

Současné alternativy antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní

Miloš Tábořský, Petr Neužil

Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

Tábořský M, Neužil P (Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika). **Současné alternativy antikoagulační léčby u nemocných s fibrilací síní.** *Cor Vasa* 2008;50(12):465–469.

Fibrilace síní je nejčastější supraventrikulární arytmií. Na základě tvorby síňových trombů, zejména v oušku levé síně, je tato arytmie spojena s výrazně zvýšeným rizikem vzniku cévní mozkové příhody. V tomto článku se zaměříme na různé farmakologické, chirurgické a katetrizační metody prevence vzniku cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní.

Klíčová slova: Fibrilace síní – Ouško levé síně – Embolizace

Tábořský M, Neužil P (Heart Center, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic). **Current alternatives to anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation.** *Cor Vasa* 2008;50(12):465–469.

Atrial fibrillation is the most common type of supraventricular arrhythmias. Based on formation of atrial trombi, especially in the left atrial appendage, it is associated with a significantly increased risk for developing stroke. Different medical, surgical and catheter-based methods for stroke prevention in patients with atrial fibrillation will be discussed.

Key words: Atrial fibrillation – Left atrial appendage – Embolism

Adresa: doc. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, MBA, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 15030 Praha 5, Česká republika, e-mail: milos.taborsky@homolka.cz

Fibrilace síní (FiS) je nejčastější supraventrikulární arytmie s jasně vyšší prevalencí u starších osob. V každém věku se vyskytuje častěji u mužů než u žen.⁽¹⁾ V důsledku poruchy kontraktility síní a díky řadě dalších patofyziologických mechanismů dochází k nižšímu srdečnímu výdeji a ke vzniku síňových trombů, a to zejména v oušku levé síně. Až 80 % všech embolizačních cévních mozkových příhod (CMP) má původ v oušku levé síně.⁽²⁾ Fibrilace síní se pojí s pětinašobným rizikem cévní mozkové příhody a embolizací jakékoli lokalizace⁽³⁾ a je příčinou až šestiny všech ischemických příhod.⁽⁴⁾ Průběh těchto CMP je často vážnější než v případě mozkové embolie, vzniklé z jiných příčin, a to zřejmě v důsledku větší velikosti a kompaktnosti trombů vznikajících při fibrilaci síní.^(5,6)

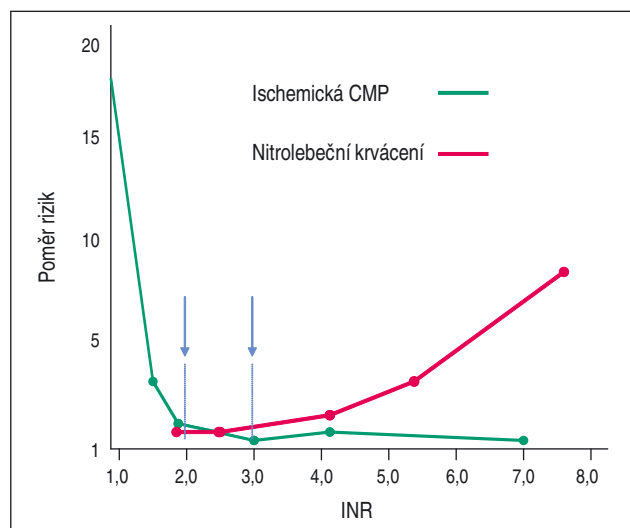
V současné době existuje kromě farmakologické prevence tromboembolických komplikací fibrilace síní řada alternativních přístupů jak chirurgických, tak i katetrizačních, které mohou představovat účinné postupy u nemocných s kontraindikací standardní antikoagulační léčby.

ANTIKOAGULAČNÍ A PROTIDESTIČKOVÁ PREVENCE POTENCIÁLNÍCH KOMPLIKACÍ FIBRILACE SÍNÍ

Warfarin

Výhody antikoagulační léčby, používané u pacientů s permanentní fibrilací síní ke snížení závažných komplikací, prokázala řada randomizovaných studií.^(7,8)

Warfarin, který snižuje riziko vzniku CMP téměř o 70 %, je jednoznačně velmi účinným preparátem používaným k prevenci embolie u pacientů s fibrilací síní a je účinnější než jiné farmakologické postupy.⁽⁹⁾ Ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou snižuje perorální antikoagulační léčba riziko vzniku CMP o 45 %. Kromě toho však může antikoagulační terapie (zejména při neodpovídající kontrole a INR > 4,0) (obrázek 1) zvyšovat riziko závažného krvácení do centrální nervové soustavy (CNS), které se může vyskytnout až u 2,3 % pacientů ročně.⁽¹⁰⁾ Mezi další nevýhody warfarinu patří jeho úzké terapeutické spektrum, lékové a potravinové interakce a nutnost častého monitorování a úpravy dávkování. To může představovat některé z důvodů nízkého uplatnění warfarinu u rizikových pacientů, pro něž je vhodná perorální antikoagulační léčba (v řadě registrů užívá antikoagulaci méně než polovina indikovaných nemocných).⁽¹¹⁾ V roce 2007 publikovaná analýza FDA (Food and Drug Administration) prokázala, že se warfarin v období mezi lety 1990 a 2000 zařadil mezi hlavních deset preparátů s nejvyšším výskytem závažných nežádoucích účinků.⁽¹²⁾ Na druhé straně máme také skupinu nemocných s relativní, resp. absolutní kontraindikací trvalé antikoagulační léčby – aktivní vředová choroba a další onemocnění gastrointestinálního traktu, koagulaopatie a jiné krvácivé stavy, nádorová onemocnění, anamnéza krvácení do CNS, aneurysma aorty a řada dalších. Pro výše uvedené stavy je pak nutno najít alternativní farmakologické



Obr. 1 Poměr rizik mezi ischemickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodou v závislosti na dávkování warfarinu

a nefarmakologické postupy redukující tromboembolické komplikace fibrilace síní.

Kombinovaná antiagregační léčba v prevenci komplikací fibrilace síní (FiS)

Z řady observačních studií se zdálo, že kombinací dvou antiagregačních preparátů s různým mechanismem účinku, podávaných po perkutánních koronárních intervencích (PCI), bude možno snížit výskyt závažných komplikací FiS stejně účinně jako při léčbě warfarinem. Studie Active-W byla navržena s cílem stanovit, zda je používání kombinované léčby kyselinou acetylsalicylovou a clopidogrelem k prevenci výskytu embolizačních příhod u rizikových pacientů s fibrilací síní non-inferiorní vůči medikaci warfarinem.⁽¹³⁾ Riziko vzniku CMP či periferní embolizace bylo ve skupině pacientů léčených kombinací antiagregancí signifikantně vyšší, zatímco ve výskytu krvácení rozdíly zjištěny nebyly. Skutečným klinickým problémem je otázka, jak postupovat u nemocných, kde byla v rámci PCI provedena implantace potahovaného stentu; po výkonu je jednoznačně indikována duální antiagregační léčba a současně je indikace k antikoagulační léčbě pro persistující nebo permanentní fibrilaci síní. Studie prezentované na kongrese Evropské kardiologické společnosti v roce 2008 poukázaly shodně na snížení mortality takto léčené skupiny nemocných, nicméně byl zjištěn významný výskyt závažných krvácivých CMP, a to až v 17 %.⁽¹⁴⁾

Přímé inhibitory trombinu

Přímé inhibitory trombinu představují novou skupinu antikoagulačních látek, které se vážou na trombin a vedou k inhibici interakce s jeho substráty. Ximelagatran byl prvním přímým inhibitorem trombinu, který byl hodnocen v rozsáhlých klinických studiích SPORTIF III a IV, přičemž hlavním sledovaným parametrem byl výskyt CMP a periferní embolizace. Na rozdíl od warfarinu bylo zjištěno, že ximelagatran má rychlý nástup účinku a jeho metabolismus nezávisí na jaterním cytochromu P450. Má tak jen malou možnost interakce s jinými preparáty a prakticky nulový výskyt interakcí s potravinami. Sledování koagulace a úpra-

va dávky proto není třeba. Ve studii SPORTIF III došlo k výskytu hlavních sledovaných příhod u 2,3 % pacientů léčených warfarinem a u 1,6 % nemocných, kterým byl podáván ximelagatran (1,2 %, resp. 1,6 % ve studii SPORTIF V). V obou těchto studiích bylo prokázáno, že podávání ximelagatranu je s ohledem na snížení rizika vzniku CMP ve srovnání s warfarinem minimálně stejně účinné. Riziko závažného krvácení bylo u obou preparátů stejné, ximelagatran však vedl méně často k výskytu závažného krvácení než warfarin.⁽¹⁵⁾ Ximelagatran však finálně nebyl uvolněn FDA k indikaci prevence výskytu CMP u pacientů s fibrilací síní, protože jeho užívání vedlo přibližně u 6 % pacientů k trojnásobnému zvýšení koncentrace alaninaminotransferázy nad horní hranici normy (ve srovnání s 0,8 % ve skupině s warfarinem). Další preparáty ze skupiny „gatranů“ jsou prověřovány v klinických studiích – např. dabigatran, který je schválen pro prevenci tromboembolické nemoci (TEN) u elektivních ortopedických výkonů. Předpokládáme, že by se při absenci signifikantních nežádoucích účinků mohl ve střednědobém horizontu objevit i v indikaci prevence embolizačních komplikací FiS.

V současnosti jsou v klinické praxi dostupné další čtyři přímé inhibitory trombinu: hirudin, argatroban, bivalirudin a desirudin. Žádný z těchto preparátů dosud nebyl na základě výsledků současných klinických studií schválen FDA pro nemocné s fibrilací síní.

CHIRURGICKÁ LÉČBA FIBRILACE SÍNÍ

První chirurgický pokus o odstranění ouška levé síně, jako možné příčiny tromboembolické příhody, provedl Madden v roce 1948.⁽¹⁶⁾ V současnosti se samostatná chirurgická resekce či obliterace ouška levé síně pro svůj invazivní charakter obvykle neprovádí. Prevence tromboembolie vznikající na základě této anatomické struktury kromě toho není vždy kompletní, protože výkon často nevede k dokonalé obliteraci.⁽¹⁷⁾ Chirurgická resekce ouška levé síně je však součástí chirurgického řešení fibrilace síní – tzv. procedury MAZE, která je dnes indikována u všech nemocných s komplexním kardiochirurgickým výkonem (zejména na mitrální chlopi) a dokumentovanou fibrilací síní.⁽¹⁸⁾

V rámci procedury MAZE, kterou vyvinuli a opakovaně modifikovali Cox a spol., se v síních provádějí mnohočetné incize s cílem přerušit mechanismus mnohočetných reentry a postihnout řadu dalších mechanismů (např. eliminovat vliv sympaticko-parasympatických ganglií na zadní stěně levé síně), způsobujících fibrilaci síní.^(16,19) V současné době se prakticky upustilo od původní techniky „cut and sew“, která je nahrazena nejčastěji aplikací kryoenergie, méně často radiofrekvenční energie kombinací epikardiálního a endokardiálního přístupu. Mezi komplikace operace MAZE patří síňová dysfunkce, způsobená rozsáhlým poškozením stěn síně, a různé typy síňových arytmií, k nimž může docházet v důsledku částečné denervace sympatického a parasympatického systému myokardu.⁽²⁰⁾

KATETRIZAČNÍ ABLACE FIBRILACE SÍNÍ

Katetrizační ablace u nemocných bez významnějšího strukturálního srdečního onemocnění, kteří mají

dokumentovanou symptomatickou paroxysmální fibrilaci, je v současné době, a to zejména s použitím nových technologií, vysoce účinná. Více než 80 % pacientů s průkazem kompletní izolace plicních žil odchází po výkonu se sinusovým rytmem. Bylo však zjištěno, že k opakovanému vzniku fibrilace síní dochází do prvních tří měsíců až u 40 % pacientů.^(20,21) Pappone a spol. zjistili ve skupině 589 pacientů s provedenou ablací fibrilace síní, že při použití circumferenciálních lézí dochází k opakovanému pozdnímu výskytu FiS u 16 % pacientů po jednom roce, u 21 % nemocných po dvou letech a u 22 % osob po třech letech.^(21,22) Řada pacientů tak vyžaduje opětovné zavedení perorální antikoagulační léčby. Problémem je, kdy ukončit antikoagulační léčbu po provedené katetrizační nebo chirurgické ablaci FiS, protože u řady nemocných se mění původně symptomatické paroxysmy na epizody zcela asymptomatické. Ani záchyt trvale přítomného sinusového rytmu opakovaným 24hodinovým holterovským monitorováním neeliminuje zcela výskyt delších, a tedy i rizikových paroxysmů FiS. Jistou orientaci v problematice ukončení antikoagulační léčby nám pak přináší nové implantabilní podkožní monitorovací systémy (např. Reveal XT, Medtronic, INC., Medtronic Parkway, Minneapolis, USA) (obrázek 2), které jsou dlouhodobě schopny detekovat jak symptomatické, tak asymptomatické epizody celého spektra arytmií.

KATETRIZAČNÍ OKLUZE OUŠKA LEVÉ SÍNĚ

Na základě metaanalýzy chirurgických, echokardiografických studií a studií z pitevního materiálu bylo zjištěno, že 90 % všech trombů, v případě fibrilace síní jiného než revmatického původu, vzniká v oušku levé síně.⁽²³⁾ Riziko embolické CMP je obzvláště vysoké v případě poklesu rychlosti průtoku krve v oušku levé síně pod 20 cm/s (13,1 % za rok) a u pacientů s vysokým spontánním echokontastem (18,2 % za rok).⁽²⁴⁾ Perkutánní uzávěr ouška levé síně představuje jeden z příkladů minimálně invazivního způsobu vyřazení této struktury z krevního oběhu, a tím i možnost prevence kardoembolických příhod.

Tento intervenční výkon byl proveden poprvé v roce 2001 pomocí systému perkutánní katetrizační okluze ouška levé síně (PLAATO) (ev3, Plymouth, Minnesota, USA).⁽²⁵⁾ Na základě výsledků studie PLAATO byla prokázána možnost provedení tohoto nového výkonu za přijatelného rizika.⁽²⁶⁾ Dalším nástrojem, který byl vyvinut speciálně tak, aby odpovídal anatomii ouška levé síně, je okluder Watchman (Atritech, Plymouth, Minnesota, USA). K uzávěru ouška levé síně se po-

užívá také Amplatzův septální okluder (AGA Medical Corporation, Golden Valley, Minnesota, USA).

A. Způsob implantace

Způsob implantace je podobný v případě použití všech zmiňovaných systémů. Po provedení transseptální punkce je aplikováno i.v. 5000 až 10000 jednotek heparinu, který má zajistit trvání ACT (activated clotting time) >250 sekund a tím prevenci tromboembolických komplikací. Výkon se provádí za kontroly transesofageální echokardiografie. Po zajištění transseptálního přístupu je prováděna angiografie, pomocí níž se zjišťuje velikost ouška levé síně a průměr jeho ústí. K zajištění vhodného ukotvení nástroje se vybírá okluder s průměrem, který je o 20–50 % větší, než je průměr ústí ouška levé síně. Po vysunutí zaváděcího katetru a transseptálního pouzdra se implantát uvolní, a může se tak rozvinout a vyplnit prostor ouška. Ke kontrole umístění okluderu a případných netěsností se provádí angiografie. Okluder lze až do konečného uvolnění opět odstranit. Po konečném uvolnění okluderu je dosažený uzávěr vyhodnocen pomocí kontrastní skioskopie ouška levé síně.

B. Katetrizační okluze ouška levé síně pomocí systému PLAATO

Implantát se skládá ze samoexpandibilního nitinolového podpůrného základu pokrytého polytetrafluorethylenem. K zajištění optimální okluze se používají různé velikosti implantátu (15–32 mm). Ústí ouška levé síně uzavírá membrána, která je postupně kompletně epitelizována. Stabilizaci okluderu v oušku levé síně napomáhají tři řady závěsů podél podpůrných struktur.

V průběhu let 2001–2006 byly provedeny dvě studie s podobným protokolem využívající systém PLAATO: studie PLAATO Feasibility⁽²⁶⁾ a evropská studie PLAATO Registry. Systém PLAATO byl úspěšně implantován u více než 270 pacientů průměrného věku 71 ± 9 let, u kterých byla kontraindikována perorální antikoagulační léčba.

Nejčastější komplikací byla srdeční tamponáda, která se vyskytla u 3 % pacientů, a perikardiální výpotek, k němuž došlo u 2 % nemocných. Jeden pacient po měsíci zemřel v důsledku krvácení do mozku po opakovaném zahájení antikoagulační léčby. U jednoho pacienta došlo okamžitě po uvolnění implantátu k jeho embolizaci. Okluder byl následně zachycen v místě bifurkace aorty a odstraněn. Poté byl pacientovi v rámci téhož výkonu úspěšně implantován jiný okluder.

Očekávané riziko vzniku CMP v průběhu jednoho roku u pacientů po provedení výkonu PLAATO bylo vypočteno pomocí tzv. skóre CHADS2.⁽²⁷⁾ Riziko vzniku CMP u těchto pacientů bylo vysoké – průměrná hodnota skóre CHADS2 dosahovala 2,9. V případě, že by tito pacienti užívali pouze kyselinu acetylsalicylovou, bylo by průměrné riziko vzniku CMP v průběhu roku 6,5 %.⁽²⁸⁾ V průběhu sledování došlo ke vzniku CMP u devíti pacientů, což představuje roční míru výskytu CMP ve výši 3 %. To odpovídá snížení rizika o více než 50 %.

V průběhu sledování zemřelo devět pacientů z různých příčin, které nesouvisejí s implantátem či s provedením výkonu.



Obr. 2 Implantabilní monitor Reveal® XT

Po schválení okluderu PLAATO v Evropské unii v roce 2005 byl tento výkon proveden přibližně u 200 pacientů. Přes příznivé výsledky bylo použití systému PLAATO v prosinci 2006 ukončeno z finančních důvodů, které neumožnily další provádění plánované randomizované studie zaměřené na srovnání účinku PLAATO a warfarinu.

C. Okluder Watchman

V současnosti je okluder Watchman jediným implantátem, který byl sestaven speciálně pro uzavěr ouška levé síně (obrázky 3A, 3B, 4A, 4B). V rámci klinických studií se začal používat krátce po zavedení okluderu PLAATO. V Evropě se implantuje od roku 2002 a ve Spojených státech amerických od roku 2003.

Okluder Watchman je vyroben z nitinolového podpružného základu a polyetylenové membrány o síle 160 μm , která pokrývá povrch implantátu ze strany síně. Po obvodu je opatřen řadou fixačních háčků. Implantát je umístěn do zaváděcího katetru a je dostupný ve velikosti 21 mm, 24 mm, 27 mm a 30 mm. Na rozdíl od studií se systémem PLAATO tyto pacienti museli být vhodní pro léčbu warfarinem. Do studie zjišťující možnost použití systému Watchman⁽²⁹⁾ bylo zařazeno 75 pacientů. Implantace byla úspěšně provedena u 66 z nich (88 %). U 9 % pacientů nebylo možné implantaci provést z důvodu anatomických poměrů v oušku levé síně. Ve srovnání se studiemi zabývajícími se systémem PLAATO byli pacienti s implantovaným okluderem Watchman mladší (průměrný věk 68,5 let vs. 71 let), měli nižší skóre CHADS₂ (1,8 vs. 2,9) a byl u nich minimálně po dobu 45 dnů po výkonu aplikován warfarin.

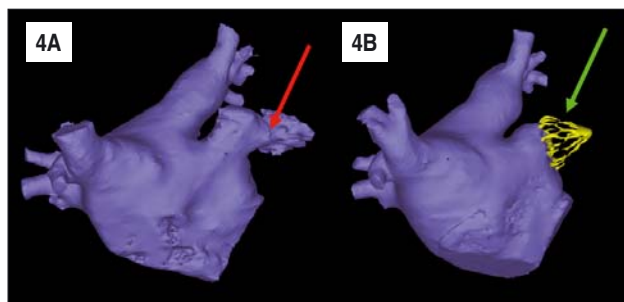
K embolizaci původního implantátu došlo u dvou pacientů. Po modifikaci fixačních háčků u okluderů druhé generace k další embolizaci nedošlo. U pěti nemocných byl zjištěn perikardiální výpotek (6,7 %) a u jednoho pacienta došlo k závažné vzduchové embolizaci. V průběhu sledování však nedošlo k výskytu CMP či periferní embolizace.

Od února 2005 byla účinnost okluderu Watchman hodnocena v rámci prospektivní, randomizované studie PROTECT AF (Protection in Patients With Atrial Fibrillation), která se zabývala otázkou bezpečnosti a účinnosti uzavěru ouška levé síně ve srovnání se standardní léčbou warfarinem. Do jedné skupiny byli randomizováni pacienti s katetizačním uzavěrem ouška levé síně, po kterém následovala 45denní aplikace warfarinu; do druhé skupiny pak



Obr. 3A TEE – katetizační implantace okluderu Watchman
Obr. 3B TEE – finální pozice okluderu Watchman v oušku levé síně

TEE – transesofageální echokardiografie



Obr. 4A CT rekonstrukce levé síně včetně ouška

Obr. 4B CT rekonstrukce levé síně u téhož nemocného po implantaci okluderu Watchman

pacienti, jimž byl dlouhodobě podáván warfarin, a to v poměru 2 : 1. Na rozdíl od studií se systémem PLAATO museli být všichni pacienti vhodní pro dlouhodobou perorální antikoagulační léčbu. Dosud bylo to této studie zařazeno více než 500 pacientů.

D. Amplatžův okluder

K okluzi defektu síňového septa (DSS) a persistujícího foramen ovale (PFO) se nejčastěji používá Amplatžův okluder. Tento okluder se skládá z dvojitého disku o průměru do 40 mm. Je vyráběn z drátěné síťoviny s dakronovou výplní. Disky jsou mezi sebou spojeny pomocí krátkého krčku. Použití tohoto okluderu ve výše uvedených indikacích inspirovalo Meiera a spol. k rozšíření klinického použití k uzavěru ouška levé síně.⁽³⁰⁾ Na rozdíl od implantace okluderu Watchman a PLAATO byla většina výkonů provedena bez echokardiografické kontroly. Uzavěr ouška levé síně pomocí Amplatžova okluderu byl úspěšně proveden u 23 z 27 pacientů (85,2 %) ve věku od 58 do 95 let. U čtyř pacientů došlo okamžitě po uvolnění okluderu k jeho embolizaci. U dvou pacientů bylo nutné z důvodu této komplikace provést chirurgický výkon, zatímco u dalších dvou pacientů bylo možné okluder odstranit pomocí katetrizace. Vysoký výskyt těchto závažných komplikací je pravděpodobnou limitací plošného rozšíření použití Amplatžova okluderu pro uzavěr ouška levé síně.

ZÁVĚR

U pacientů s nerekvmatickou etiologií fibrilace síní je pro prevenci tromboembolických komplikací, podle platných doporučení, stále metodou první volby účinná antikoagulační léčba. Účinek podávání samotné kyseliny acetylsalicylové, resp. kombinované antiagregační léčby, je v prevenci embolických příhod ve srovnání s perorálními antikoagulancii signifikantně nižší. V současné době probíhají klinické zkoušky několika přímých inhibitorů trombinu. Předpokládáme, že v poměrně reálném časovém horizontu tyto preparáty nahradí warfarin coby „zlatý standard“ při antikoagulační léčbě pacientů s fibrilací síní.

Chirurgická ablace ouška levé síně v rámci komplexního kardiokirurgického výkonu je účinnou alternativou prevence TEN u Fis. Řada autorů kritizuje jistou limitaci transportních schopností celé levé síně po výše uvedeném výkonu.

Kurativním řešením fibrilace síní je jistě katetrizační ablace. I přes výrazný medicínský a technologický pokrok není v současné době důkaz o dlouhodobé a sto-procentní eliminaci této arytmie po provedení výkonu a překonání období prvních tří měsíců, kdy k recidivě FiS dochází u vysokého procenta pacientů. Po katetrizační ablací přetrvává u některých nemocných řada delších epizod FiS, a tím trvá i riziko vzniku trombu v levé síní a následné embolizace. Problémem je zejména správné rozhodnutí, kdy ukončit antikoagulační léčbu po provedené katetrizační ablací. Dynamický rozvoj v této oblasti kardiologie dává předpoklad vyřešení výše uvedených otázek v horizontu zhruba deseti let.

Katetrizační okluze ouška levé síně je po vyřešení počátečních technických problémů bezpečnou alternativou v případě pacientů, kteří mají absolutní kontraindikaci antikoagulační léčby nebo kteří tuto léčbu, kterou je nutno aplikovat po zbytek života, odmítají. Konečná analýza výsledků probíhající studie PROTECT AF by mohla dát odpověď na otázku, zda může tato metoda docílit stejných výsledků, pokud jde o omezení rizika vzniku CMP, jako standardní antikoagulační léčba. Peter Block (Emory University, Atlanta, USA) velmi dobře analyzuje současnou situaci v oblasti okluderů ouška levé síně a uzavírá: „Watching the Watchman“.⁽³¹⁾

LITERATURA

- Natale A, Raviele A, Arentz T, et al. Venice chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560–80.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22:983–8.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: ATRIA Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. *JAMA* 2003;290:1049–56.
- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229–34.
- Harrison MJ, Marshall J. Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes. *Stroke* 1994;15:441–2.
- Hagens VE, Crijns HJGM, van Veldhuisen DJ, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the RACE study. *Am Heart J* 2005;149:1106–11.
- Wyse DG, Waldo AG, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
- Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003;138:831–8.
- Levie MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:108–21S.
- Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, et al. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729–36.
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167:1414–9.
- ACTIVE investigators: Clopidogrel versus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of vascular Events (ACTIVE W). *Lancet* 2006;367:1903–12.
- Hylek EM. Strategy of anticoagulation therapy in Boston area. ESC Congress 2008, Munich, 1 September 2008.
- Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF III and V. *Am Heart J* 2003;146:431–8.
- Madden J. Resection of the left auricular appendix. *JAMA* 1948;140:769–72.
- Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:468–71.
- Neužil P, Černý Š, Pirk J, a spol. Operace MAZE: jaká je realita chirurgické léčby fibrilace síní v České republice? *Cor Vasa* 2007;49:67–70.
- Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–26.
- Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as a treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1029–35.
- Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100–4.
- Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185–97.
- Balckshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755–9.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk subjects with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:639–47.
- Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002;105:1887–9.
- Neužil P, Reddy V, Mráz T, a spol. Katetrizační uzávěr ouška levé síně (PLAATO) u nemocných s fibrilací síní a vysokým rizikem tromboembolických komplikací. *Cor Vasa* 2005;47:289–92.
- Gage BF, Waterman AD, Sahnnon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
- Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, et al. Factors influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Clin Ther* 2003;25:1750–64.
- Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1490–5.
- Meier B, Palacios I, Windecker S, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:417–22.
- Block PC. Watching the Watchman. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1496–7.

Došlo do redakce 17. 11. 2008

Přijato k otištění 25. 11. 2008