

## Επεισόδια Κολπικής Ταχυαρρυθμίας από Καταγραφές Βηματοδοτών- Απινιδωτών. Προγνωστική Σημασία, Αντιμετώπιση;

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ν. ΣΗΜΑΝΤΗΡΑΚΗΣ  
ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ Ε. ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Κολπική μαρμαρυγή, Κολπική ταχυαρρυθμία,  
Υποκλινική κολπική μαρμαρυγή, Ισχαιμικό αγγειακό  
εγκεφαλικό επεισόδιο, Αντιπηκτική αγωγή

### Εμμανουήλ Σημαντηράκης

MD, PhD, FESC

Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Κρήτης

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η.)  
7 1 1 1 0 Βούτες, Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα  
Τηλ: + 30 2810 392632  
Κινητό: +30 6972007749  
Fax: + 30 2810 542055  
E-mail: esimant@hotmail.com

**Η** κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί τη συχνότερη εμμένοια αρρυθμία και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, επιφέροντας σημαντική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας παγκοσμίως.<sup>1</sup> Οι ασθενείς με ΚΜ διατρέχουν περίπου πενταπλάσιο κίνδυνο για εκδήλωση ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), ενώ τα ΑΕΕ που σχετίζονται με ΚΜ έχουν φτωχότερη πρόγνωση σε σχέση με αυτά που προκαλούνται από άλλες αιτίες.<sup>2</sup> Είναι σημαντικό ότι, στο 25% περίπου των ΑΕΕ δεν ανευρίσκεται κάποια αιτία (κρυπτογενή ΑΕΕ), ενώ ποσοστό από αυτά, τουλάχιστον, είναι πιθανόν να σχετίζονται με την ύπαρξη ΚΜ.<sup>2</sup>

Παρότι η ΚΜ χαρακτηρίζεται από συμπτώματα όπως το αίσθημα παλμών, η δύσπνοια, το θωρακικό άλγος, και η εύκολη κόπωση, εντούτοις, το κλινικό προφίλ της αρρυθμίας ποικίλλει. Τα επεισόδια της αρρυθμίας μπορεί να είναι συμπτωματικά ή να ξεκινούν ασυμπτωματικά και να γίνονται συμπτωματικά στη πορεία ή και να είναι πλήρως ασυμπτωματικά.<sup>3</sup> Μάλιστα, το κλινικό προφίλ των επεισοδίων μπορεί να παρουσιάζει ημερήσια ή/και εποχιακή διακύμανση.<sup>3</sup> Επιπλέον, η ασυμπτωματική ΚΜ είναι συχνή ακόμα και σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματικά επεισόδια της αρρυθμίας,<sup>2,3</sup> ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι τα ασυμπτωματικά επεισόδια εκδηλώνονται με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα από ότι τα συμπτωματικά.<sup>2</sup>

Είναι σημαντικό το γεγονός ότι η ασυμπτωματική αρρυθμία σχετίζεται με παρόμοιο με τη συμπτωματική θρομβοεμβολικό κίνδυνο για τον ασθενή.<sup>4</sup> Είναι ενδεικτικό ότι, στη μελέτη CRYSTAL AF, στους ασθενείς με κρυπτογενή ΑΕΕ, χωρίς διαγνωσμένη ΚΜ στο παρελθόν, που έλαβαν εμφυτεύσιμες συσκευές μακροχρόνιας καταγραφής του καρδιακού ρυθμού, η επίπτωση της ΚΜ ήταν έως 30% στους 36 μήνες παρακολούθησης.<sup>2</sup>

Ενδεχομένως, εάν σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών υπήρχε η δυνατότητα μακροχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού πριν την εμφάνιση ΑΕΕ, ορισμένα από τα τελευταία να είχαν προληφθεί. Μολονότι η συνεχής μακροχρόνια παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού δεν είναι εφικτή στο γενικό πληθυσμό, μπορεί να πραγματοποιηθεί με αξιοπιστία σε ασθενείς με βηματοδοτή ή απινιδωτή, αρκεί να υπάρχει εμφυτευμένος ηλεκτροκαθετήρας στον κόλπο. Στους ασθενείς αυτούς έχει βρεθεί ότι η παρουσία επεισοδίων κολπικών ταχυαρρυθμιών στα καταγραφικά των συσκευών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κλινικής ΚΜ, ισχαιμικών ΑΕΕ, και άλλων θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καθώς και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.<sup>2</sup> Πιο συγκεκριμένα, ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος στους ασθενείς αυτούς είναι δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με εκείνους χωρίς επεισόδια κολπικών ταχυαρρυθμιών, ωστόσο είναι σαφώς μικρότερος από τον αντίστοιχο ασθενών με ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη ΚΜ. Για το λόγο αυτό, η χορήγηση αντιπηκτικών φαρμάκων δεν είναι βέβαιο ότι εξασφαλίζει κλινικό όφελος στους ασθενείς αυτούς εάν κανείς συνυπολογίσει τον αιμορραγικό κίνδυνο από την αντιπηκτική αγωγή. Τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην καθημερινή κλινική πρακτική<sup>1,5,6</sup> και έχουν αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματικά με τους αναστολείς της βιταμίνης Κ, παρέχοντας ένα βελτιωμένο προφίλ ασφαλείας, και με επιπλέον, ταχεία έναρξη και λήξη της δράσης τους.<sup>1</sup> Και αυτά, ωστόσο, δεν έχουν μελετηθεί όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους, σε ασθενείς με σιωπηρές

υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες καταγεγραμμένες από συσκευές θεραπείας διαταραχών του καρδιακού ρυθμού.<sup>2</sup>

## Κλινική σημασία και συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων κολπικών ταχυαρρυθμιών

Με τον όρο επεισόδια κολπικών ταχυαρρυθμιών [Atrial High Rate Episodes (AHRE)] αναφερόμαστε σε επεισόδια με διάρκεια μεγαλύτερη από πέντε ή έξι λεπτά, συνήθως σε ασθενείς με κλινικά αδιάγνωστη κολπική μαρμαρυγή.<sup>2</sup> Τα επεισόδια αυτά είναι, συνήθως, μικρής διάρκειας και ασυμπτωματικά, και ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια του τακτικού ελέγχου, σε ασθενείς με βηματοδότη ή απινιδωτή.<sup>2</sup> Το ελάχιστο χρονικό όριο των πέντε ή έξι λεπτών, όσον αφορά τη διάρκεια των επεισοδίων, χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες μελέτες προς αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας και αποφυγή της καταγραφής ηλεκτρικών παρασίτων.<sup>2</sup> Μερικές φορές, τα επεισόδια αυτά, αναφέρονται και ως υποκλινική κολπική μαρμαρυγή (subclinical atrial fibrillation).<sup>2</sup> Οι σύγχρονες συσκευές για τη θεραπεία των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού (βηματοδότες, απινιδωτές) παρέχουν τη δυνατότητα μακροχρόνιας καταγραφής και αποθήκευσης καρδιακών αρρυθμιών. Οι τελευταίες αποθηκεύονται με την μορφή ηλεκτρογραμμάτων ή απλά αναφέρεται η ώρα που συνέβησαν, η διάρκεια και η συχνότητά τους.

Η σημασία των ασυμπτωματικών κολπικών ταχυαρρυθμιών στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής δείχτηκε ξεκάθαρα στην μελέτη ASSERT.<sup>4</sup> Σε αυτήν μελετήθηκαν 2580 ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών, με αρτηριακή υπέρταση, χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΚΜ, στους οποίους είχε εμφυτευθεί πρόσφατα βηματοδότης ή απινιδωτής. Οι ασθενείς παρακολούθησαν επί τρεις μήνες για τυχόν εμφάνιση ασυμπτωματικών κολπικών ταχυαρρυθμιών (επεισόδια με κολπική συχνότητα  $>190$  σφύξεις/λεπτό για περισσότερο από 6 λεπτά) και ακολούθως για 2,5 χρόνια για την εμφάνιση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου που ήταν ισχαιμικό ΑΕΕ ή συστηματική θρομβοεμβολή. Στη διάρκεια των τριών μηνών κατεγράφησαν ασυμπτωματικές κολπικές ταχυαρρυθμίες σε 261/2580 ασθενείς (10,1%). Οι υποκλινικές αυτές αρρυθμίες συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κλινικής ΚΜ (hazard ratio, 5.56; 95% confidence interval [CI], 3.78-8.17;  $P<0.001$ ) και ισχαιμικού ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής (hazard ratio, 2.49; 95% CI, 1.28-4.85;  $P=0.007$ ). Οι καταγραφείσες υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες

εξακολουθούσαν να προβλέπουν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και μετά τη συνεκτίμηση άλλων παραγόντων κινδύνου για ΑΕΕ (hazard ratio, 2.50; 95% CI, 1.28-4.89;  $P=0.008$ ). Από μια πρόσφατα δημοσιευμένη ανάλυση από τους Van Gelder και συν.<sup>7</sup> στον πληθυσμό της μελέτης ASSERT, προκύπτει ότι μόνο τα επεισόδια υποκλινικής ΚΜ με διάρκεια  $>24$  ώρες αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για ισχαιμικό ΑΕΕ ή συστηματική θρομβοεμβολή. Είναι ενδιαφέρον επίσης, ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν επεισόδια υποκλινικής ΚΜ με διάρκεια από 6 λεπτά έως 24 ώρες είχαν παρόμοιο θρομβοεμβολικό κίνδυνο με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν ΚΜ. Ωστόσο, δεν είναι διευκρινισμένο ακόμη το ποιά είναι επακριβώς η χρονική διάρκεια των επεισοδίων που αυξάνει τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Παλαιότερες μελέτες σχετικά με τη διάρκεια των επεισοδίων ΚΜ ή κολπικών ταχυαρρυθμιών έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα. Στη μελέτη MOST, ο κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ ή θάνατο αυξήθηκε κατά 2.5 φορές στους ασθενείς που είχαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο κολπικής ταχυαρρυθμίας με διάρκεια  $>5$  λεπτά, ενώ στη μελέτη TRENDS ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος σχετιζόταν με το συνολικό φορτίο της αρρυθμίας.<sup>2</sup> Πιο συγκεκριμένα, ένα φορτίο ΚΜ (AF burden)  $>5,5$  ώρες σε οποιαδήποτε από τις τελευταίες 30 μέρες διπλασίαζε τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάματα.<sup>2</sup> Είναι σημαντικό παρόλα αυτά τόσο στη μελέτη ASSERT, όσο και στις παλαιότερες μελέτες δεν παρατηρήθηκε χρονική συσχέτιση μεταξύ των ΑΕΕ και της εμφάνισης των επεισοδίων κολπικής ταχυαρρυθμίας. Σε κάποια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 1368 ασθενείς βρέθηκε ότι νέα επεισόδια κολπικού πτερυγισμού ή κολπικής μαρμαρυγής κατεγράφησαν σε 416 από αυτούς (30%), σε διάρκεια παρακολούθησης  $1,1\pm 0.7$  έτη. Στη μελέτη αυτή τα νέα επεισόδια πτερυγισμού ή ΚΜ κατεγράφησαν σποραδικά, καταδεικνύοντας την αδυναμία μεθόδων βραχυχρόνιας παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού, στην ανάδειξη τέτοιων παροξυσμικών αρρυθμιών.<sup>8</sup> Τέλος, παρόμοια ήταν τα ευρήματα και από τη μελέτη καταγραφής (registry) RATE.<sup>9</sup> Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 5379 ασθενείς με βηματοδότη ή απινιδωτή και παρακολούθησαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα δύο ετών. Οι ασθενείς με μεγάλης διάρκειας επεισόδια πτερυγισμού ή ΚΜ εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβαμάτων (εισαγωγή στο νοσοκομείο για ΚΜ, καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή ταχυκαρδία, ΑΕΕ, παροδικό ΑΕΕ, συγκοπή, ενδοноσοκομειακό αιφνίδιο θάνατο) από εκείνους με μικρής διάρκειας επεισόδια. Οι τελευταίοι είχαν τον ίδιο κίνδυνο με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν επεισόδια υπερκοιλιακών ταχυαρρυθμιών.

## Αντιπηκτική αγωγή και θρομβοπροφύλαξη σε επεισόδια κολπικής ταχυαρρυθμίας

Μολονότι οι παραπάνω αναφερθείσες μελέτες έχουν αναδείξει με σαφήνεια τον αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο των ασθενών που παρουσιάζουν σιωπηλά επεισόδια κολπικών ταχυαρρυθμιών, στα καταγραφικά συσκευών για τη θεραπεία του καρδιακού ρυθμού, δεν έχει μέχρι τώρα ξεκαθαριστεί η καταλληλότερη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.<sup>2</sup> Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχοντας δείξει την υπεροχή τους, όσον αφορά τα αιμορραγικά συμβάματα,<sup>2</sup> συγκριτικά με τα κουμαρινικά, θα ήταν ενδεχόμενο να αξιολογηθούν και με μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με επεισόδια κολπικής ταχυαρρυθμίας οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια, σαφώς όμως μικρότερο από εκείνο που εμφανίζουν οι ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη ΚΜ. Είναι βασικό εδώ να τονιστεί το γεγονός ότι είναι πολύ πιθανό να μην οφείλονται όλα τα ισχαιμικά ΑΕΕ που συμβαίνουν σε ασθενείς με κολπικές ταχυαρρυθμίες ή/και κλινικά τεκμηριωμένη ΚΜ σε αυτή καθαυτή την αρρυθμία, αλλά σε άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο του ασθενούς για ΑΕΕ<sup>2</sup> (πχ. καρωτιδική αγγειακή νόσος). Ιδιαίτερα, μάλιστα, εάν λάβει κανείς υπόψη του τον μεγάλο αριθμό ασθενών που φέρουν βηματοδότη ή απινιδωτή, ο οποίος αυξάνει διαρκώς, σημαντικός είναι ο αριθμός των ασθενών που ενδέχεται να ωφεληθούν από αυτά τα φάρμακα, υπό την προϋπόθεση ότι θα αποδειχτούν ασφαλή και αποτελεσματικά στο μέλλον.

Επί του παρόντος δύο εν εξελίξει κλινικές μελέτες φιλοδοξούν να δώσουν απάντηση όσον αφορά το κλινικό όφελος από τον αντιπηκτική θεραπεία ασθενών με επεισόδια κολπικής ταχυαρρυθμίας. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη NOAH-AFNET 6<sup>10</sup> θα εξετάσει αν η αντιπηκτική αγωγή με εντοξαμπάνη σε ασθενείς με επεισόδια κολπικής ταχυαρρυθμίας καταγεγραμμένα από εμφυτευμένες συσκευές είναι ανώτερη στη πρόληψη ΑΕΕ και καρδιαγγειακού θανάτου από τη χορήγηση ασπιρίνης ή καμίας αντιπηκτικής αγωγής. Σε αυτή, θα τυχαίοποιηθούν 3.400 ασθενείς, με επεισόδια κολπικής ταχυαρρυθμίας αλλά χωρίς τεκμηριωμένη ΚΜ, ηλικίας  $\geq 65$  ετών με έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση ΑΕΕ. Έχοντας τον ίδιο σκοπό, η κλινική μελέτη ARTESiA<sup>11</sup> θα επιχειρήσει να αξιολογήσει αν η αντιπηκτική θεραπεία με απιξαμπάνη έναντι της χορήγησης ασπιρίνης μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με υποκλινική

ΚΜ και παράγοντες θρομβοεμβολικού κινδύνου. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, προοπτική, διπλά τυφλή μελέτη που θα γίνει σε 4.000 τυχαίοποιημένους ασθενείς με υποκλινική ΚΜ, που θα φέρουν εμφυτεύσιμες συσκευές, και στους οποίους θα δοθεί απιξαμπάνη ή ασπιρίνη 81 mg/μέρα. Το μέσο διάστημα παρακολούθησης έχει οριστεί στα τρία χρόνια και πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της είναι η εκδήλωση ΑΕΕ, συστηματικής θρομβοεμβολής ή παροδικού ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, και είναι σίγουρο ότι θα επηρεάσουν, στο άμεσο μέλλον, τη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με κολπικές ταχυαρρυθμίες.

Η ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της για τη διαχείριση ασθενών με ΚΜ<sup>1</sup> προτείνει τον έλεγχο των ασθενών που φέρουν εμφυτευμένους βηματοδότες ή απινιδωτές, σε τακτική βάση, για την ανίχνευση επεισοδίων κολπικής ταχυαρρυθμίας. Επί ανίχνευσης τέτοιων επεισοδίων, περαιτέρω ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση των ασθενών απαιτείται, προς τεκμηρίωση παρουσίας ΚΜ, πριν την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής (IB).<sup>1</sup> Επί μη ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένης ΚΜ η έναρξη ή μη αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται σύμφωνα με τις προτιμήσεις του ασθενούς καθώς και τον θρομβοεμβολικό του κίνδυνο.<sup>1</sup> Αντίθετα, οι καναδικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΚΜ προτείνουν χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με επεισόδια υποκλινικής ΚΜ διάρκειας  $>24$  ώρες, που είτε είναι  $\geq 65$  ετών είτε έχουν CHADS<sub>2</sub>  $\geq 1$ .<sup>12</sup> Όσον αφορά ασθενείς με μικρότερης διάρκειας επεισόδια, έναρξη αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται σε αυτούς που διαθέτουν υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο, όπως οι ασθενείς με πρόσφατο κρυπτογενές ΑΕΕ (χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης).<sup>12</sup> Μολαταύτα, όλες οι ενδείξεις αυτές διαθέτουν σχετικά χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης και πρέπει να εξετάζονται με προσοχή, μέχρι, τουλάχιστον, τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών που θα αξιολογήσουν την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με επεισόδια κολπικής ταχυαρρυθμίας.

## Βιβλιογραφία

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA,

- Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts. *European heart journal*. 2016;37:2893-2962
2. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, Chlouverakis G, Diener HC, Kirchhof P. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19:169-179
  3. Simantirakis EN, Papakonstantinou PE, Chlouverakis GI, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kallergis EM, Arkolaki EG, Vardas PE. Asymptomatic versus symptomatic episodes in patients with paroxysmal atrial fibrillation via long-term monitoring with implantable loop recorders. *International journal of cardiology*. 2017;231:125-130
  4. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England journal of medicine*. 2012;366:120-129
  5. Papakonstantinou PE, Asimakopoulou NI, Gargeraki A, Gaitanis KS, Mintzaridis E. Anticoagulation management in non-valvular atrial fibrillation in rural and remote crete. A single-center study from the region of sitia. *Hellenic journal of cardiology* 2016
  6. Andrikopoulos G, Pastromas S, Mantas I, Sakellariou D, Kyrpizidis C, Makridis P, Goumas G, Stakos D, Gotsis A, Kartalis A, Kazianis G, Babalis D, Toli K, Tzeis S, Papavasileiou M, Kalogeropoulos P, Vardas P. Management of atrial fibrillation in greece: The manage-af study. *Hellenic journal of cardiology* 2014;55:281-287
  7. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJ, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, Rienstra M, Connolly SJ. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in assert. *Eur Heart J*. 2017
  8. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, Koehler JL, Coles J, Jr., Wyse DG. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *The American journal of cardiology*. 2012;110:1309-1314
  9. Registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes in the cardiac rhythm management device population: The rate registry design. *American heart journal*. 2009;157:983-987.e981
  10. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, Goette A, Huening A, Lip GYH, Simantirakis E, Vardas P. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial high rate episodes (noah-afnet 6) trial. *American heart journal*. 2017;190:12-18
  11. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, Boriani G, Nielsen JC, Conen D, Hohnloser SH, Mairesse GH, Mabo P, Camm AJ, Healey JS. Rationale and design of the apixaban for the reduction of thrombo-embolism in patients with device-detected sub-clinical atrial fibrillation (artesia) trial. *American heart journal*. 2017;189:137-145
  12. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, McMurtry MS, Connolly S, Cox JL, Dorian P, Ivers N, Leblanc K, Nattel S, Healey JS. 2014 focused update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30:1114-1130

## Atrial high-rate episodes detected by pacemaker or implantable cardioverter defibrillator (ICD) devices. Prognostic significance, treatment?

Emmanuel N. Simantirakis, Panteleimon E. Papakonstantinou

*Department of Cardiology, University Hospital of Heraklion, School of Medicine, University of Crete*

The definition of atrial high-rate episodes (AHRE) refers to episodes with a duration of >5 or >6 min detected by pacemaker or implantable cardioverter defibrillator (ICD) devices, and is usually confined to patients who do not have clinically detected atrial fibrillation (AF). Sometimes, these episodes are also referred as subclinical atrial fibrillation (SCAF). The thromboembolic risk in these patients is two to three times greater than those with no AHRE, however, it is clearly less than those with ECG-documented AF. Therefore, administering anticoagulants is uncertain to provide a clinical benefit to these patients if one takes into account the bleeding risk from anticoagulation therapy. The importance of AHRE in increasing the risk of ischemic stroke or systemic embolism has already been demonstrated in several studies (ASSERT, MOST, TRENDS, RATE). Although most studies have clearly highlighted the increased thromboembolic risk of patients experiencing SCAF, the appropriate treatment strategy has not yet been established. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) having shown their superiority in hemorrhagic events compared to vitamin K antagonist (VKA) oral anticoagulants would be appropriate to be evaluated with large randomized trials in patients with AHRE. Currently, two ongoing clinical studies will provide a response to the clinical benefit of anticoagulant treatment of patients with AHRE (NOAH-AF-NET 6, ARTESIA). The results of these studies are expected to be of particular clinical interest, and will certainly affect the therapeutic approach of patients with AHRE in the near future.

**KEYWORDS:** Atrial fibrillation; atrial high-rate episode; subclinical atrial fibrillation; ischemic stroke; anticoagulation therapy