ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

А. Пенев, М. Негрева, А. Ангелов, П. Петров

*Първа клиника по кардиология, УМБАЛ "Св.
Марина" - Варна*

РЕЗЮМЕ

Предсърдното мъждене е най-често срещаната аритмия в клиничната практика, засягащо 1-2% от общата популация (6). В Европа повече от 6 млн. души страдат от предсърдно мъждене, като се очаква в следващите 50 години броят им да се удвои (14). Във връзка с повишения ембологенен риск статистически данни сочат, че честотата на инсултите при предсърдно мъждене е пет пъти по-висока сравнено с тази при синусов ритъм. Също така всеки пети исхемичен инсулт се смята, че е следствие на аритмията (12). Именно при тези инсулти се наблюдават по-голям брой рецидиви и по-често фатален изход. Предсърдното мъждене увеличава сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, намалява физическия капацитет и когнитивната функция на пациентите. Ето защо въпросът за контрол на сърдечния ритъм при пациенти с предсърдното мъждене представлява значим интерес за клиничната практика.

Ключови думи: предсърдно мъждене, контрол на сърдечната честота, контрол на ритъма

ПОВЕДЕНИЕ В ОСТРИЯ СТАДИЙ НА ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Лечението в острия стадий на предсърдно мъждене трябва да е насочено към предотвратяване на тромбоемболичните инциденти, облекчаване на симптомите, както и оптимална терапия на придружаващите сърдечни заболявания. Тези цели не са взаимноизключващи се и може да се прилагат едновременно. Изборът на стратегия за незабавно възстановяване на синусовия ритъм или за контрол на камерната честота се определя от тежестта на симптомите, свързани с аритмията. Ето защо клиничната оценка на предсърдното мъждене налага определянето на EHRA клас (Табл. 1).

КОНТРОЛ НА КАМЕРНАТА ЧЕСТОТА

Острото и бързо забавяне на камерния отговор се предпочита в случаи на застойна сърдечна недостатъчност, гръдна болка, неконтролиращ

RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT IN ATRIAL FIBRILLATION

A. Penev A, M. Negreva, A. Angelov, P. Petrov

*First Clinic of Cardiology, St. Marina University
Hospital of Varna*

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, affecting 1-2 % of the general population (6). In Europe, more than 6 million people suffer from AF and the number is expected to double in the next 50 years (14). In connection with the increased embologenic risk, statistics show that the incidence of stroke in AF is five times higher compared to those in sinus rhythm. Also, every fifth ischemic stroke is considered to be due to arrhythmia (12). Precisely in these strokes, a large number of relapses and often a fatal outcome are observed. AF increases cardiovascular morbidity and mortality, decreases the exercise capacity and the cognitive function of patients. Therefore the question of heart rhythm control in patients with AF is of major interest to clinical practice.

Keywords: atrial fibrillation, heart rate control, rhythm control

TREATMENT IN THE ACUTE STAGE OF AF

Treatment in the acute stage of AF should be directed at preventing the thromboembolic incidents, relieving the symptoms and optimal therapy of the accompanying heart diseases. These goals are not mutually exclusive and can be applied together. The choice of strategy for the immediate restoration of sinus rhythm or ventricular rate control is determined by the severity of the symptoms associated with the arrhythmia. Therefore, the clinical assessment of AF requires the identification of the EHRA class (Table 1).

VENTRICULAR RATE CONTROL

The acute and rapid slowing of ventricular response is preferred in cases of congestive HF, chest pain, uncontrolled rapid ventricular response, concomitant organic heart disease, WPW-syndrome, and COPD (13). The control of ventricular rate leads to improvement in cardiac output, filling pressure and left ventricular coronary blood flow. In this therapeutic choice, the purpose of the treatment is to slow the conduction and prolong the refractory

Table 1 Assessment of symptoms associated with AF

EHRA class	Definition
EHRA I	No symptoms
EHRA II	Moderate symptoms; normal daily activity is intact
EHRA III	Severe symptoms; affected normal daily activity
EHRA IV	Incapacitating symptoms; discontinued daily activity

Table 2. Recommendations for rapid control of the ventricular rate in AF

Recommendations	Class	Level
In acute onset and absence of pre-excitation: iv administration of β -blockers or non-dihydropyridine calcium channel blockers to control the ventricular response in AF; Caution is required in hypotension or heart failure.	I	A
In acute onset: iv administration of digitalis or amiodarone for rate control in patients with AF and HF or in the presence of hypotension.	I	B
In the presence of pre-excitation, drugs of choice are class I antiarrhythmics or amiodarone.	I	C
In the presence of AF with pre-excitation: β -blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, digoxin and adenosine are contraindicated.	III	C

се бърз камерен отговор, съпътстващо органично сърдечно заболяване, WPW-синдром, както и при ХОББ (13). Контролът на камерната честота води до подобрение на сърдечния дебит, пълнежното налягане на лява камера и коронарния кръвоток. При този терапевтичен избор целта на лечението е да се забави проводимостта и да се удължи рефрактерността. Таргетната камерна честота е обикновено 80-100 удара/мин. В случаи на предсърдно мъждене с бавна камерна честота е уместно приложението на атропин в доза 0,5 - 2 mg i.v., но може да се наложи спешно кардиоверзия или временен пейсмейкър (4,9).

Предпочитани i. v. медикаменти за контрол на камерната честотата при липса на WPW-синдром са бета-блокери, калциеви антагонисти, дигиталис и amiodarone, като последният е медикамент на избор при пациенти именно с WPW-синдром (4,9). Препоръките за бърз контрол на камерната честота при предсърдно мъждене са представени на таблица 2.

ФАРМАКОЛОГИЧНА КАРДИОВЕРСИЯ

Много епизоди на предсърдно мъждене спонтанно затихват в първите часове или до 48-мия час от началото на аритмията. Според някои автори при новопоявило се предсърдно мъждене спонтанна конверсия (placebo) настъпва в > 50% от случаите (3). Фармакологичното кардиоверсии има редица

period. The target ventricular rate is usually 80-100 beats/min. In cases of AF with slow ventricular rate it is appropriate to administer atropine at a dose of 0.5 to 2 mg iv, but urgent cardioversion or a temporary pacemaker may be required (4,9).

Recommended iv drugs to control ventricular rate in the absence of a WPW-syndrome are beta-blockers, calcium channel blockers, digitalis, and amiodarone; the latter is a drug of choice especially in patients with a WPW-syndrome (4, 9). Recommendations for rapid control of the ventricular rate in AF are presented in Table 2.

PHARMACOLOGICAL CARDIOVERSION

Many episodes of AF spontaneously subside in the first hours or until the 48th hour from the onset of the arrhythmia. According to some authors, in a new onset of AF, a spontaneous conversion (placebo) occurs in >50% of the cases (3). Pharmacological cardioversion has many advantages such as: no need for anesthesia, reduced likelihood of an early recurrence of the arrhythmia, the opportunity to be followed by an electrical cardioversion and to be applied in emergency rooms and outpatient care (in certain patients). Drug conversion of the rhythm could cause ventricular proarrhythmia, sinus arrest and/or AV-block. Therefore, patients are subject to continuous monitoring and ECG monitoring during

предимства като липса на необходимост от анестезия, намалена вероятност за ранен рецидив на аритмията, възможността да се последва от електрическа кардиоверсия и да бъде прилагано в спешни отделения и извънболнична медицина (при определени болни). Медикаментозната конверсия на ритъма крие опасност от камерна проаритмия, синусов арест и/или AV-блок. Ето защо болните подлежат на продължително наблюдение и ЕКГ-мониториране по време на инфузията на антиаритмичния медикамент и след това (поне половината от времето на полуживот на медикамента). (9)

Ефикасността на метода е по-ниска сравнено с електрическата кардиоверсия и зависи в голяма степен от продължителността на епизода на предсърдно мъждене, а именно при давност < 24 часа, обичайно ефикасността е около 50–70%, докато в случаите на аритмия, персистираща повече от една седмица, ефикасност е по-малко от 20% (13). Ето защо медикаментозно възстановяване на ритъма се предпочита в случаи на нововъзникнало предсърдно мъждене, при по-ниско рискови болни, както и симптомни пациенти с постигнат вече контрол на сърдечната честота. (16)

При фармакологична кардиоверсия е уместно приложението на няколко медикаменти, чиито дози и начин на проложение са представени на таблица 3.

При възстановяване на синусов ритъм при остро настъпило предсърдно мъждене е необходимо да се спазват някои препоръки, направени от Европейското дружество по кардология, представени на таблица 4.

Digoxin е неефективен при преустановяване на епизод на предсърдно мъждене. В проучване от 239 пациенти с давност на аритмията < 7 дни, до шестнадесетия час от началото на лечението конверсия на ритъма в плацебо групата е наблюдавана при 46%, а в групата третирана с digoxin при 51% ($p > 0.05$).

При част от пациентите може да е подходяща стратегията "Pill-in-the-pocket" (хапче в джоба) – перорална фармакологична кардиоверсия с медикамент, с който е вече постигната конверсия на ритъма в болнични условия и е потвърдена неговата безопасност. Този подход е уместно да се прилага само при пациенти, които са високосимптоматични с редки пристъпи на ПМ. Propafenone е един от често използваните медикаменти за "pill-in-the-pocket" стратегията. Проучвания са доказали високата ефективност на медикамента. При пероралното му приложение

infusion of the antiarrhythmic drug and later (at least half of the half-life of the drug) (9).

The efficacy of the method is lower compared to electrical cardioversion and depends largely on the length of the AF episode, and namely, when it has occurred during the last 24 hours the efficiency is usually around 50-70%, while in the case of arrhythmias persistent for more than a week the efficiency is less than 20% (13). Therefore, drug recovery of the rhythm is preferred in the case of a newly occurring AF in low-risk patients, as well as in symptomatic patients with an already attained control of the heart rate (16).

In pharmacological cardioversion administration of several drugs is appropriate and their dosage and application are presented in Table 3.

In restoring sinus rhythm in acute AF it is necessary to comply with certain recommendations made by the European Society of Cardiology presented in Table 4:

Digoxin is ineffective in the discontinuation of an episode of AF. In a study of 239 patients with an arrhythmia duration <7 days, until the sixteenth hour from the beginning of the treatment of the rhythm, conversion was observed in the placebo group in 46 %, while in the group treated with digoxin – in 51% ($p > 0.05$).

In some patients, the "pill-in-the-pocket" strategy may be appropriate – oral pharmacological cardioversion with a drug, with which a conversion of rhythm in hospital setting has been already achieved and its safety confirmed. This approach should be reserved only for patients who are highly symptomatic with rare episodes of AF.

Propafenone is one of the commonly used medications for the "pill-in-the-pocket" strategy. Studies have proven the high efficiency of the drug. In oral administration, 45% restored sinus rhythm until the 3rd hour, compared to 18% in the placebo control group (8). In other studies, oral administration of 450-600 mg propafenone or 200-300 mg flecainide is safe and effective and restoration of sinus rhythm was observed in 94% (534/569) of the episodes of arrhythmia (1).

ELECTRICAL CARDIOVERSION

Electrical cardioversion (ECV) is an effective method to restore sinus rhythm. According to several studies its effectiveness varies between 67% - 100%. (10). It is relatively safe and the main risk here is determined by the administration of anesthesia, as well as the likelihood of ventricular fibrillation in poor synchronization.

Table 3. doses and application of drugs in pharmacological cardioversion.

Drug	Dosage	Subsequent dosage	Risks
<i>Amiodarone</i>	5 mg/kg iv for 60 min.	50 mg/hr	Phlebitis, hypotension. Slowing of ventricular rate. Delayed rhythm conversion.
<i>Flecainide</i>	2 mg/kg iv for 10 min, or 200–300 mg P.O.	-	Not suitable for patients with a significant structural heart disease; may extend QRS, and QT interval; risk of a paradoxical increase of the ventricular rate due to conversion of AF into atrial flutter (AFL) with 1:1 conduction.
<i>Ibutilide</i>	1 mg iv. for 10 min.	1 mg iv for 10 min, 10 min after the previous administration.	Can cause prolongation of the QT interval and torsades de pointes; monitoring for T-U wave or QT prolongation. Slows the ventricular rate.
<i>Propafenone</i>	2 mg/kg iv for 10 min, or 450–600 mg P.O.	-	Not suitable for patients with a significant structural heart disease: can prolong QRS; slows minimally the ventricular rate; leads also to a paradoxical increase in the ventricular rate due to conversion of AF to AFL with 1:1 conduction.
<i>Vernakalant</i>	3 mg/kg iv for 10 min	Second infusion of 2 mg/kg iv for 10 min, 15 min after the first	A recently approved medication. To date only assessed in clinical trials. The drug is indicated in patients with stable angina pectoris, hypertension and mild HF. Indicated for acute conversion of AF in patients with lone AF (LAF) and AF associated with hypertension, coronary atherosclerosis, and/or mild to moderate HF (NYHA class I-II).

Table 4. Recommendations for restoring sinus rhythm in acute onset of AF.

Recommendation	Class	Level		
In acute onset of AF for drug restoration of sinus rhythm in the absence of a structural heart disease, iv administration of <i>flecainide</i> or <i>propafenone</i> is recommended.	I	A		
In patients with acute onset of AF and presence of structural heart disease iv administration of <i>amiodarone</i> is recommended.	I	A		
In a certain number of patients with acute onset of AF and insignificant structural heart disease, a single high dose of <i>flecainide</i> or <i>propafenone</i> ("pill-in-the-pocket" approach) can be administered, provided that this treatment has been carried out successfully in a hospital setting.	IIa	B		
In patients with acute onset of AF and a structural heart disease, but without hypotension and manifested HF, administration of <i>ibutilide</i> may be considered. The serum electrolyte concentration and the QTc interval must be within normal limits and the patient should be monitored for 4 hours after infusion because of risk of proarrhythmia.	IIa	A		
<i>Digoxin</i> (level of evidence A), <i>verapamil</i> , <i>sotalol</i> , <i>metoprolol</i> (level of evidence B), other β -blockers and <i>ajmaline</i> (level of evidence C) are ineffective in conversion of acute onset of AF in sinus rhythm and therefore is not recommended.	III	A	B	C

45% възстановяват синусов ритъм до 3-ия час в сравнение с 18% в плацебо-контролираната група (8). В други проучвания пероралното приложение на 450-600 mg propafenone или 200-300 mg flecainide е безопасно и ефективно, като възстановяване на синусов ритъм се наблюдава до 94 % (534/569) от епизодите на аритмия. (1)

Before performing ECV in patients with arrhythmia before the last 48 hours, it is necessary to conduct an adequate anticoagulation (documented) for a period of 3 weeks or it is obligatory to perform transesophageal echocardiography for the exclusion of left atrial thrombosis. During the procedure, temporary electro-stimulation should be performed in case of asystole.

ЕЛЕКТРИЧЕСКО КАРДИОВЕРСИО

Електрическото кардиоверсии е ефективен метод за възстановяване на синусов ритъм. Според редица проучвания ефективността му варира между 67% - 100%. (10) Относително безопасно е и основният риск при него се определя от приложението на анестезия, както и вероятността от камерно мъждене при лоша синхронизация.

Преди извършване на електрическо кардиоверсии при пациенти с давност на аритмията > 48 часа е необходимо да бъде проведена адекватна антикоагулация (документирана) за период от 3 седмици или задължително провеждането на трансезофагеална ехокардиография за изключване на левопредсърдна тромбоза. По време на процедурата трябва да се осигури ВЕКС в случай на асистолия.

Като успешна трансторакална електрокардиоверсия се дефинира прекратено ПМ, при наличието на 2 или повече последователни Р-вълни след шока. Бифазните импулси се предпочитат поради по-ниската необходима енергия и по-голямата ефикасност в сравнение с монофазни дефибрилатори. Антеро-постериорното поставяне на електродите е по-ефективно от антеро-латералното. Трябва да се има предвид, че ако инициалният шок е неуспешен за потушаване на аритмията, електродите трябва да се репозиционират и да се направи втори опит за кардиоверсия. (10) След процедурата е необходимо мониториране на ЕКГ и хемодинамика поне за 3 часа. При пациенти с имплантиран пейсмейкър или дефибрилатор електродите трябва да се поставят на поне 8 см от ПЕКС-батерията. Препоръчително е антеро-постериорното позициониране на електродите. При ПЕКС-зависимите пациенти може да се очаква повишение на пейсирания праг, което налага мониторирането им след електрошока.

РЕКУРЕНТНОСТ НА ПРЕДСЪРДНОТО МЪЖДЕНЕ СЛЕД ЕЛЕКТРИЧЕСКА КАРДИОВЕРЗИЯ

Тя може да се раздели в три групи:

- веднага в първите минути след електрошока;
- ранно възобновяване – в първите 5 дни;
- късно възобновяване – след 5-ия ден.

Фактори-предиктори на възобновяване на предсърдното мъждене са възраст, продължителност на епизода на аритмията, брой на предишните рекурсии, уголемено ЛП, дисфункция на ЛП, ИБС, клапна болест. (2,15) Бързи сърдечни ритми и вариации в

A successful transthoracic ECV is defined by a terminated AF and the presence of 2 or more consecutive P-waves after the shock. Biphasic pulses are preferred due to their lower energy requirements and greater efficacy compared to monophasic defibrillators. Anterior-posterior placement of the electrodes is more efficient than the anterior-lateral. It should be noted that if the initiating shock fails to suppress the arrhythmia, the electrodes should be repositioned for a second attempt for cardioversion (10). After the procedure, ECG and hemodynamics should be monitored for at least 3 hours.

In patients with an implanted pacemaker or a defibrillator, the electrodes should be placed at least 8 cm from the pacemaker's battery. Anterior-posterior positioning of the electrodes is recommended. In pacemaker-dependent patients an increase of the pacing threshold can be expected which requires their monitoring after the electroshock.

RECURRENCE OF AF AFTER ECV

It can be divided in three groups:

- immediately in the first minutes after the electroshock;
- early resumption – in the first 5 days;
- late resumption – after the 5th day.

Predictor factors for the resumption of AF are age, duration of the episode of arrhythmia, number of previous recurrences, enlarged left atrium (LA), LA dysfunction, CAD, valvular heart disease (2,15). Rapid heart rhythms and variations in atrial conduction also increase the risk of recurrence of AF. The size of the left atrium is another predictor of successful cardioversion. However, it is not a major determinant of the success of cardioversion in AF. The decision to control the rhythm does not depend on the size, but on the clinical significance of maintaining sinus rhythm (8).

To increase the likelihood of recovery and maintain sinus rhythm after electrical cardioversion, it is appropriate to conduct premedication with an antiarrhythmic drug (17). Some highly symptomatic patients, in whom AF fibrillation occurs frequently (1-2 times year), repeated shocks are preferable to a long-term administration of an antiarrhythmic drug. (Table 5)

LONG-TERM TREATMENT IN AF

The initially chosen strategy in the acute phase can be different from the long-term therapeutic purposes. For the patients with AF lasting for many weeks, initial treatment is aimed at adequate anticoagulation and ventricular rate control, and the long-term

предсърдната проводимост също повишават риска от възобновяване на предсърдното мъждене. Размерът на ляво предсърдие е друг предиктор на успеха на кардиоверсията. Въпреки това той не е основна детерминанта за успеха на кардиоверсията при предсърдно мъждене. Решението за контрол на ритъма зависи не от размерите, а от клиничната значимост за задържане на синусов ритъм. (8)

За повишава вероятността за възстановяване и задържане на синусовия ритъм след електрическа кардиоверсия е уместна премедикацията с антиаритмичен медикамент. (17) Някои високосимптоматични пациенти, при които предсърдното мъждене се появява рядко (1-2 пъти годишно) се предпочитат повторни електрошокове пред дългосрочния прием на антиаритмичен медикамент (Табл. 5).

ДЪЛГОСРОЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Първоначално избраната стратегия в острата фаза може да се различава от дългосрочните терапевтични цели. За пациентите с предсърдно мъждене, продължаващо много седмици, началната терапия е насочена към адекватна антикоагулация и контрол на камерната честота, а дългосрочната терапевтична цел може да е свързана с възстановяване на синусовия ритъм. Ако адекватният контрол на камерната честота не води до облекчаване на симптомите, възстановяването на синусовия ритъм става задължителна цел на дългосрочното поведение. Ранна електрокардиоверсия е наложителна, в случаите, при които аритмията причинява

therapeutic purpose may be associated with restoring sinus rhythm. If adequate control of ventricular rate does not lead to symptom relief, restoration of sinus rhythm becomes a binding target of long-term treatment. Early ECV is required in cases where the arrhythmia causes hypotension or worsens HF.

Ventricular rate control or rhythm control

In the treatment of every patient with AF there is the issue of restoring sinus rhythm. If the therapeutic purpose is restoring and maintaining sinus rhythm, the drug for the rate control should be continued until continuous sinus rhythm is registered (19).

Commonly, in patients with paroxysmal AF, rhythm control is preferred, especially when there is no underlying cardiac disease or if it is mild. Most often, in permanent AF a strategy to control the ventricular rate is chosen. In adult patients, controlling the symptoms through adequate control of the ventricular rate is often an alternative to restoring sinus rhythm. When choosing a strategy to control the heart rate, the optimal target ventricular rate (which is related to morbidity, mortality, quality of life and reduction of symptoms) still remains unclear. In the previous guidelines, strict control of the ventricular rate – 60-80 at rest and 90-115 during exercise, is recommended. The recently published RACE II study did not identify any benefit from a strict control of the ventricular rate compared to a tolerant one in a study of more than 600 patients. The AFFIRM study shows that in patients with no severe symptoms due to high ventricular rate, it is more appropriate to choose "soft control" of the rate (23). By "soft control" they have in mind a resting heart rate to 110 per minute and

Table 5. Recommendations for electrical restoration of sinus rhythm

RECOMMENDATIONS	CLASS	LEVEL
Immediate ECV is recommended for rapid ventricular response not reacting to pharmacological therapy in patients with an underlying myocardial ischemia, symptomatic hypotension, angina and HF.	I	C
Immediate ECV is recommended in patients with AF and pre-excitation in the presence of rapid ventricular response or hemodynamic instability.	I	B
Scheduled ECV may be considered in patients with AF, subject to long-term rhythm control.	IIa	B
Pre-medication with <i>amiodarone</i> , <i>flecainide</i> , <i>propafenone</i> , <i>ibutilide</i> , or <i>sotalol</i> , may be considered to raise the success of ECV and to prevent recurrences of AF.	IIa	B
Repeated ECV can be considered in highly symptomatic patients, refractory to the ongoing therapy.	IIb	C
Premedication with β -blockers, <i>diltiazem</i> or <i>verapamil</i> may be considered to control the rate, although there is no evidence that it increases the success of ECV or reduces early recurrences of AF.	IIb	C
ECV is contraindicated in patients with digitalis intoxication.	III	C

хипотония или влошаване на сърдечната недостатъчност.

Контрол на камерната честота или контрол на ритъма

При лечението на всеки пациент с предсърдно мъждене стои въпросът за възстановяване на синусовия ритъм. Ако терапевтичната цел е възстановяване и задържане на синусовия ритъм, медикаментът за контрол на честотата трябва да се продължи докато не се регистрира продължителен синусов ритъм (19).

Обичайно при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене се предпочита контрол на ритъма, особено когато липсва подлежащо сърдечно заболяване или ако то е леко изразено. Най-често при перманентно предсърдно мъждене се избира стратегия за контрол на камерната честота. При възрастни пациенти овладяването на симптомите чрез адекватен контрол на камерната честота често е алтернатива на възстановяването на синусовия ритъм.

При избор на стратегията за контрол на сърдечната честота, оптималната таргетна камерна честота, която има отношение към морбидността, смъртността, качеството на живот и редукция на симптомите, все още остава неясна. В предходните ръководства се препоръчва стриктен контрол на камерната честота в покой 60-80 и 90-115 по време на натоварване. Наскоро публикуваното проучване RACE II не идентифицира полза от строгия контрол на камерната честота пред толерантния при изследване на повече от 600 пациенти. Проучването AFFIRM показва, че при пациенти, при които няма тежки симптоми, дължащи се на висока камерна честота, е по-удачно да се предпочете “мек контрол” на честотата (23). Под “мек контрол” се има предвид сърдечна честота в покой до 110 за минута и адекватно повишаване на сърдечната честота при натоварване. Симптомите, нежеланите реакции и качеството на живот са сходни в двете групи. Пациентите, рандомизирани в групата с мек контрол имат по-малко хоспитализации. (Табл. 6) Липсват убедителни клинични данни за ползата от ранно възстановяване на ритъма. (5,11)

Клинични проучвания, сравняващи контрол на сърдечната честота спрямо стратегията за контрол на ритъма

Клиничният подход към ПМ може да цели възстановяване и задържане на синусов ритъм или контрол на сърдечната честота при персистиране на аритмията. Някои проучвания през последните години показаха, че контролът на сърдечната

ан адекватно увеличение в сърдечна честота по време на упражнение. Симптоми, странични ефекти и качество на живот са сходни в двете групи. Рандомизирани пациенти в “soft control” групата имат по-малко хоспитализации.

There is no convincing clinical evidence of the benefits of an early recovery of the rhythm. (5.11)

Clinical studies comparing heart rate control to the strategy of rhythm control

The clinical approach to AF could be aimed at restoring and maintaining sinus rhythm or heart rate control in persistent arrhythmia. Some studies in the recent years have shown that the control of heart rate compared to rhythm control is not less effective at reducing mortality and morbidity, leading to a re-evaluation strategy in the treatment of AF in patients with underlying cardiovascular diseases (21, 22). (Table 7)

Comparison of the adverse effects of the two strategies of treatment of AF is shown on Table 8.

One of the largest studies discussing the problem of heart rhythm and its relation to survival and quality of life in patients with HF failure is the RACE study (7). It included 522 patients (only 261 meeting the criteria in the end of study) with persistent AF and heart failure II - III functional class NYHA, divided into two groups, with rhythm control (131 patients) or heart rate control (130 patients). Patients were followed for 2.3 +/- 0.6 years. Results showed that rhythm control does not have advantage over rate control for the reduction of the primary end point ($p = 0.11$), which includes overall cardiovascular mortality, number of hospitalizations for HF, thromboembolic complications, bleeding, number of permanent cardiac pacemakers (PM) and life-threatening side effects of antiarrhythmic drugs. When considered separately, mortality as the primary end point of the study and hospitalizations due to HF and bleeding events were more frequent in patients with rate control. Thromboembolic complications, adverse drug reactions (ADRs) and the number of PMs are with a higher frequency in the rhythm control group. No significant differences were reported for the quality of life of the patients in both groups.

Another large study (AF-CHF) also examines the problem of HF and the treatment of accompanying AF. The rhythm control strategy shows no advantages over rate control for patients with HF in terms of overall and cardiovascular mortality, as well as survival, risk of stroke and worsening of HF (18).

The AFFIRM study is the largest conducted so far to identify the approach to patients with AF (23). It included 4060 patients, aged >65 or with at least

Table 6. Recommendations for rhythm and rate control in AF

Recommendations	Level	Class
Rate control is an initial approach in adult patients with AF and reduced symptoms (EHRA-I).	I	A
Rate control should be continued in a controlled rhythm to ensure adequate ventricular rate during recurrences of AF.	I	A
Rhythm control is recommended in patients with symptomatic (EHRA $\geq$ II) AF despite adequate rate control.	I	B
In patients with AF and associated HF, rhythm control should be considered to improve the symptoms.	IIa	B
Rhythm control as an initial approach should be considered in young symptomatic patients in whom treatment by catheter ablation is not excluded.	IIa	C
Rhythm control should be considered in patients with secondary AF triggered by a substrate, which is corrected (e.g., ischemia, hyperthyroidism).	IIa	C

Table 7. General characteristics of the studies comparing both strategies in AF - heart rate control compared to rhythm control presented chronologically

Study	Number of patients	Average age (years)	Average duration of monitoring (years)	Included criteria	Primary end point	Number of patients who reached the primary endpoint		
						Control of heart rate	Rhythm control	p
PIAF (2000)	252	61	1	Persistent AF	Improvement of symptoms	76/125 (60.8%)	70/127 (55.1%)	0.32
AFFIRM (2002)	4060	69.7	3.5	Paroxysmal or persistent AF, age >65 and high risk of death or stroke.	Overall mortality	310/2027 (25.9%)	356/2033 (26.7%)	0.08
RACE (2002)	522	68	2.3	Persisting AF или AFL in the past <1 year, 1-2 ECV for 2 years and oral anticoagulant (OAC)	Overall cardio-vascular mortality, number of hospitalizations for HF, significant bleeding, permanent cardiac pacemakers, thromboembolic events, side effects of antiarrhythmic drugs, quality of life.	44/256 (17.2%)	60/266 (22.6%)	0.11
STAF (2003)	200	66	1.6	Persisting AF (>4 weeks and <2 years), LAE <45 mm, NYHA II-IV, EF $<45\%$	Overall mortality, cerebrovascular mortality, embolic complications	10/100 (10%)	9/100 (9%)	0.99
HOT CAFÉ (2004)	205	60.8	1.7	First clinical diagnosis of persistent AF (between >7 дни and <2 years)	Overall mortality, thromboembolic events, intracranial/ significant bleeding	1/101 (1%)	4/104 (3.9%)	P >0.71
AF-CHF (2008)	1376	66	3.1	LVEF $<35\%$, HF symptoms, data for AF	Cardiovascular mortality	175/1376 (25%)	182/1376 (27%)	0.59
J-RHYTHM (2009)	823	64.7	1.6	Paroxysmal AF	Overall mortality, cerebral infarction, systemic embolism, hospitalization for HF	89/405 (22.0%)	64/418 (15.3%)	0.02

Table 8. Comparison of the adverse effects of the two strategies of treatment of AF

Study	Overall mortality (heart rate control/ rhythm control)	Cardiovascular mortality	Non-cardio- vascular mortality	Strokes (number)	Thrombo- embolic incidents	Bleeding
PIAF (2000)	4	1/1	1	ND	ND	ND
AFFIRM (2002)	666 (310/356)	167/164	113/165	77/80	ND	107/96
RACE (2002)	36	18/18	ND	ND	14/21	12/9
STAF (2003)	12 (8/4)	8/3	0/1	1/5	ND	8/11
HOT CAFÉ (2004)	4 (1/3)	0/2	1/1	0/3	ND	5/8
AF-CHF (2008)	228/217	175/182	53/35	11/9	ND	ND

честота спрямо ритъмния контрол е не по-малко ефективен за намаляване смъртността и заболеваемостта, което доведе до преоценка стратегията на лечение на ПМ при пациенти с подлежащи сърдечно-съдови заболявания(21,22). (Табл. 7).

Сравнение на неблагоприятните последици от двете стратегии на лечение на предсърдно мъждене е направено в Табл. 8.

Едно от големите проучвания, дискутиращо въпроса за сърдечния ритъм и неговото отношение към преживяемостта и качеството на живот при пациенти със сърдечна недостатъчност е проучването RACE (7). В него са включени 522 пациенти (до края на проучването отговарящи на критериите остават само 261) с персистиращо предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност II - III функционален клас по NYHA, разпределени в две групи, при които се цели контрол на ритъма (131 пациенти) или контрол на сърдечната честота (130 пациенти). Пациентите са проследени за период от 2.3 +/- 0.6 год. Резултатите показват, че ритъмният контрол няма предимство пред контрола на сърдечната честота за намаляване на общата първична крайна цел ($p=0.11$), която включва обща сърдечно-съдова смъртност, брой на хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност, тромбоемболични усложнения, кървене, брой имплантации на ПЕКС и животозастрашаващи странични ефекти на антиаритмичните медикаменти. Разгледани поотделно, смъртността като първична крайна цел на проучването, както хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност и инциденти на кървене, са по-честа при пациенти с контрол на сърдечната честота. Тромбоемболичните усложнения, нежеланите лекарствени реакции (НЛР) и броят на имплантациите на ПЕКС са с по-висока честота в групата с ритъмен контрол. Не се отчитат съществени различия в качеството на живот на пациентите в двете групи.

one risk factor for stroke or death. 2033 patients underwent rhythm control and 2027 – rate control. OAC was recommended initially to all patients but later it was discontinued in some patients who maintained sinus rhythm. The final results showed no differences in both groups in terms of overall mortality and cardiovascular mortality. There is a slight trend for higher mortality in the rhythm control group, especially in the subgroups without HF and ventricular rate control, and although its values are close to the limit, it is not statistically significant ($p = 0.08$). The number of non-fatal strokes did not differ significantly in both groups. This result could be due to an efficient implementation of anticoagulation in patients with rhythm as well as with rate control (20). We should not forget the fact that the study did not include patients aged <65 as well as those with structurally normal hearts. Only high risk adults were examined. Therefore the results should not be considered for sub-groups not included in the study. In summary, it is important to note that the AFFIRM and RACE studies showed that both strategies – rhythm control and ventricular rate control are associated with the same length of life of the patient, but only if all the patients where rate control was chosen were well anticoagulated and with arrhythmia within the norm. Both studies did not confirm the thesis that AF is a predictor of cardiovascular mortality in patients with HF and that its interruption would improve their prognosis.

Recommendations and medications for long-term heart rate control are shown on Table 9 and Table 10. Principles in the administration of antiarrhythmic drugs for maintenance of sinus rhythm

The efficacy of antiarrhythmics for maintenance of sinus rhythm is moderate. Clinically successful antiarrhythmic therapy reduces rather than eliminates new occurrences of AF. If one antiarrhythmic drug fails, success can be achieved with another. Drug-induced proarrhythmia and extracardiac side effects are common. Therefore, safety should come before

Table 9. Recommendations for long-term rate control

Reccomendations	Class	Level
Rate control with drugs (β -blockers, non-dihydropyridine CCBs, digitalis or combination) is recommended for patients with paroxysmal, persistent, or permanent AF. The choice of drug is individual and dose modulated to avoid bradycardia.	I	B
In patients with symptoms during physical exercise, rate control should be adjusted to the physical exertion and the therapeutic goal is to achieve a physiological chronotropic response and avoid bradycardia	I	C
In patients with AF and pre-excitation or a history of AF, drugs of choice for rate control are <i>propafenone</i> or <i>amiodarone</i> .	I	C
It is appropriate to begin treatment with a mild rate control with target values for resting heart rate <110 bpm.	IIa	B
It is appropriate to apply a stricter rate control in symptomatic patients or in the occurrence of tachycardiomyopathy, despite the ongoing soft control: resting heart rate <80 bpm and for moderate exercise <110 bpm. After achieving the strict control, 24 hour Holter is recommended for safety assessment.	IIa	B
It is appropriate to use <i>dronedarone</i> for rate control in patients with non-permanent AF with the exception of those with impaired or NYHA class III-IV HF.	IIa	B
<i>Digoxin</i> is indicated in patients with HF and left ventricular dysfunction as well as in stationary (non-active) patients.	IIa	C
In failure of ongoing therapy and contraindications, to control the rate <i>amiodarone</i> can be used orally.	IIb	C
<i>Digitalis</i> is not to be used as the only medicament for the control of the rate in patients with paroxysmal AF.	III	B

Table 10. Medications for long-term control of heart rate

β-Blockers		
<i>Metoprolol CR/XL</i>	2.5–5 mg iv bolus for 2 min; up to 3 applications	100–200 mg/day (prolonged release)
<i>Bisoprolol</i>	-	2.5–10 mg/day
<i>Atenolol</i>	-	25–100 mg/day
<i>Esmolol</i>	50–200 μ g/kg/min iv	N/A
<i>Propranolol</i>	0.15 mg/kg/min iv	10–40 mg 3 times daily
<i>Carvedilol</i>	-	3.125–25 mg 2 times daily
Non-dihydropyridine calcium antagonists		
<i>Verapamil</i>	0.0375–0.15 mg/kg iv for 2 min	40 mg 2 times daily to 360 mg/day (prolonged release)
<i>Diltiazem</i>	-	60 mg 3 times daily to 360 mg/day (prolonged release)
Digitalis glycosides		
<i>Digoxin</i>	0.5–1 mg.	0.125 mg–0.5 mg/day
<i>Digitoxin</i>	0.4–0.6 mg.	0.05 mg–0.1 mg/day
Others		
<i>Amiodarone</i>	5 mg/kg/ for 1 hour, and 50 mg/hour support dose	100 mg–200 mg/day
<i>Dronedarone</i> (only in patients with non-permanent AF)	-	400 mg 2 times daily

Table 11. Recommendations for the choice of a drug and dosage. Major contraindication for the most commonly used antiarrhythmic drugs

Drug	Dosage	Contraindications	Ecg indications for dose reduction or discontinuation	Av nodal delay
<i>Disopyramide</i>	100–250 mg 3 times daily	Contraindicated in systolic HF. Requires attention in adjunctive therapy with drugs which prolong the QT interval.	QT interval > 500 ms	No
<i>Flecainide</i> <i>Flecainide XL</i>	100–200 mg 2 times daily 200 mg/day.	Contraindicated in creatinine clearance <50 mg/ml, in coronary atherosclerosis, reduced LV ejection fraction. Requires attention in case of violations in the conduction system.	Prolongation of the QRS duration to > 25% of the initial	No
<i>Propafenone</i> <i>Propafenone SR</i>	150–300 mg 3 times daily. 225–425 mg 2 times daily	Contraindicated in coronary atherosclerosis, reduced LV ejection fraction. Requires attention in case of violations in the conduction system and renal impairment.	Prolongation of the QRS duration to > 25% of the initial	Minimal
<i>d,l-Sotalol</i>	80–160 mg 2 times daily.	Contraindicated in case of significant LV hypertrophy, systolic HF, pre-existing QT prolongation, hypokalemia, creatinine clearance <50 mg/ml, moderate renal failure requires careful dose adjustment.	QT interval > 500 ms	Similar to high doses β -blockers
<i>Amiodarone</i>	600 mg/day for 4 weeks. 400 mg/day for 4 weeks, after that 200 mg/day.	Requires attention in adjunctive therapy with drugs which prolong the QT interval, HF. The dose of vit.K antagonists and digoxin/digitoxin should be reduced.	QT interval > 500 ms	10-12 bpm in AF
<i>Dronedarone</i>	400 mg /2 times daily.	Contraindicated in NYHA class III-IV or unstable HF, in adjunctive therapy with QT prolonging drugs, potent inhibitors of CYP3A4 and creatinine clearance <30 mg / ml. Requires attention with concomitant therapy with QT prolonging drugs, HF. The dose of digoxin/digitoxin should be reduced. An increase in serum creatinine by 0.1-0.2 mg/dL is often observed and does not affect renal function.	QT interval > 500 ms	10-12 bpm in AF

Друго голямо проучване AF-CHF study също разглежда проблемът за сърдечната недостатъчност и лечението на придружаващото предсърдно мъждене. Ритъм-контролната стратегия не показва предимства пред тази за контрол на СЧ при пациенти със СН по отношение на общата и сърдечно-съдовата смъртност, както и преживяемост, риск от инсулт и влошаване на сърдечната недостатъчност (18).

Проучването AFFIRM е най-голямото до момента провеждано проучване за установяване подхода към пациенти с ПМ (23). В него са включени 4060 пациенти на възраст над 65 год или поне един рисков фактор за развитие инсулт или смърт. 2033

efficiency in the choice of an antiarrhythmic drug. Recommendations for the choice of a drug and dosage and major contraindication for the most commonly used antiarrhythmic drugs are shown on Table 11.

Address for correspondence:

Dr Maria Negreva, MD
Department of Cardiology
Medical University of Varna
1 Hristo Smirnenki Str
9010, Varna, Bulgaria
e-mail: mnegreva@abv.bg

Табл. 12.

Recommendation	Class	Level
These drugs are recommended for <u>rhythm control</u> in patients with AF, depending on the underlying cardiac disease:		
• <i>amiodarone</i>	I	A
• <i>dronedarone</i>	I	A
• <i>flecainide</i>	I	A
• <i>propafenone</i>	I	A
• <i>d,l-sotalol</i>	I	A
<i>Amiodarone</i> is most effective for restoration of sinus rhythm compared to other drugs (level A), but because of its toxicity has to be used in the absence of another alternative (Level C).	I	A
In patients with severe HF NYHA class III and IV or unstable (decompensated within the last month) NYHA class II, <i>amiodarone</i> should be the drug of choice.	I	B
In patients without significant structural heart disease, the initial antiarrhythmic therapy should start with any of these medications: <i>dronedarone</i> , <i>flecainide</i> , <i>propafenone</i> and <i>sotalol</i> .	I	A
β -blockers are recommended for the prevention of adrenergic AF.	I	C
In the absence of clinically acceptable effect on the frequency of AF occurrences from a specific antiarrhythmic drug, administration of another drug should be considered.	IIa	C
Administration of <i>Dronedarone</i> should be considered in patients with non-permanent AF and cardiovascular risk factors in order to reduce cardiovascular hospitalization.	IIa	B
β -blockers can be considered for rhythm (and rate) control in patients with first episode of AF.	IIa	C
<i>Disopyramide</i> can be considered in vagally induced AF.	IIb	B
<i>Dronedarone</i> is not recommended for the treatment of AF in patients with acute HF NYHA class III and IV or unstable (decompensated in the last month) NYHA class II.	III	B
Drug antiarrhythmic therapy is not recommended in patients with sick sinus node or dysfunction of the atrioventricular node, unless they have a permanent pacemaker implanted.	III	C

пациенти са подложени на контрол на ритъма, а 2027 – на контрол на СЧ. На всички пациенти първоначално е препоръчана ОАК, но по-късно тя е преустановена при част от пациентите, задържали синусов ритъм. Крайните резултати не показват различия в двете групи по отношение на общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност. Наблюдава се лека тенденция за по-висока смъртност в групата с контрол на ритъма, по-специално в подгрупите без СН и КАС, но макар и гранична, тя е статистически незначима ($p=0.08$). Броят на нефаталните инсулти също не се различава съществено в двете групи. Този резултат би могъл да е следствие от ефективно провежданата антикоагулация, както при пациенти с ритъмен контрол, така и при пациенти с контрол на СЧ (20). Не трябва да се забравя и факта, че проучването не включва пациенти на възраст <65 год., както и тези със структурно

REFERENCES

1. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004; 351:2384–2391.
2. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:700–706.
3. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive Supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121:1904–1911.
4. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch GN. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety

здрави сърца. Изследвани са само високорискови възрастни пациенти. Ето защо получените резултати не трябва да се приемат за подгрупи, които не са включени в проучването.

Като обобщение е важно да се отбележи, че проучванията AFFIRM и RACE показаха, че двете стратегии - контрол на ритъма и контрол на камерната честота са свързани с еднаква продължителност на живота на пациента, но само ако всички болни, при които е избран контрол на честотата са добре антикоагулирани и са с нормоаритмия. Двете проучвания не потвърдиха тезата, че предсърдното мъждене е предиктор на сърдечно-съдова смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност и неговото прекъсване би подобрило прогнозата им.

Препоръките и медикаментите за дългосрочен контрол на сърдечната честота са показани в Табл. 9 и Табл. 10.

Принципи при приложението на антиаритмични медикаменти за задържане на синусов ритъм

Ефикасността на антиаритмичите за задържане на синусов ритъм е умерена. Клинично успешната антиаритмична терапия по-скоро редуцира, отколкото елиминира нови пристъпи от предсърдно мъждене. Ако един антиаритмичен медикамент е неуспешен, успех може да се постигне с друг. Лекарствено индуцираната проаритмия и екстракардиалните нежелани лекарствени реакции са чести. Ето защо безопасността трябва да води пред ефикасността в избора на антиаритмичен медикамент.

Препоръките за избор на медикамент и неговата дозировка и основните противопоказания при най-често използваните антиаритмични медикаменти са показани на Табл. 11.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мария Негрева

Катедра по вътрешни болести, УНС по кардиология и ревматология

Медицински университет - Варна

ул. "Христо Смирненски" 1

9010, Варна

e-mail: mnegreva@abv.bg

of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2010.

5. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidbuchel H, Geller CJ, Kirchhof P, De Haro JC, Frank R, Villacastin JP, Vijgen J, Crijns H. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. EuroPace 2008; 10:21–27.

6. Go, A. S., E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby, D. E. Singer. 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(18):2370-5.

7. Hagens V., H. Crijns, D. Van Veldhuisen et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the Race Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. Am Heart J 2005; 149:1106-1111.

8. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2001; 37:542–547.

9. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF'. Eur Heart J 2009; 30:2969–2977c.

10. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior – posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 2002; 360:1275–1279.

11. Kirchhof P. Can we improve outcomes in atrial fibrillation patients by early therapy? BMC Med 2009; 7:72.

12. Kirchhof P., A. Auricchio, J. Bax, H. Crijns, J. Camm, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2007; 28(22):2803-17.

13. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010; 137:263–272.

14. Lip, G., R. Caterina, I. Savelieva, et al. ESC Committee for Practice Guidelines 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. (2012); 33:2719–2747.

15. Manios EG, Mavrikakis HE, Kanoupakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, Vardas PE. Effects

of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17:31 – 39.

16. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;73 :242 – 248.
17. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340:1849 – 1854.
18. Roy D.,M. Talajic, S. Nattel et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2667-2677.
19. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate con-

trol. *J Fam Pract* 2000; 49:47 – 59.

20. Steinberg S., A. Sadaniantz, J Kron et al. Analysis of cause-specific mortality in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management. *Circulation* 2004; 109:1973-1980.
21. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834 – 1840.
22. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363 – 1373.
23. Wyse D., A. L. Waldo. J. P. DiMarco et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl Med* 2002; 143:991-1001.