

ROLE KATETROVÉ ABLACE FIBRILACE SÍNÍ V PREVENCI TROMBOEMBOLICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

Martin Fiala

Oddělení kardiologie, Nemocnice Podlesí a. s., Třinec

Fibrilace síní (FS) je spojená se zvýšeným rizikem vzniku tromboembolické cévní mozkové příhody (CMP). Ischemická CMP u pacientů s FS má těžší průběh než CMP u pacientů bez FS. Základem současné prevence CMP při FS je antikoagulační léčba, ačkoli má mnoho nevýhod a nesnižuje výskyt CMP na úroveň populace bez FS. Trvalý sinusový rytmus je nejlepší prevencí tromboembolické CMP, avšak efektivita antiarytmik je v tomto směru nízká. Katetrová ablace je mnohem účinnější metodou dlouhodobého odstranění FS ve srovnání s léčbou antiarytmiky, zatím však nejsou data z prospektivních randomizovaných studií o tom, jak se tato skutečnost promítá do snížení výskytu tromboembolických komplikací. Přesto výsledky studií s velkými počty pacientů ukazují, že úspěšná ablace je ve srovnání s antiarytmiky spojená se signifikantní redukcí tromboembolických komplikací a že se po ablaci i po vysazení warfarinu vrací výskyt tromboembolických komplikací na úroveň populace bez FS.

Klíčová slova: fibrilace síní, tromboembolická cévní mozková příhoda, katetrová ablace.

THE ROLE OF CATHETER ABLATION IN PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC STROKE

Atrial fibrillation (AF) is associated with increased risk of thromboembolic stroke. Clinical course of the ischemic stroke in patients with AF is worse compared to that in patients without AF. Anticoagulation represents the current basis of stroke prevention in patients with AF, although it includes many drawbacks and does not reduce the incidence of stroke to the level of population without AF. Permanent sinus rhythm offers the best prevention of thromboembolic stroke; however, effectiveness of the antiarrhythmic drugs to achieve this goal is low. Catheter ablation is much more potent in long-term elimination of AF compared to antiarrhythmic drugs; however, we are still lacking data from prospective randomized studies showing how this fact projects into the reduction of thromboembolic complications. Yet, results of studies encompassing large numbers of patients demonstrate that successful ablation is associated with significant reduction of thromboembolic complications, and that after successful ablation and discontinuation of warfarin, the incidence of thromboembolic events returns to the level of population without AF.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic stroke, catheter ablation.

Interv Akut Kardiolog 2008; 7(4): 143–146

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastější poruchou srdečního rytmu. Její prevalence se v současnosti odhaduje na téměř jedno procento veškeré populace. Incidence a prevalence FS se zvyšují s věkem. Zatímco je FS poměrně vzácná ve věku pod 50 let, v 9. deceniu se její výskyt odhaduje až na 15 %^(1–5). V důsledku stárnutí populace a úspěšné léčby ostatních kardiovaskulárních onemocnění vzrostla prevalence FS za posledních 30 let téměř 3x^(4,5). FS negativně ovlivňuje kvalitu života, morbiditu i mortalitu^(6–9). Zvýšená mortalita je důsledkem primárního rozvoje srdečního selhání navozeného vlastní arytmií, jakož i sekundárního zhoršování preexistujícího srdečního selhání při jiném základním strukturálním onemocnění srdce. Další hlavní příčinou zvýšené mortality jsou tromboembolické cévní mozkové příhody (CMP). V současné době je základním kamenem prevence tromboembolických komplikací při FS užívání antikoagulační léčby, především warfarinu. Tato léčba je ale spojená s mnoha nevýhodami a riziky a kromě toho se i při ní pohybuje prevalence CMP u pacientů s FS bez předchozí mozkové příhody kolem jednoho a půl procenta za rok^(10–14). Myšlenka, že by se tromboembolickým komplikacím mohlo předejít odstraněním FS, je lákavá, nicméně při používání antiarytmik zcela neschůdná^(15,16). Metoda katetrové ablace je ve srovnání s antiarytmiky mnohem účinnější metodou dlouhodobého odstranění FS^(17–20), zda se ale tento výsledek promítá do eliminace rizika tromboembolické komplikace, zatím není potvrzeno prospektivními randomizovanými studiemi.

Fibrilace síní a CMP

Ze stručné rekapitulace notoricky známých údajů vyplývá, že je u pacientů tzv. nevalvulární FS riziko CMP nejméně 5x vyšší než u pacientů se sinusovým rytmem (SR). Výskyt ischemické CMP je u pacientů s FS asi 5 % za rok a výskyt ischemických CMP, transitorních ischemických atak (TIA) a klinicky němých CMP se odhaduje dokonce až na 7 %. Riziko vzniku CMP prudce narůstá s věkem. V 6. deceniu se udává kolem 1,5 %, v 8. deceniu 9,9 % a v 9. deceniu již 23,5 % za rok^(21,22).

Následky ischemické CMP u pacientů s FS jsou horší než u pacientů se SR. Z patofyziologického hlediska je častěji postižena šedá mozková kůra a mozkové léze jsou větší a závažnější. To se v klinickém obrazu promítá do většího neurologického postižení, delší hospitalizace do ukončení rehabilitace (50 dnů) a také do více než dvojnásobného výskytu recidiv CMP. Horší jsou i zdravotně sociální důsledky, protože více pacientů (41 % versus 24 %) zůstává upoutáno na lůžko, případně nakonec zůstává v ústavní péči (9 % versus 6 %). Horší je i prognóza pacientů s CMP a FS, neboť pravděpodobnost fatální CMP je dvakrát vyšší. CMP při FS se pojí se zvýšenou krátkodobou nemocniční mortalitou (19–35 % versus 5–14 %) i dlouhodobou 5letou mortalitou (78 % versus 52 %)^(23–26). Také cena léčby není zanedbatelná. V USA se kalkuluje cena léčby lehčí CMP/5 let na 24 991 \$ a cena léčby těžké ischemické CMP/život na 142 251 \$. Přestože chybí přesnější kalkulace ceny léčby CMP při FS a při SR, vzhledem k tomu, že CMP při FS bývá

MUDr. Martin Fiala, Ph.D.

Oddělení kardiologie, Kardiocentrum, Nemocnice Podlesí a. s., Kinská 453, 739 61 Třinec
e-mail: martin.fiala@nempodlesi.cz

Článek přijat redakcí: 20. 3. 2008
Článek přijat po přepracování: 6. 4. 2008
Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2008

těžší, jeví se jako logické, že její léčba bude dražší. V České republice je ročně diagnostikováno a léčeno asi 3500 CMP při FS a cena bezprostřední léčby bez následných výdajů např. na rehabilitaci se kalkuluje na 115 milionů Kč ročně, nemluvě o dalších sociálních výdajích (zdroje z českého registru).

Několik studií ze začátku 90. let minulého století stanovilo význam anti-koagulační léčby v primární i sekundární prevenci tromboembolických komplikací u pacientů s FS. Tyto studie současně ukázaly, že u pacientů s FS bez předchozí CMP léčených warfarinem přetrvává i nadále nejméně 1,4% výskyt CMP za rok^(10–14). Recentní studie ukazují, že s důslednější kontrolou hypertenze a antikoagulační léčbou se v posledních 20 letech snížila incidence první CMP u pacientů s FS o 3,4% za rok. Přesto zůstala kumulativní incidence CMP poměrně vysoká a činila 10% za 5 let a 17% za 10 let, přičemž u žen byla vyšší než u mužů. Navzdory snižující se incidenci CMP tato studie ukázala, že přežívání pacientů, kteří utrpěli CMP, se časem nijak nesnižila⁽²⁷⁾. I jiná nedávná studie potvrdila, že přestože se za posledních 10 let zvýšila prevalence FS u pacientů starších 65 let ze 3,2% na 6%, s důslednějším užíváním warfarinu (24,5 versus 56,3%, $P < 0,001$) se snížil výskyt ischemické CMP u pacientů s FS ze 4,67% na 1,95% ($P < 0,001$) za roky sledování. Výskyt hemoragické CMP se naopak zvýšil z 1,6 na 2,9%⁽²⁸⁾ (obrázek 1).

Role warfarinu ve snižování mortality je významná i v sekundární prevenci u pacientů s FS po prodělané CMP. Ve studii EAFT, zabývající se sekundární prevencí CMP u pacientů s FS, byl navzdory redukcí recidivujících CMP zaznamenán stále poměrně vysoký roční výskyt CMP u pacientů léčených warfarinem, 3,1% za rok⁽²⁹⁾. V recentní studii bylo u 1909 pacientů s ischemickou CMP při FS bez kontraindikace k následnému podávání warfarinu prokázáno signifikantní snížení 3leté mortality u 1149 (60%) pacientů, u nichž se warfarin nasadil (19 versus 45%, $P < 0,001$). Tato studie společně s dalšími studiemi ale také ukázala, že nejčastějším důvodem pro nenasazení warfarinu bývá celkově chatrné zdraví, nemožnost, riziko pádu a všeobecně snížené vyhlídky na přežití^(30, 31). Jinými slovy, na bezpečné zavedení řádné antikoagulační léčby již bývá po prodělané CMP pozdě.

Sinusový rytmus versus fibrilace síní

U pacientů s FS bylo v dřívějších studiích identifikováno několik rizikových faktorů zvýšeného výskytu CMP, mezi nimi zvláště věk, hypertenze, diabetes mellitus, systolická dysfunkce levé komory, ženské pohlaví, ischemická nemoc srdeční a hypertyreóza. Jisté existuje vliv různých systémových či lokálních hyperkoagulačních stavů, jejichž význam zřejmě zatím přesně neznáme. Ve výčtu těchto rizikových faktorů však někdy tak trochu uniká, že hlavním rizikovým faktorem je samotná FS a z ní resultující ztráta organizované mechanické kontrakce

levé síně, respektive přetrvávajícího omrácení levé síně po kardioverzi a výsledná krevní stáza v oušku levé síně vedoucí k tvorbě trombu (obrázek 2).

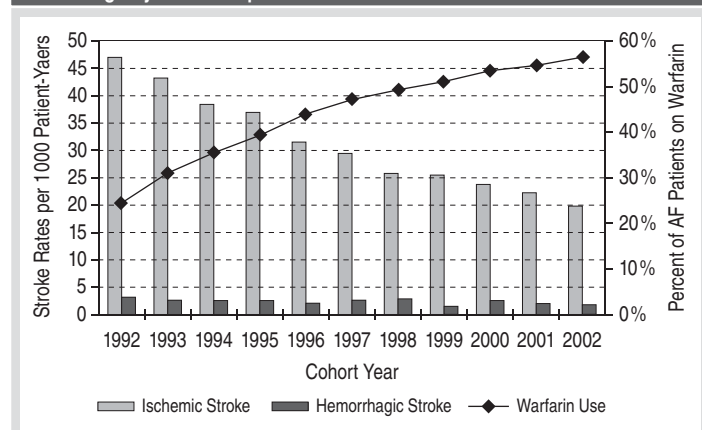
Význam vlastní FS jako hlavního rizikového faktoru nám zřejmě podvědomě splyvá s ostatními rizikovými faktory i proto, že jsme si zvykli vnímat FS jako arytmiu, kterou nelze trvale odstranit. Přispívá k tomu nízká účinnost antiarytmik. Dvě studie ukázaly asi 70% účinnost amiodaronu po 1 roce užívání, zatímco účinnost např. sotalolu nebo propafenonu nepřesahuje po jednom roce 40%^(11, 12). Neméně důležité je i to, že tento omezený účinek antiarytmik dále vyprchává s trváním léčby. Navíc následná analýza studie AFFIRM ukázala, že udržení SR bylo spojeno se snížením relativního rizika smrti o 47%, nicméně že užívání antiarytmik I. nebo III. třídy zcela tento benefit eliminovalo zvýšením relativního rizika smrti o 49%⁽³²⁾. Potvrdila se tak známá pravda, že užívání antiarytmik I a III. třídy přináší kromě přirozeného nepohodlí doživotní medikace i zvýšené riziko mortality v důsledku proarytmie a zhoršování srdeční slabosti negativně inotropním efektem těchto léků.

Katetrová ablace versus antiarytmika

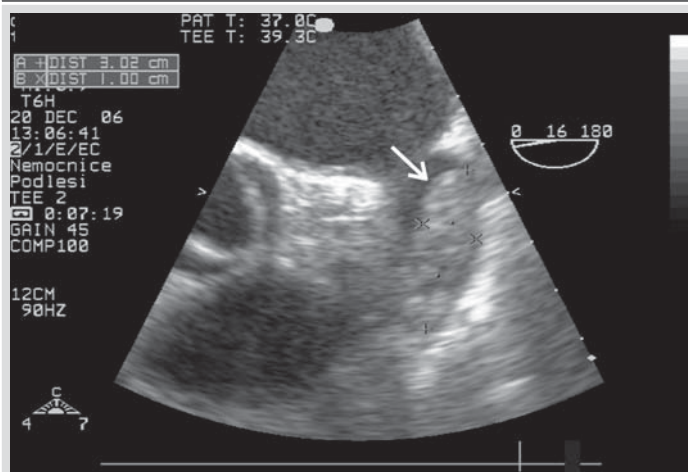
Katetrová ablace FS je přes veškerá úskalí neúčinnější léčbou FS (obrázek 3). Na pracovištích s větší rutinou a zkušeností dosahuje její účinnost 90 i více procent^(33, 34). K dosažení uvedeného výsledku je v současnosti nutně výkon opakovat u asi 15–20% pacientů s paroxysmální FS a až u 40% pacientů s perzistentní FS. Riziko časně tromboembolické příhody při výkonu nebo v časně době po výkonu, než dojde ke zhojení poškozeného endokardu, nepřesahuje 1% a navíc se ve většině případů jedná o příhody s přechodnými, často prchavými symptomy. Podle registru ablací FS z přelomu tisíciletí se vyskytla CMP, respektive TIA jako komplikace ablačního výkonu ve 0,28%, respektive 0,66% případů⁽³⁵⁾.

Několik recentních prospektivních randomizovaných studií prokázalo, že selektivní ablace je v léčbě FS daleko účinnější než farmakologická léčba. Dvě studie u pacientů, u nichž již některá antiarytmika dříve selhala, prokázaly po jednom roce sledování 44% a 14% výskyt recidivy arytmiie proti 91% a 78% výskytu recidiv při léčbě antiarytmiky^(18, 19). V jedné pilotní studii byla srovnána ablace jako terapie první volby s farmakologickou léčbou a po jednom roce sledování byl výskyt recidivy FS po ablací signifikantně nižší (13%) než při medikamentózní léčbě (63%)⁽²⁰⁾. Těmto studiím navíc předcházela velká nerandomizovaná studie u 1171 pacientů, u nichž v době sledování (medián 900 dnů) došlo k recidivě arytmiie jen u 22% pacientů po ablací ve srovnání se 73% pacientů na antiarytmické léčbě⁽¹⁷⁾.

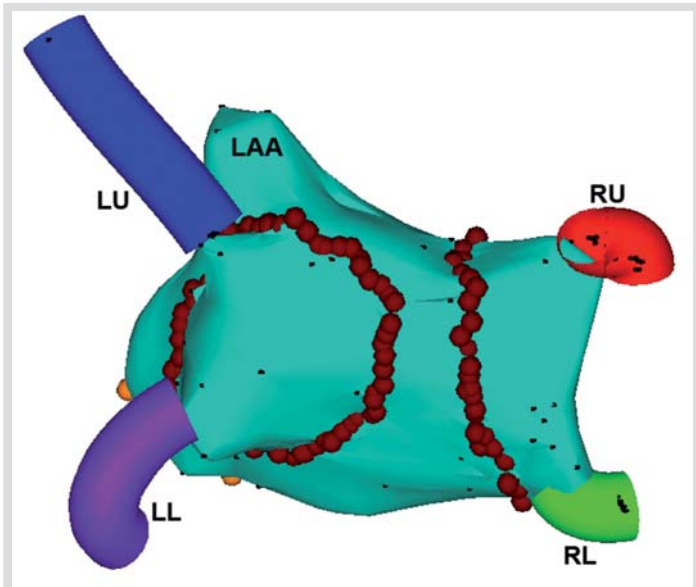
Obrázek 1. Trend v užívání warfarinu a v celkovém výskytu ischemických a hemoragických CMP u pacientů s FS⁽²⁸⁾



Obrázek 2. Trombus (označený šipkou) vyplňující prakticky celé ouško levé srdeční síně. Tento trombus je potenciálním zdrojem periferní arteriální tromboembolické komplikace



Obrázek 3. Ablací strategie při léčbě paroxyzmální FS. V pohledu na elektroanatomickou mapu levé síně zezadu jsou vidět souvislé obkružující léze (hnědé body označují jednotlivé aplikace radiofrekvenční energie) kolem anter levostranných a pravostranných plicních žil. Jejich cílem je především izolace ektopické aktivity, ale také přerušení lokální reentry aktivity (rotorů) vycházející z anter plicních žil a spouštějící a udržující FS. LU, LL, RU, RL = levá horní, levá dolní, pravá horní a pravá dolní plicní žíla; LAA = ouško levé síně (Převzato z Fiala M, et al. J Interv Cardiovasc Electrophysiol 2008; v tisku)



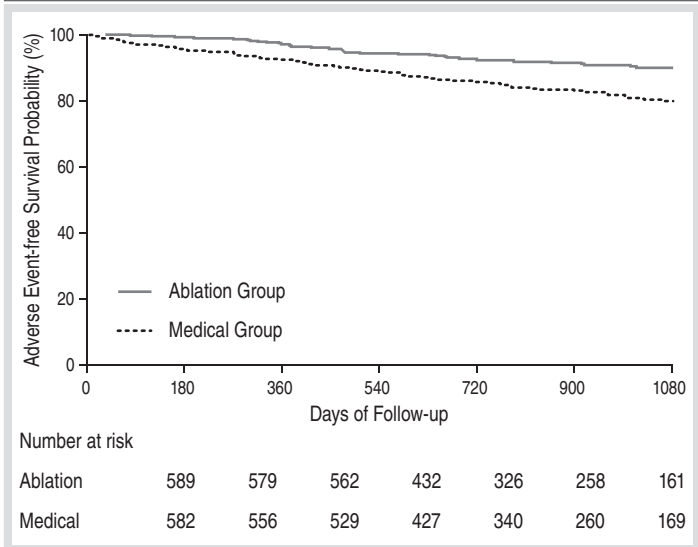
Katetrová ablace a prevence CMP

Dnes již nemohou být žádné pochybnosti o tom, že katetrová ablace je mnohem účinnější než antiarytmická léčba a že jejím potenciálem je dlouhodobé či zřejmě trvalé odstranění FS. Zatím však nejsou data z prospektivních randomizovaných studií, která by odpověděla na otázku, jak se tento efekt promítá do redukce tromboembolických CMP.

Přestože jedna studie demonstrovala významné snížení morbidity a mortality v důsledku redukce výskytu CMP a srdečního selhání, je třeba tyto údaje hodnotit opatrně, protože mohou být zatíženy nedostatky nerandomizovaného srovnání⁽¹⁷⁾. Nicméně, do této studie bylo zařazeno celkem 1171 pacientů, z nichž 589 pacientů bylo léčeno ablací a 582 pacientů bylo léčeno antiarytmiky. Případ nepříznivé příhody (srdečního selhání nebo tromboembolické komplikace) byl zaznamenán u 46 (8%) pacientů v 54 případech ve skupině s ablací ve srovnání s 98 (19%) pacienty a 117 případy ve skupině léčené medikamentózně. Jak výskyt srdečního selhání, tak i tromboembolické TIA nebo CMP byl signifikantně nižší ve skupině pacientů léčené ablací. Pravděpodobnost přežití bez nepříznivé příhody byla signifikantně vyšší u pacientů léčených ablací⁽¹⁷⁾ (obrázek 4).

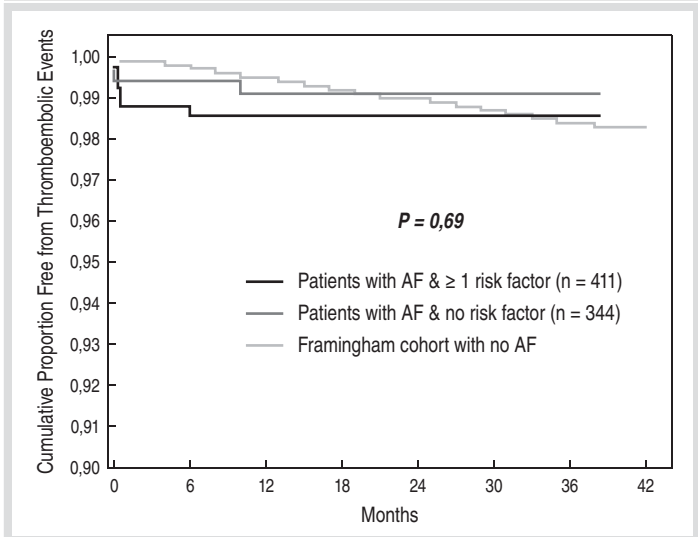
V jiné nedávné studii bylo s ohledem na výskyt tromboembolických komplikací dlouhodobě sledováno 755 pacientů (490 s paroxyzmální FS a 265 s chronickou FS), u nichž bylo provedeno 929 ablačních výkonů. Třicet čtyři (5%) pacientů mělo tromboembolickou komplikaci před výkonem (26 TIA, 7 CMP a 1 periferní) a 411 (56%) pacientů bylo nositelem jednoho nebo více dalších rizikových faktorů tromboembolické komplikace. Časnou tromboembolickou komplikací (do 30 dnů po ablací) prodělalo 7 (0,9%) pacientů, z nichž jen u 2 pacientů přetrvávaly reziduální symptomy. Většinu těchto případů lze přičíst na vrub neúčinné antikoagulační léčby, neboť INR bylo u těchto pacientů v době tromboembolické komplikace průměrně 1,6 ± 0,5 a jen u jednoho z těchto pacientů přesahovalo INR hodnotu 2,0. Hlavním cílem studie ale bylo pozorování pozdní tromboembolické komplikace a její souvislosti s výsledkem ablace a rozhodnutím o ponechání nebo vysazení warfarinu. Po průměrně 24 měsících sledování zůstávalo 73% pacientů s paroxyzmální FS a 62% pacientů s chronickou FS bez arytmie

Obrázek 4. Kaplan-Meierovy křivky procentuálního zastoupení pacientů bez nepříznivých příhod (srdečního selhání a CMP). Po 1, 2 a 3 letech sledování bylo ve skupině léčené ablací 97, 94, respektive 91% pacientů bez příhody versus 93, 87 a 81% pacientů ve skupině léčené antiarytmiky (P < 0,001)⁽¹⁷⁾



a bez antiarytmické léčby. O vysazení warfarinu se na základě stabilního SR po ablací rozhodlo následovně: z 256 pacientů se SR a bez rizikového faktoru byl po uplynutí mediánu 4 měsíců warfarin vysazen u 203 (79%) pacientů; z 266 pacientů se SR a jedním nebo více rizikovými faktory tromboembolické komplikace byl warfarin vysazen po uplynutí mediánu 5 měsíců u 180 (68%) pacientů. Pozdní tromboembolická komplikace se objevila celkem u 2 (0,3%) pacientů. Jednou z těchto příhod byla CMP, která vznikla po 6 měsících po ablací u pacienta s FS, 2 rizikovými faktory a INR v terapeutické hladině. Druhou příhodou byl renální infarkt, který vznikl po 10 měsících u pacienta se SR, výraznou primární vazivovou přestavbou levé síně a s INR v terapeutické hladině. Kumulativní riziko tromboembolické komplikace bylo jak ve skupině pacientů bez rizikových faktorů, tak i ve skupině s dalšími rizikovými faktory stejné jako v kohortě stejných starých pacientů bez FS ve Framinghamské studii⁽⁹⁶⁾ (obrázek 5).

Obrázek 5. Kumulativní zastoupení pacientů bez tromboembolické komplikace po ablací. Zastoupení pacientů bez rizikových faktorů (šedá křivka) nebo s jedním či více rizikovými faktory (černá křivka), u nichž nedošlo k tromboembolické komplikaci, bylo podobné jako v hypotetické skupině stejně starých pacientů bez FS ve Framinghamské studii (světle šedá křivka)⁽⁹⁶⁾



Závěr

V současné éře poměrně důsledné antikoagulační léčby warfarinem stále zůstává v perspektivě 10 let každý šestý pacient s FS ohrožen tromboembolickou příhodou. Hlavním rizikovým faktorem je samotná přítomnost FS. Poměrně krátké průměrné období sledování 3,3 let ve studii AFFIRM u pacientů průměrného věku 70 let dává velmi omezenou informaci o tom, co se stane s mladšími pacienty za více let (37). Navíc, v této studii nebyli pacienti prakticky vůbec léčeni ablací a užívání antiarytmik bylo, stejně jako v mnoha jiných studiích, spojeno se zhoršenou prognózou.

Výsledky katetrové ablace FS naznačují, že po úspěšném výkonu lze již po několika týdnech či měsících warfarin vysadit s očekáváním, že se riziko

ischemické CMP vrátí na úroveň populace bez FS. Platí to i pro pacienty s obecnými rizikovými faktory tromboembolické komplikace. Na druhé straně je před vysazením warfarinu nutné individuální zhodnocení funkce levé síně, především u pacientů s preexistující vazivovou přestavbou a po použití rozsáhlejší ablační strategie. Definitivní odpověď na otázku, jaký je vztah mezi úspěšnou ablací FS a následným rizikem CMP a celkovou mortalitou, přinesou výsledky prospektivních randomizovaných studií, z nichž některé, např. studie CABANA (The Catheter Ablation versus Anti-arrhythmic Drug for Atrial Fibrillation Trial), již probíhají.

Literatura

1. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131: 790–795.
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236–241.
3. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, et al. Cardiac arrhythmias on 24 hour ambulatory electrocardiography in older women and men: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 916–924.
4. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 93–100.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projection for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–125.
6. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, et al. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229–234.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
8. Dries DL, Aarons D, Exner DV, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. A retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695–703.
9. Pedersen OD, Bagger H, Kellner N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: A Danish investigators of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001; 104: 292–296.
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. Roy D, Takajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–920.
16. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
17. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 185–197.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke. The Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973–977.
22. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation as independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
23. Lamasa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392–398.
24. Gustafsson C, Britton M. Pathogenetic mechanism of stroke in non-valvular atrial fibrillation: follow-up of stroke patients with and without atrial fibrillation. *J Intern Med* 1991; 230: 11–16.
25. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *BMJ* 1992; 305: 1460–1465.
26. Duli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 118–123.
27. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Time trend of ischemic stroke and mortality incidence in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: report of a community-based study. *Stroke* 2005; 36: 2362–2366.
28. Lakshminarayan K, Solid CS, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general Medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006; 37: 1969–1974.
29. 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.
30. Andersen KK, Olsen TS. Reduced poststroke mortality in patients with stroke and atrial fibrillation treated with anticoagulants: results from a Danish quality-control registry of 22 179 patients with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 259–263.
31. Somerfield J, Barber PA, Anderson NE, et al. Not all patients with atrial fibrillation-associated stroke can be started on anticoagulant therapy. *Stroke* 2006; 37: 1217–1220.
32. 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.
33. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al. Complete isolation of the left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110 (15): 2090–2096.
34. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 327–334.
35. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100–1105.
36. 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.
37. 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.