

# Katétrová fibrilace síní v prevenci cévní mozkové příhody

**Martin Fiala**

Oddělení kardiologie, Centrum kardiovaskulární péče, Brno

Interní kardiologická klinika, FN a MU Brno

Prevence tromboembolických komplikací je základní součástí léčby pacientů s fibrilací síní (FS). Úspěšná katétrová ablace FS, skrze restauraci sinusového rytmu a zotavení normálních kontrakcí ouška levé síně, má potenciál vrátit riziko ischemické CMP na úroveň populace bez FS. Kromě toho zejména u pacientů s perzistentní FS je součástí efektu léčby i zvrát progresivního hemodynamického a funkčního zhoršování, které se skrývá za vysokou mortalitou z kardiovaskulárních příčin. Hlubší poznání kauzálních vztahů mezi FS a rizikem tromboembolických příhod by přispělo k přesnější stratifikaci pacientů, u kterých lze po ablaci bezpečně antikoagulační léčbu ukončit.

**Klíčová slova:** fibrilace síní, tromboembolismus, cévní mozková příhoda, katétrová ablace.

## Catheter ablation for atrial fibrillation in prevention of stroke

Prevention of thromboembolic complications represents a fundamental component of treatment in patients with atrial fibrillation (AF). Successful AF catheter ablation, via restoration of sinus rhythm and recovery of normal left atrial appendage contractions, has the potential to reverse the risk of ischemic stroke to the level in population without AF. In addition, the ablation effects include reversal of hemodynamic and functional impairment hidden behind the cardiovascular mortality, specifically in patients with persistent AF. Deeper understanding of causal links between AF and the risk of thromboembolic event would help better stratification of patients who can safely terminate anticoagulation after ablation.

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolism, stroke, catheter ablation.

## Prevence CMP při fibrilaci síní v absolutních hodnotách

Základem prevence cévní mozkové příhody (CMP) a snahy snížit mortalitu spojenou s fibrilací síní (FS) je v současné době antikoagulační léčba. Snahy o obnovení sinusového rytmu (SR) byly odsunuty do pozadí zejména v důsledku studie AFFIRM, která neshledala rozdíl mezi farmakologickou kontrolou rytmu a kontrolou frekvence (1). Důsledky studie AFFIRM pro klinický přístup k pacientům s FS již nedokázaly změnit a význam SR dostatečně zdůraznit ani následné analýzy téže studie, které ukázaly, že SR byl spojen se 47% snížením relativního rizika smrti, ale že užívání antiarytmik I. a III. třídy znehodnocovalo tento benefit zvýšením relativního rizika mortality o 49% (2).

Výsledky farmakologické studie AFFIRM se posléze nepřímo přenesly i na ablační léčbu FS, ačkoli jejím cílem je dosažení SR bez užívání antiarytmik a přestože řada prospektivních randomizovaných studií prokázala, že katétrová ablace je v udržování SR signifikantně účinnější než antiarytmika (3–6). Současná doporučení pro diagnostiku a léčbu FS zdůrazňují jako motiv ablace symptomatickou úlevu, která se má týkat zejména pacientů s paroxysmální FS a příliš nezmiňují pozitivní hemodynamické a funkční efekty ablace a potenciál v prevenci tromboembolických komplikací, které se týkají zejména perzistentní FS (7).

Ze srovnání přirozených rizik vyplývá, že výskyt CMP se v populaci bez FS pohybuje kolem 0,5 % za rok nebo méně s vyšším rizikem u žen, zatímco

u pacientů s neléčenou FS bez chlopenní vady dosahuje až 5 % (8, 9). Orální antikoagulační léčba (OAC) toto riziko snižuje, ale jen vzdáleně ideálu. Historické studie, které stanovily roli warfarinu v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s FS, prezentovaly roční incidenci CMP ~1,5 % u pacientů bez předchozí CMP (10) a 3,1 % u pacientů, kteří již CMP dříve prodělali (10–15). Tato data z dobře kontrolovaných studií byla přirozeně příznivější než zkušenosti z běžné klinické praxe. Např. v registru ALFA dosáhla incidence CMP za dobu sledování 8,6 měsíců 2,4% (16). Vstup nových orálních antikoagulancií (NOAC) na scénu v tomto ohledu nepřinesl zásadní změny. Ve studii RE-LY byla léčba dabigatranem 2 × 110 mg, respektive 2 × 150 mg denně spojena s 1,53%, respektive

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Fiala, Ph.D., martin.fiala@gmail.com

Oddělení kardiologie, Centrum kardiovaskulární péče, Polní 3, 637 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2017; 16(2): 71–74

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2017

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2017

**Tab. 1.** Mortalita pacientů s FS

Registr/studie	N	Věk	Ženy	OAC	Mortalita
Lévy, et al. ALFA study, Circulation 1999	756	69,6	42 %	40 %	5,1 %
Le Heuzey, et al. COCAF study, Am Heart J 2004	671	69,2	40 %	63 %	3,4 %
AFFIRM study, NEJM 2002	4060	69,7	39 %	70 %	4,7 %
Euro Heart Survey on AF, Eur Heart J 2008	5333	65,1	42 %	61 %	5,3 %
EORP-AF Pilot registry Eur Heart J 2014	3119	68,7	39 %	78 %	5,7 %

N – počet pacientů ve studii; Věk – uveden v letech; OAC – % pacientů užívajících orální antikoagulační léčbu; Mortalita – mortalita / rok

1,11% výskytem CMP za rok, přičemž výskyt CMP při léčbě warfarinem byl 1,69 % (17). Léčba rivaroxabanem versus warfarinem byla ve studii ROCKET-AF spojena s výskytem CMP 1,7 % vs. 2,2 % za rok (18). Léčba apixabanem ve srovnání s aspirinem byla ve studii AVERROES spojena s 1,6% versus 3,7% výskytem CMP (19). Léčba apixabanem ve srovnání s warfarinem ve studii ARISTOTLE byla spojena s 1,3% versus 1,6% výskytem CMP za rok (20). Ani snaha nahradit OAC okluzí ouška levé síně zdaleka roční incidenci CMP k 1 % nebo méně nesnižila. Ve studii PROTECT-AF byla implantace okluderu ouška spojena s 2,3% výskytem CMP/rok přičemž do tohoto výsledku není započítáno několik závažných systémových embolizací do jiných orgánů; výskyt CMP při léčbě warfarinem byl 3,2% (21). Přes svůj nesporný pozitivní vliv nedosahují selektivní metody prevence tromboembolie u pacientů s FS hodnot srovnatelných s populací bez FS.

## Orální antikoagulační léčba a mortalita při FS

Úsilí o normalizaci sinusového rytmu (SR) má širší rozměr než zúžení problematiky léčby FS na selektivní prevenci tromboembolie. Recentní EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (registr EORP-AF Pilot) ukázal, že i téměř ideální antikoagulační léčba (užívaná 78 % pacientů, respektive 84–86 % pacientů s perzistentní a permanentní FS) včetně NOAC byla spojena s 5,7% roční mortalitou (22). Tento výsledek vyznívá až paradoxně ve srovnání se staršími registry a studiemi, ve kterých byla úroveň antikoagulační léčby signifikantně horší, ale mortalita v nich byla nižší (tabulka 1) (1, 16, 22–24). Populace pacientů byly v těchto registrech či studiích srovnatelné, ale snaha o kontrolu rytmu v době neovlivněné studií AFFIRM byla podstatně vyšší než v registru EORP-AF Pilot. Metody selektivní prevence tromboembolie, které ponechávají FS intaktní, proto zřejmě samy o sobě nemohou mortalitu spojenou s FS zásadně změnit. Výsledky registru EORP-AF Pilot ukazují, že hlavní determinantou

mortality spojené s FS zůstávají negativní hemodynamické a funkční důsledky FS, které se zvyšují s trváním nepřetržité arytmie. V registru EORP-AF Pilot bylo 70 % úmrtí z kardiovaskulárních příčin (57 % kardiálních, 13 % vaskulárních), přičemž mezi kardiálními příčinami dominovalo ze 77 % srdeční selhání. Mortalita se zvyšovala s trváním kontinuální FS od paroxysmální FS (3,5 %/rok), přes perzistentní FS (4,9 %/rok), až po dlouhodobou perzistentní FS (8,3 %/rok). Hemodynamické a funkční důsledky se tedy projeví nejmeně u pacientů s paroxysmální FS, kteří tráví většinu svého života v SR.

## Globální význam ablace fibrilace síní

Výše uvedená fakta zasluhují odbočku, která uvádí význam ablace FS do hlubšího kontextu. Doporučení pro diagnostiku a léčbu FS zdůrazňují význam ablace u pacientů s paroxysmální FS, ačkoli existují data, která naznačují mnohem významnější hemodynamické a funkční a potenciálně mortalitní dopady úspěšné ablace hlavně u perzistentní FS. Bohužel, katéetrová ablace (dlouhodobé) perzistentní FS klade mnohem větší nároky, takže se jí mnoho center a operátorů vyhýbá nebo s ní mají špatné výsledky a nahrazují ji vysoce rizikovými hybridními chirurgickými přístupy (25), které imponují jako atavismus v současné globální snaze intervenční kardiologie přenést léčbu z kardiologických sálů do katetrizační laboratoře. Kromě toho je preference katéetrové ablace paroxysmální FS před perzistentní FS z titulu většího zlepšení kvality života založena jen na mylném pocitu, že pacienti s perzistentní FS jsou méně symptomatičtí nebo dokonce asymptotičtí. Ve skutečnosti ukázalo srovnání kvality života před ablací a po ablací paroxysmální vs. dlouhodobé perzistentní FS signifikantně horší vstupní kvalitu života u pacientů s dlouhodobou perzistentní FS, pouze spektrum symptomů se přesunulo od palpitací k progresivní nevykonnosti, dušnosti a únavě. Za 3 roky po ablací při srovnatelné kontrole rytmu dosáhla kvalita života srovnatelné úrovně mezi

oběma skupinami a absolutní míra zlepšení (signifikanční v obou skupinách) byla signifikantně vyšší u pacientů s dlouhodobou perzistentní FS (26). Tato pozitivní změna kvality života po úspěšné ablací (dlouhodobé) perzistentní FS má kořeny ve zvratu hemodynamické a funkční deteriorace způsobené kontinuálně běžící arytmií. Tento obrat se promítá do signifikantního zlepšení hlavních ukazatelů hemodynamického a funkčního stavu a současně hlavních prediktorů kardiovaskulární mortality, tj. maximální spotřeby  $O_2$  při spiroergometrii ( $VO_{2max}$ ), ejekční frakce levé komory (EFLK) a (NT-pro)BNP (27–31). Některé studie naznačují, že funkční pokles způsobený dlouhodobou perzistentní FS odpovídá průměrnému zlepšení  $VO_{2max}$  po úspěšné ablací ~3,5 ml/kg/min) (30, 31).

## Ablace fibrilace síní v prevenci CMP

Celá řada studií dávnějších i recentních ukázala, že odstranění FS ablací může být spojeno s výskytem CMP na úrovni populace bez FS. Seminální práce v této oblasti již před více než 10 lety demonstrovala 0,6% roční výskyt tromboembolických komplikací po ablací FS i přesto, že warfarin byl vysazen u 79 % pacientů bez rizikového faktoru a u 68 % pacientů s nejméně jedním rizikovým faktorem. Sedm z 9 CMP představovaly časné embolizační příhody v prvních 30 dnech po ablací, ve většině případů s transitorním průběhem a úplnou úpravou. Pozdní embolická příhoda (mozková a renální) se vyskytla u 2 pacientů, u kterých pokračovala antikoagulační léčba (32). Druhá studie sledovala CMP po ablací u 635 starších a rizikových pacientů se vstupními parametry srovnatelnými s pacienty ze studie AFFIRM. Stabílní SR po ablací mělo 517 pacientů, z nichž u 434 (84%) byl warfarin vysazen. Roční incidence CMP u pacientů se SR bez warfarinu byla 0,4%, zatímco u pacientů léčených nadále warfarinem dosáhla 3% ( $P = 0,004$ ) (33). Další multicentrická studie sledovala 3 355 pacientů po ablací FS. U 2 692 pacientů bez prokázaných recidiv arytmie byl warfarin po 3–6 měsících vysazen a u 663 pacientů s recidivami FS byl warfarin ponechán (34). CHADS2 skóre  $\geq 2$  mělo v první skupině 13 % pacientů a ve druhé skupině 37 % pacientů. Po dobu  $28 \pm 13$ , respektive  $24 \pm 15$  měsíců sledování zaznamenali ischemickou CMP 2 (0,07 %) pacienti s vysazenou antikoagulací a 3 (0,45 %) pacienti s pokračující antikoagulací ( $P = 0,06$ ). Na druhé straně významné krvácení se vyskytlo u 1 (0,04%)

**Tab. 2.** CMP po katéetrové ablaci FS

	N	Věk	F-U	CMP/TIA	Rizika $\geq 2$	OAC ex	Koreláty CMP/TIA po ablaci			
							AF	Věk	A CMP/TIA	Rizika
Oral, et al. Circulation 2006	755	55 $\pm$ 11	25 $\pm$ 8	0,5 %	18 %	51 %	-	-	-	-
Nademanee, et al. JACC 2008	835/517	67 $\pm$ 12	28 $\pm$ 20	0,8 %	100 %	84 %	+	-	-	-
Themistoclakis, et al. JACC 2010	3 355	57 $\pm$ 11	28 $\pm$ 13	0,1 %	13	79 %				
Saad, et al. Circ A&E 2011	327	63 $\pm$ 13	46 $\pm$ 17	0	69 %	91 %	-	-	-	-
Yagishita, et al. Circ J 2011	524	60 $\pm$ 10	44 $\pm$ 13	0,15 %	16 %	82 %	+	-	-	-
Hunter, et al. Heart 2012	1 273	58 $\pm$ 11	37 (12–115)	0,5 %	-	-	+	-	-	-
Lin, et al. Europace 2013	174	55 $\pm$ 11	47 $\pm$ 23	0,6 %	-	-	+			+
Winkle, et al. JICE 2013	108	66 $\pm$ 9	36 $\pm$ 19	0,3 %	100 %	51 %	-	-	-	-
Bunch, et al. Heart Rhythm 2013	4 212	65 $\pm$ 13	$\geq 36$	1,4 %	34 %	-	-	-	-	-
Nühhric, et al. Clin Res C 2014	460	60 $\pm$ 10	16 (15–26)	0,6 %	> 20 %	61 %	-	-	+	-
Takigawa, et al. Circ J 2014	1 156	61 $\pm$ 10	50 $\pm$ 22	0,2 %	19 %	-	+	-	-	+
Karaso, et al. EHJ 2015	4 050	60 IQR 53–65	41 IQR 24–67	0,7 %	37 %	~50 %*	+	-	+	-
Noseworthy, et al. JAHA 2015	6 886	60 IQR 54–67	14 IQR 6–19	0,9 %	69 %	69 %*	-	-	-	+
Friberg, et al. EHJ 2016	2 836	60 $\pm$ 10	53 $\pm$ 24	0,7 %	47 %	-	-	-	+	+

N – počet pacientů ve studii; věk – uveden v letech; F-U – doba sledování v měsících; IQR – interkvartilové rozmezí; CMP/TIA – roční incidence CMP/TIA po ablaci; rizika  $\geq 2$  – zastoupení pacientů s CHADS<sub>2</sub> nebo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc (\*)  $\geq 2$ ; AF = recidiva fibrilace síní; A CMP/TIA = anamnéza CMP/TIA před ablaci; Rizika = CHADS<sub>2</sub> nebo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre

pacienta bez antikoagulace a u 13 (2%) pacientů s pokračující antikoagulací ( $P < 0,0001$ ) (34).

Následovaly další studie, které ve shodě s výše uvedenými pracemi ukázaly nízký výskyt CMP po ablaci FS podobný výskytu CMP u populace bez FS, často bez ohledu na vysazení OAC a bez ohledu na CHADS<sub>2</sub> nebo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc skóre. Některé studie současně naznačovaly signifikantně nižší mortalitu u pacientů po ablaci FS než u pacientů s FS bez ablaci (tabulka 2) (35–44). Přesto některé studie nacházely korelaci mezi předchozí CMP/TIA, klinickým rizikovým skóre, respektive vysazením OAC u těchto pacientů a výskytem tromboembolické příhody po ablaci. Ačkoli tromboembolické příhody vznikají většinou časné po ablaci (a mohlo by jim být tudíž zamezeno pečlivější postoperační antikoagulací), nejméně v jedné studii bylo zjištěno, že až 54 % případů vzniká později než za rok od ablaci (32–44). Výsledky mohly být pochopitelně ovlivněny výběrem pacientů, různou úrovní efektivity ablaci, respektive sledování recidiv arytmií.

## Fibrilace síní příčinou nebo ukazatelem rizika CMP?

Wichowova trias – hypokontraktilita síní, strukturální remodelace síní a aktivace trombocytů a koagulační kaskády – vysvětluje patofyziologii tromboembolismu u pacientů s FS, přesto vztah mezi rizikem tromboembolické komplikace a srdečním rytmem nemusí být jednosměrný. Odpověď na otázku, zda je zvýšené riziko tromboembolie přímým důsledkem běžící FS, nebo zda je přítomnost FS jen dalším ukazatelem obecně zvýšeného rizika tromboembolie, není známa.

Patrně se uplatňují oba mechanismy, ale neexistuje žádná stratifikace jejich významu na individuální úrovni. I proto v současnosti převažuje trend spíše k nadměrné antikoagulaci.

U velké části pacientů podporují data z ablačních studií příčinný vztah mezi běžící arytmií a tromboembolismem. Tento vztah má racionální pozadí v patoanatomických nálezech i v nálezech zobrazovacích metod. Ouško, v němž se tvoří přes 90 % krevních sraženin, je ve skutečnosti jedinou trabekulární a hlavní kontraktální strukturou levé síně a jeví se jako odolnější vůči větším změnám myocytů a intersticiální fibróze (45), takže nepodléhá tak rychle strukturální remodelaci jako hlavní část levé síně. Tato odolnost ouška ke strukturální remodelaci bývá evidentní při elektroanatomickém mapování levé síně zejména u perzistentních forem FS a zakládá potenciál pro reverzi mechanické dysfunkce ouška deprimované při běžící FS. Proto se výdejeová rychlost, jeden z hlavních prediktorů tromboembolismu při FS (45), restituuje na normální hodnoty i po úspěšné ablaci strukturálně přestavěných síní u (dlouhodobě) perzistentní FS (28, 47–49). Výdejeová rychlost ouška, časování vyprazdňování ouška a strukturální stav ouška představují parametry, podle nichž by bylo možné léčbu OAC individualizovat. Míváme je však k dispozici z jícnové echokardiografie, z elektroanatomických map nebo z magnetické rezonance srdce pouze u pacientů podstupujících ablaci. Klinické parametry, které jsou podstatou rizikových skórovacích schémat, odhadují na individuální úrovni míru strukturální přestavby ouška, respektive potenciál pro zotavení vypuzovací funkce ouška po obnovení SR jen nepřímo a nepřesně. Např. data

z ablačních studií jsou v rozporu se současnou snahou paušálně doživotně antikoagulovat pacienty po úspěšné ablaci. Každopádně antikoagulaci nenasazujeme pacientům se stejným klinickým profilem, kteří se s FS nikdy neléčili. Konečně riziko závažného krvácení při léčbě OAC se popisuje 0,2–0,9 % a například v registru EORP se vyskytla fatální hemoragická CMP u 0,39 % pacientů (22). Proto lze říci, že snaha snížit přirozené riziko CMP u populace bez FS může být degradována závažnějšími hemoragickými CMP, což také naznačují některé studie (43).

Jiná data spíše svědčí pro FS jako ukazatel zvýšeného rizika tromboembolismu. Nejsme schopni měřit individuální posuny koagulace (aktivaci trombocytů a koagulační kaskády) v rozmezí považovaném za normální. Obecná rizika tromboembolismu podobně jako mechanickou depresi ouška levé síně odhadujeme z klinických rizikových skóre. Je však evidentní, že mechanismus ischemické CMP u pacientů s FS může být jiný než kardioembolický. Např. ve studii TRENDS, v níž se vyskytla CMP nebo systémová embolizace u 40 (1,6 %) pacientů, nebyla FS v posledních 30 dnech detekována pomocí implantovaného kardiostimulátoru ve funkci DDD u 29 (73 %) pacientů (50).

## Závěr

Katéetrová ablaci se z principu jeví jako jediná metoda, která má potenciál vrátit riziko tromboembolické komplikace spojené s FS na úroveň populace se SR. Součástí obnovení SR z dlouhodobě kontinuálně běžící FS bez pomoci antiarytmik je hemodynamická a funkční změna, která se promítá do signifikantního zlepšení hlavních

prediktorů kardiovaskulární mortality, jako jsou VO<sub>2</sub>max, EFLK nebo (NT-pro)BNP. Ablaci výkon

a s ním související specializovaná vyšetření poskytují informace, které nebyvají v běžné klinické péči

o pacienty s FS k dispozici a na jejichž základě lze individualizovat pokračující antikoagulační léčbu.

## LITERATURA

1. 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: 1825–1833.
2. The AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1509–1513.
3. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–2640.
4. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation. The APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340–2347.
5. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216–221.
6. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498–2505.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962.
8. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 312–318.
9. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
10. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175–179.
11. The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505–1511.
12. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527–539.
13. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527–539.
14. Ezekowitz M, Bridgers S, James K, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406–1412.
15. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255–1262.
16. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France. The ALFA Study. *Circulation* 1999; 99: 3028–3035.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Eikelboom Y, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891.
19. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817.
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
21. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. PROTECTAF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534–542.
22. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014; 35: 3365–3376.
23. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF Study. *Am Heart J* 2004; 147: 121–126.
24. Nieuwlaet R, Prins MH, Le Heuzey JY, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1181–1189.
25. Edgerton Z, Perini HP, Horton R, et al. Hybrid procedure (endo/epicardial) versus standard manual procedure in patients undergoing ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: results from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 524–539.
26. Bulková V, Fiala M, Havránek S, et al. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: A prospective study with 3-year follow-up. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014; 3: e000881.
27. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1894–1903.
28. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF Trial). *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014; 7: 31–38.
29. Fiala M, Wichterle D, Bulková V, et al. A prospective evaluation of hemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2014; 16: 15–25.
30. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, et al. Catheter ablation of asymptomatic long-standing persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2014; 25: 1057–1064.
31. Fiala M, Bulková V, Škrňouř L, et al. Functional improvement after successful catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation. *Europace*. DOI:10.1093/eurpace/euw282 (ahead of print).
32. Oral H, Chugh A, Özyaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 759–765.
33. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 843–849.
34. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 735–743.
35. Saad EB, d'Avila A, Costa IP, et al. Very low risk of thromboembolic events in patients undergoing successful catheter ablation of atrial fibrillation with a CHADS<sub>2</sub> score ≤3: a long-term outcome study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 615–621.
36. Yagishita A, Takahashi Y, Takahashi A, et al. Incidence of late thromboembolic events after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J* 2011; 75: 2343–2349.
37. Hunter RJ, McCready J, Diab I, et al. Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. *Heart* 2012; 98: 48–53.
38. Lin YJ, Chao TF, Tsao HM, et al. Successful catheter ablation reduces the risk of cardiovascular events in atrial fibrillation patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC risk score of 1 and higher. *Europace* 2013; 15: 676–684.
39. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Discontinuing anticoagulation following successful atrial fibrillation ablation in patients with prior strokes. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 38: 147–153.
40. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Atrial fibrillation ablation patients have long-term stroke rates similar to patients without atrial fibrillation regardless of CHADS<sub>2</sub> score. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1272–1277.
41. Nüchrich JM, Kuck KH, Andersen D, et al. Oral anticoagulation is frequently discontinued after ablation of paroxysmal atrial fibrillation despite previous stroke: data from the German Ablation Registry. *Clin Res Cardiol.* 2015; 104: 463–470.
42. Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, et al. Late-phase thromboembolism after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2014; 78: 2394–2401.
43. Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, et al. Oral anticoagulation therapy after radiofrequency ablation of atrial fibrillation and the risk of thromboembolism and serious bleeding: long-term follow-up in nationwide cohort of Denmark. *Eur Heart J* 2015; 36: 307–314.
44. Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J* 2016; 37: 2478–2487.
45. Corradi D, Callegari D, Benussi S, et al. Regional left atrial interstitial remodeling in patients with chronic atrial fibrillation undergoing mitral-valve surgery. *Virchow Arch* 2004; 445: 498–505.
46. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 1080–1087.
47. Muellerleile K, Groth M, Steven D, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstrates reversible atrial dysfunction after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 762–767.
48. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Significant improvement of left atrial and left atrial appendage function after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Circ. J.* 2013; 77: 1695–1704.
49. Donal E, Yamada H, Leclercq C, et al. The left atrial appendage, a small blind structure: a review of its echocardiographic evaluation and its critical role. *Chest* 2005; 128: 1853–1862.
50. Daoud EG, Giotz TV, Wyse DG, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1416–1423.