nors PV yra visiems gerai žinoma ir labai dažnai pasitaikanti aritmija, optimali jo gydymo taktika iki šiol nėra visiškai aiški. Dažniausiai naudojamos dvi gydymo taktikos: ritmo kontrolė (kai medikamentinėmis ir nemedikamentinėmis priemonėmis bandoma atkurti sinusinį ritmą) ir dažnio kontrolė (kai sinusinio ritmo atkurti netikslinga, o skiriama normalų širdies susitraukimo dažnį (SSD) palaikančių vaistų). Pirmumas dažniau teikiamas ritmo kontrolės taktikai, nes, agresyviai gydant PV, tikimasi sumažinti elektrinį ir anatomicinį prieširdžių remodeliavimąsi, nutraukti ilgalaikį antikoagulantų vartojimą, sumažinti komplikacijų, tokių kaip insulto riziką ir kt. (3–6).

Terminą „elektrinis remodeliavimas“ pirmą kartą pasiūlė M. A. Allesie ir bendraaut. (7). Nustatyta, kad kuo ilgiau trunka PV, tuo sunkiau atkurti sinusinį ritmą (8, 9). Todėl galima teigti, kad PV „palaiko pats save“ dėl elektrinio ir (ar) anatominio prieširdžių remodeliavimosi. Ilgai užsitęsęs PV, po kardioversijos atkurtą sinusinį ritmą išlaikyti yra sunkiau. Taip yra dėl PV sąlygotų elektrofiziologinių prieširdžių pokyčių (10, 11). Pastebėta, kad medikamentai, mažinantys ląstelinio kalcio kiekį (verapamilio, diltiazemo, dihidropiridininio kalcio kanalų blokatorių, beta adrenoreceptorių blokatorių) mažina PV atkryčio tikimybę (12).

Pacientų, sergančių PV, mirštamumas yra du kartus didesnis negu žmonių, kurių ritmas sinusinis. PV taip pat yra susijęs su pažintinės funkcijos pablogėjimu vyresnio amžiaus žmonėms (13). Roterdamo studijos duomenimis, Alzheimerio liga ir kraujagyslių pažeidimo sąlygota demencija dažnesnė žmonėms, kuriems yra PV (14). Pacientų, sergančių PV, neuropsichologinių testų rezultatai buvo blogesni negu tų, kurių ritmas buvo sinusinis (15). Kadangi PV didina insulto ir mirties riziką, logiška būtų tikėti, kad sinusinio ritmo atkūrimas turėtų apsaugoti pacientą nuo minėtų komplikacijų ir galima būtų išvengti ilgalaikio antikoagulantų vartojimo sąlygojamų sutrikimų. Tai panašu į situaciją, kai 1980 metais manyta, kad trumpalaikės skilvelinės tachikardijos ir dažnų skilvelinių ekstrasistolių gydymas antiaritmiais vaistais yra indikuotinas, nes minėti ritmo sutrikimai didina mirties riziką, tačiau CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) paneigė tokią nuomonę.

2002 m. pabaigoje buvo paskelbti daug diskusijų sukėlusios AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*) studijos duomenys (2). Tai buvo randomizuotas daugiacentrinis lyginamasis prieširdžių virpėjimo dviejų gydymo taktikų tyrimas (tirti pacientai, kuriems nustatyta didelė insulto ir mirties rizika) (1–3). Vidutinė pacientų stebėjimo trukmė – 3,5 metų, vidutinis tiriamųjų amžius – 69,7 metų. Pacientams nustatytas dar bent vienas

insulto rizikos veiksnys, toks kaip arterinė hipertenzija (71 proc.), širdies nepakankamumas (23 proc.), cukrinis diabetas (20 proc.), insultas arba buvęs smegenų išemijos priepuolis (13 proc.).

Nustatyta, kad abiejų grupių pacientų mirštamumas statistiškai reikšmingai nesiskyrė, nors dažnio kontrolės grupėje pastebėta mažesnio mirštamumo tendencija ( $p=0,08$ ; 95 proc. patikimumo intervalas, 0,99–1,34).

AFFIRM studijos pacientams, kurių amžiaus vidurkis buvo daugiau kaip 65 metai, be PV dar nustatyta ir kitų insulto ir mirties rizikos veiksnių. Ritmo kontrolės grupės pacientui gydytojas galėjo parinkti antiaritminių vaistų iš gana didelio sąrašo: amiodaronas, sotalolis, propafenonas, prokainamidas, chinidinas, flekainidas, dizopiramidas, moricizinas ir jų deriniai. Daugeliu atvejų buvo rekomenduojamas ilgalaikis gydymas antikoagulantais, tačiau, jei sinusinis ritmas išlikdavo 4–12 savaičių, antikoagulantus buvo galima nutraukti. Dažnio kontrolės grupės pacientai vartojo digoksiną, beta adrenoblokatorius, diltiazemą, verapamilį arba šių vaistų derinius. Siekta, kad ŠSD 6 minučių ėjimo testo metu neviršytų 100 k/min., o ramybėje būtų mažiau nei 80 k/min. Abiejų grupių pacientai pagal indikacijas galėjo būti gydomi ir nemedikamentinėmis priemonėmis, tokiomis kaip elektrinė stimuliacija, *Maze* procedūra, radiodažninė abliacija. Pastaroji atlikta 5,2 proc. dažnio kontrolės grupės pacientų. Mažiau nei 0,2 proc. ritmo kontrolės grupės pacientų atlikta *Maze* procedūra, 0,7 proc. – radiodažninė abliacija.

Iš viso studijoje dalyvavo 4060 pacientų. Maksimalaus stebėjimo trukmė – šešeri metai, vidutinė – 3,5 metų. Tik 71 pacientas atsisakė toliau dalyvauti studijoje, trūko duomenų iš 26 pacientų. Per penkerius metus 37,5 proc. ritmo kontrolės grupės pacientų perėjo į dažnio kontrolės grupę, nors iš jų apie 10 proc. vėliau vėl grįžo į ritmo kontrolės grupę. Dažniausios priežastys, dėl kurių buvo pereinama iš ritmo į dažnio kontrolės grupę, buvo vaistų netoleravimas ir nepakankamas antiaritminių vaistų veiksmingumas išsaugant sinusinį ritmą. Per penkerius metus apie 15 proc. dažnio kontrolės grupės pacientų perėjo į ritmo kontrolės grupę, dažniausiai dėl simptominio PV arba lėtinio širdies nepakankamumo.

Studijos pabaigoje dažnio kontrolės grupėje daugiau kaip trečdaliui pacientų nustatytas sinusinis ritmas ir daugiau kaip 80 proc. – normalus širdies susitraukimų dažnis. Ritmo kontrolės grupėje tik kiek daugiau kaip 60 proc. pacientų nustatytas sinusinis ritmas po penkerių metų. Iš tų pacientų, kuriems buvo skiriama antikoagulantų, tik 62 proc. tarptautinis normalizuotas santykinis (TNS) buvo terapinės normos.

Mirštamumas ritmo kontrolės grupėje buvo 23,8 proc., o dažnio kontrolės grupėje – 21,8 proc. ( $p<0,08$ ). Tai nebuvo statistiškai reikšminga, tačiau dažnio kontrolės grupėje nustatyta mažesnio mirštamumo tendencija. Mirštamumo skirtumas išryškėjo tik pirmųjų studijos metų pabaigoje.

Insultų, anoksinės encefalopatijos, intensyvaus kraujavimo, širdies sustojimo dažnis abiejose grupėse buvo panašus (32,7 proc. vs. 32,0 proc.;  $p=0,33$ ). *Torsades de pointes* tipo skilvelinių tachikardijų, asistolijų dėl elektromechaninės disociacijos, bradikardija ir kitų ritmo sutrikimų statistiškai reikšmingai daugiau užfiksuota ritmo kontrolės grupėje, nors ir labai retai ( $<1$  proc.). Iš 157 insulto atvejų 123 įvyko, kai buvo nutrauktas antikoagulantų vartojimas ir TNS buvo nepakankamas.

Ritmo kontrolės grupės pacientai buvo žymiai dažniau hospitalizuojami palyginti su dažnio kontrolės grupe (atitinkamai 80 ir 73 proc.,  $p<0,001$ ). To buvo galima tikėtis, nes pirmą kartą skiriant arba atnaujinant antiaritminių vaistų vartojimą daugeliu atvejų pacientą reikia hospitalizuoti. Būtinai hospitalizavimas ir elektros impulso terapija atkuriant sinusinį ritmą. Nepageidaujamų reiškinių arba klinikinių požymių, dėl kurių tolesnis antiaritminių medikamentų vartojimas kontraindikuotinas, žymiai dažniau pasitaikė ritmo kontrolės grupėje.

Taigi studijos tyrėjai nenustatė jokių reikšmingų ritmo kontrolės taktikos privalumų vyresnio amžiaus (vyresniems kaip 65 metų) pacientams. Taip pat nustatyta, kad, nepaisant didelio antiaritminių preparatų pasirinkimo, atkurtą sinusinį ritmą išlaikyti buvo nelengva. Atkurtas sinusinis ritmas po vienerių metų išlieka tik 25 proc. pacientų, jei po kardioversijos nebuvo skirta tolesnio gydymo antiaritminiais vaistais. Veiksmingiausi buvo amiodaronas ir dofetilidas.

AFFIRM tyrėjai taip pat atliko nedidelės imties protinės būklės tyrimą, kognityvinės funkcijos tyrimus, mėginius gyvenimo kokybei įvertinti. Tarp abiejų tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta.

Tyrėjai teigia, kad tyrimo duomenys negali būti taikomi jauniems pacientams, ypač kuriems yra paroksizminis PV, ir pacientams, kurie negali toleruoti PV sukeltų simptomų – jiems rekomenduojama atkurti sinusinį ritmą. Daugumai pacientų, sergančių PV, antiaritminius vaistus tenka vartoti ilgai, neretai net dešimtmečius. Tad pagrįstai galima tikėtis daugiau nepageidaujamų vaisto reakcijų.

Literatūros duomenimis, fizinio krūvio metu normaliu širdies susitraukimų dažniu galima laikyti: vyrams – 227 minus amžius (metai) k/min.; moterims – 206 minus (0,6 minus amžius (metai)) k/min. Fizinis pajėgumas turėtų būti įvertintas prieš gydymą ir gydymo metu,

kad būtų galima koreguoti vaistų dozes, taikyti vaistų derinius (16).

Renkantis dažnio kontrolės taktiką, būtina žinoti, kad:

- 1) dažnio kontrolei vartojami vaistai paprastai yra saugesni negu antiaritminiai vaistai sinusiniam ritmui atkurti;
- 2) dažnai yra sunku išlaikyti atkurtą sinusinį ritmą, o pasikartojantys PV paroksizmai gali pabloginti paciento gyvenimo kokybę;
- 3) jei farmakologinė dažnio kontrolė yra neefektyvi, tada reikėtų apsvarstyti radiodažninės abliacijos

arba širdies elektrinės stimuliacijos galimybę (16).

2003 m. liepos mėnesį paskelbtas papildomas AFFIRM tyrimas (*AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy*) – tai didžiausia iki šiol studija, kur buvo palygintas antiaritminių medikamentų veiksmingumas PV gydyti (17). Nustatyta, kad veiksmingiausias vaistas buvo amiodaronas. PV sėkmingai buvo gydomas 60–62 proc. pacientų, vartojusių amiodaroną vienerius metus palyginti su 23 proc. pacientų, gydytų I klasės antiaritminiais vaistais, ir 38 proc. pacientų, gydytų sotaloliu. Šie duomenys atitinka ankstesnių tyrimų, tokių kaip CTAF (*Canadian Trial of Atrial Fib-*

### **Lentelė. Pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu, pakopinis ritmo dažnio kontrolės gydymas**

Klinikinė būklė	Pirmas žingsnis	Antras žingsnis	Trečias žingsnis
Pacientai, sergantys lėtiniu širdies nepakankamumu	Digoksinas (0,25–0,32 mg) <b>Rekomenduotina IIB</b> <b>Kontraindikacijos</b> Pacientai, kuriems nustatytas WPW sindromas <b>Apribojimai</b> Aktyvų gyvenimo būdą gyvenantiems pacientams neveiksmingas <b>Perspėjimai</b> Bradikardijos tachikardijos sindromas – 20 proc. paryškėja bradikardija, intoksikacija digoksinu	Derinys su kalcio kanalų blokatoriumi arba beta adrenoblokatoriumi <b>Perspėjimas</b> Laipsniškas dozės titravimas	AV mazgo moduliacija AV mazgo radiodažninė abliacija su elektrokardiostimulatoriaus implantacija
Fiziškai aktyvūs pacientai, LOPL, išeminė širdies liga, kairiojo skilvelio hipertrofija, nėra organinės širdies ligos	Diltiazemas (180–360 mg) arba verapamilis (240–360 mg) <b>Rekomenduotina IA</b> <b>Kontraindikacijos</b> Hipotenzija, blokada <b>Apribojimai</b> Širdies nepakankamumas <b>Perspėjimas</b> Pacientai, kuriems nustatyta širdies nepakankamumo simptomų	Amiodaronas (retai) <b>Rekomenduotina IIB</b> , derinys su digoksinu	AV mazgo moduliacija AV mazgo abliacija su elektrokardiostimulatoriaus implantacija
WPW sindromas, tireotoksikozė	Beta adrenoblokatoriai (pvz., metoprololis 25–100 mg du kartus per dieną, propranololis 40–120 mg du kartus per dieną) <b>Rekomenduotina IB</b> <b>Kontraindikacijos</b> Astma <b>Apribojimai</b> Širdies nepakankamumas, bradikardijos tachikardijos sindromas <b>Ypatinga indikacija</b> WPW sindromas, kartu su IA, IC, III klasės antiaritminiais vaistais	Derinys su simpatolitiniais vaistais	AV mazgo moduliacija AV mazgo abliacija su elektrokardiostimulatoriaus implantacija

AV – atrioventrikulinis mazgas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; WPW – Wolf-Parkinson-White sindromas.

Pagal: Capucci A, Aschieri D. *Antiarrhythmic drug therapy: what is certain and what is to come. Eur Heart J* 2003;5 Suppl H:8-18.

rillation), PIAF (*Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*) pateiktus duomenis, kuriais taip pat įrodytas amiodarono pranašumas prieš kitus antiaritminius vaistus išlaikant sinusinį ritmą vienerius metus (18, 19). Tačiau AFFIRM substudijos tyrėjai mano, kad ir kiti antiaritminiai preparatai vis dar vartotini PV gydyti ir pritaria nuomonei, kad PV gydymas antiaritminiais vaistais būtų individualizuotas, kad būtų atsižvelgta į gretutines ligas, trumpalaikio ir ilgalaikio šių vaistų vartojimo privalumus bei trūkumus. Nors ne visiškai pakako duomenų, kad būtų galima įvertinti įvairius minėtus vaistus vartojusių pacientų mirštamumo skirtumus, tačiau tyrėjai teigia pastebėję didesnę mirštamumą pacientų, vartojusių I klasės antiaritminius vaistus palyginti su amiodarono grupėje.

Antiaritminių vaistų skyrimo tikslais paprastai yra sinusinio ritmo atkūrimas, elektrinio ritmo atkūrimo sėkmės užtikrinimas, PV atsinaujinimo profilaktika, širdies susitraukimų dažnio kontrolė. Antiaritminių vaistų veiksmingumas priklauso nuo daugelio veiksnių, kaip antai jų skyrimo būdo, PV trukmės, kairiojo skilvelio funkcijos, organinės širdies ligos pobūdžio, placebo efekto. Amiodaronui teikiama pirmenybė, kai ligonis serga širdies nepakankamumu, išemine širdies liga ir po to, kai ligoniui chirurginiu būdu suformuojama aortos ir vainikinių arterijų jungtis (16).

Sinusinis ritmas ilgiau išsilaiko jauniems pacientams, taip pat tiems, kurių kairiojo prieširdžio dydis yra mažesnis ir kurie neserga kitomis širdies ligomis.

Atsitiktinės atrankos dvigubai aklo placebo kontroliuojamojo tyrimo AFFIST (*Atrial Fibrillation Suppression Trial*) metu nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo atlikta aortos-vainikinių arterijų jungčių operacija, geriamojo amiodarono ir beta adrenoblokatorių derinys padėjo ilgiau išlaikyti sinusinį ritmą ir sumažino smegenų kraujagyslių komplikacijų riziką (20).

Chinidinas efektyviai padeda išlaikyti atkurtą sinusinį ritmą, tačiau gydymas juo yra pavojingas dėl didelės *torsades de pointes* ir mirties rizikos (vienerių metų mirštamumas, vartojant chinidiną – 2,9 proc., o jo nevartojant – 0,8 proc.) (21).

Europoje atlikta panaši į AFFIRM, tik mažesnė studija RACE (n=522) nustatė, kad dažnio kontrolės taktika yra priimtina ritmo kontrolės taktikos alternatyva pacientams, kuriems nustatytas pasikartojantis persistuojantis PV (22).

2003 m. balandžio mėnesį Amerikos neurologijos akademijos (*American Academy of Neurology – AAN*) kasmetiniame susitikime Havajuose AFFIRM insulto substudijos tyrėjai pranešė, kad vidutiniškai per 3,5 metų stebėjimo laikotarpį bent vienas insultas įvy-

ko 8,2 proc. studijos pacientų (n=211) (23, 24). Dauguma insultų buvo išeminiai. Embolija, sąlygota širdies ligos, buvo dažniausia išeminio insulto priežastis. Nustatyta, kad ritmo kontrolės grupės pacientams, nors daugelio vizitų metų jiems buvo nustatytas sinusinis ritmas, vis dėlto išliko didelė insulto rizika dėl dažnai pasikartojančių trumpalaikių besimptomų PV epizodų. Teigiama, kad ne ritmo kontrolė, o varfarinas apsaugo nuo insulto.

Pastaraisiais metais ypač didelis dėmesys atkreipiamas į tai, kad nors geriamųjų antikoagulantų vartojimas didėja, tačiau dar daug pacientų, kuriems yra didelė insulto rizika, šių medikamentų nevartoja, arba gydymo veiksmingumas yra nepakankamas (25).

Netrukus turėtume sulaukti ir naujo geriamojo antikoagulianto – ilgo veikimo trombino inhibitoriaus – ksimelagatrano (26). SPORTIF III (*The Stroke Prophylaxis Using an Oral Thrombin inhibitor in Atrial Fibrillation*) tyrimo metu buvo lyginamas ksimelagatrano ir varfarino veiksmingumas pacientams, sergantiems PV ir turintiems vieną ar daugiau insulto rizikos faktorių. Pirminiais duomenimis, ksimelagatranas tiek pat veiksmingas insulto profilaktikai kaip ir varfarinas. Tą patvirtina ir SPORTIF V studija (27–29).

Kas yra geriau – ritmo ar dažnio kontrolė, dar nėra visiškai ištyrinėta. Reikalingi ilgalaikiai tyrinėjimai parenkant ir lyginant vienodas pagal amžių ir kitas savybes tiriamųjų grupes (1). AFFIRM ir RACE studijose dažnio kontrolės taktikos grupę sudarė daugiausia pagyvenusio amžiaus pacientai, sergantys arterine hipertenzija, bet su gera kairiojo skilvelio funkcija. Galima daryti prielaidą, kad jauniems pacientams, kurie jaučia simptomus, taip pat sergantiems širdies nepakankamumu tikslingesnė ritmo kontrolės taktika (16).

Į klinikinę praktiką įdiegiamos naujos PV gydymo technologijos ir tai gali turėti įtakos racionaliame PV gydymui. Netrukus klinikinėje praktikoje gali pasirodyti nauji III klasės antiaritminiai vaistai, kurių klinikinis tyrimas tęsiamas – tai azimilidas, ambasilidas, E 4031, almokalandas, sematilidas, RP 58866 ir tedisamilas. (16).

*Į ką reikėtų atsižvelgti gydant prieširdžių virpėjimą:*

- žinoti antiaritminio vaisto savybes ir atsižvelgti į kiekvieno paciento klinikinius duomenis;
- vaisto dozę parinkti individualiai ir šalinti nepageidaujamus vaisto reiškinius, ypač jei vaistas yra veiksmingas;
- žinoti, kada vaisto veikimas yra maksimalus ir užtikrinti vartojimo saugumą;
- vengti proaritminių (aritmiją provokuojančių) būklių;
- nesitikėti, kad PV nesikartos, bet įvertinti kitus efek-

- tyvumo kriterijus (laiko trukmė be aritmijos, gyvenimo kokybė);
- renkantis vaistų derinius, ieškoti racionaliausių ir taip siekti sumažinti kelių vaistų dozes;
- nepamiršti netiesioginio veikimo antikoagulianto varfarino, ypač tada, kai yra nors vienas insulto rizikos veiksnys;
- nuolat stengtis atkurti sinusinį ritmą, ypač pacientams, kurie jaučia simptomus;
- dažnio kontrolė gali būti tinkamas pasirinkimas vyresnio amžiaus (vyresniems kaip 65 metų) pacientams, kai yra pakankama kairiojo skilvelio funkcija (16).

### Atrial fibrillation: rhythm control versus rate control? (New evidences from clinical trials)

Regina Auškalnienė, Aušra Kavoliūnienė, Aras Puodžiukynas  
*Clinic of Cardiology, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania*

**Key words:** management of atrial fibrillation, rhythm control, rate control.

**Summary.** One of the fundamental questions in the management of atrial fibrillation is whether cardioversion should be attempted. Studies have compared rate control with rhythm control strategies. Rhythm control has not been shown to be superior to rate control (with chronic anticoagulation) in reducing morbidity and mortality and may be inferior in some patient subgroups to rate control. Whether these results can be extrapolated to longer time periods than the trial duration (approximately 3.5 years) is not known. The purpose of this article is to discuss some important aspects of atrial fibrillation and to review recent developments in the management of this condition.

Correspondence to A. Kavoliūnienė, Clinic of Cardiology, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 50010 Kaunas, Lithuania. E-mail: ak@kmu.lt

#### Literatūra

- Philip R, Liebson MD. Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM). *Prev Cardiol* 2003;6(1):54-60.
- 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;347:1825-33.
- DeSilvey DL. Rate control compared to rhythm control in atrial fibrillation. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12(4):265.
- Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. AAFP Panel on Atrial Fibrillation; ACP Panel on Atrial Fibrillation. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139(12):1009-17.
- McNamara RL, Bass EB, Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL, et al. Evidence Report on Management of New Onset Atrial Fibrillation. Agency for Healthcare Research and Quality; publication no. AHRQ 01-E026. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
- Falk RH. Management of atrial fibrillation – radical reform or modest modification? *N Engl J Med* 2002;347:1883-4. (PMID: 12466514).
- Allesie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1378-93.
- Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1450-4.
- Botto GL, Politi A, Bonini W, et al. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Herat* 1999;82:726-30.
- Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- Botto GL, Luzzi M, Sagone A. Atrial fibrillation: the remodeling phenomenon. *Eur Heart J* 2003;5 Suppl H:1-7.
- 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.
- Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli G, Rozzini R, Trabucchi M. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:387-90.
- Ott A, Breteler MMB, deBruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-21.
- O'Connell JE, Gray CS, French JM, Robertson IH. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:386-9.
- Capucci A, Aschieri D. Antiarrhythmic drug therapy: what is certain and what is to come. *Eur Heart J* 2003;5 Suppl H:8-18.
- The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. An AFFIRM Substudy of the First Antiarrhythmic Drug. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:20-9.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrences of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.

19. Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilenthal J, for the PIAF Investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
20. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2001;357:830-6.
21. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, 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 of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98:2574-9.
22. 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.
23. Sherman DG, Kim S, Boop B, et al. The occurrence and characteristics of stroke events in the AFFIRM study. Proceedings of the 55th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 2003 Mar 29–Apr 5; Honolulu, Hawaii. Abstract S37.001.
24. Deplanque D, Corea F, Arquizan C, et al. Stroke and atrial fibrillation: is stroke prevention treatment appropriate beforehand? SAFE I Study Investigators. *Heart* 1999;82:563-9.
25. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2004; 164(1):55-60.
26. Eriksson UG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(1):35-43.
27. Berry C, Rae A, Taylor J, Brady AJ. Atrial Fibrillation in the elderly. *Br J Cardiol* 2003;10(5):373-8.
28. Halperin JL and the Executive Steering Committee, on behalf of the SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003;146:431-8.29. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.

*Straipsnis gautas 2004 03 22, priimtas 2004 04 26*

*Received 22 March 2004, accepted 26 April 2004*

### **Gydytojų dėmesiui**

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

**Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131**

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>