

doi: 10.3897/bgcardio.27.e71365

ЛЕВОПРЕДСЪРДНА ТРОМБОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ НА ФОНА НА НЕПРЕКЪСНАТА ОРАЛНА АНТИКОАГУЛАЦИЯ

Б. Кунев¹, Б. Богданова², П. Попески², Ч. Шалганов¹

¹Клиника по кардиология, ²Отделение по образна диагностика,
Национална кардиологична болница – София

LEFT ATRIAL THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION DURING UNINTERRUPTED ORAL ANTICOAGULATION

B. Kunev¹, B. Bogdanova², P. Popeski², T. Shalганov¹

¹Cardiology Department, ²Department for Imaging Diagnostics
National Heart Hospital – Sofia

Резюме.

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата аритмия при възрастни и при наличие на рискови фактори, изисква трайна антикоагулантна терапия. Въпреки това при немалък дял от пациентите се установява наличие на левопредсърдна (ЛП) тромбоза на фона на перорална антикоагулантна терапия. Целта ни беше да установим честотата на ЛП тромбоза на фона на непрекъснат орален антикоагулант (ОАК) при пациенти с ПМ и да установим демографски, клинични, ехокардиографски и компютър-томографски параметри, които се асоциират с нея. **Материал и методи:** Ретроспективно са проучени 702 хоспитализации при 582-ма пациенти (397 мъже, 68,2%) с ПМ и/или предсърдно трептене, приемали непрекъснато ОАК за поне 3 седмици и оценени за наличие на ЛП тромбоза посредством трансезофагеална ехокардиография и/или компютърна томография на сърце. При статистическите анализи приехме за сигнификантна вероятностна стойност $p < 0,05$. **Резултати:** Установи се честота на ЛП тромбоза в 6,2% от пациентите, без значима разлика между лекуваните с директен ОАК (ДОАК) и тези, приемащи аценокумарол (ВКА). Установи се асоциация между непристъпен характер на аритмията и откриването на ЛП тромб, OR 0,369, 95% CI 0,159-0,857, $p = 0,02$. При пациенти, приемащи ВКА, субтерапевтичен INR се установи при 30,7%, докато при пациенти, приемащи ДОАК, дозата е била твърде ниска при 9,7%, OR 4,1, 95% CI 2,7-6,23, $p < 0,001$. Не бе намерена сигнификантна връзка между морфологичния тип на ЛП ухото и наличието на ЛП тромбоза. В рамките на проследяване с медиана 30 дни нов инсулт/транзиторна исхемична атака (ТИА)/системен емболизъм (СЕ) се установи при 7 пациенти (1,34%), нито един от които не е имал ЛП тромбоза. **Заключение:** Честотата на ЛП тромбоза в проучената кохорта български пациенти е съпоставима с данните от литературата и изглежда няма връзка с вида на ОАК. Честотата на мозъчен инсулт/ТИА/СЕ е ниска на фона на непрекъсната орална антикоагулация при краткосрочно проследяване, като липсва асоциация между наличната ЛП тромбоза и последващ тромбоемболичен инцидент.

Ключови думи:

предсърдно мъждене, мултидетекторна компютърна томография, трансезофагеална ехокардиография

Адрес

Д-р Боян Кунев, Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, тел.: 02/9211-411; e-mail: dr_kunev@yahoo.com

за кореспонденция:

Abstract.

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in adults and requires permanent anticoagulation in the presence of risk factors. Left atrial (LA) thrombus is found in a significant minority of patients despite anticoagulant treatment. We aimed to estimate the prevalence of LA thrombosis on uninterrupted oral anticoagulation (OAC) in AF patients and to determine associated demographic, clinical, echocardiographic and tomographic parameters. **Material and methods:** We present retrospective study of 702 hospitalizations in 582 patients (397 males, 68.2%) with AF and/or atrial flutter on uninterrupted OAC for at least 3 weeks, assessed for LA thrombosis with transoesophageal echocardiography and/or cardiac computed tomography. Probability value of $p < 0.05$ was considered significant for all statistical analyses. **Results:** The prevalence of LA thrombosis was 6.2%, without significant difference between patients on direct OAC (DOAC) or acenocoumarol (VKA). Non-paroxysmal arrhythmia was significantly associated with LA thrombus, OR 0.369, 95% CI 0.159-0.857, $p = 0.02$. The proportion of patients on VKA with subtherapeutic INR was significantly higher (30.7%), than the proportion of patients receiving too low dose of DOAC (9.7%), OR 4.1, 95% CI 2.7-6.23, $p < 0.001$. No association was found

between the LA appendage morphology type and the presence of LA thrombus. During a median follow-up of 30 days new stroke/transitory ischemic attack (TIA)/systemic embolism (SE) was registered in seven patients (1.34%), none of them with LA thrombus. **Conclusion:** The prevalence of LA thrombosis in the studied cohort is comparable to the published data and seemingly had no association with the OAC type. The incidence of stroke/TIA/SE was low on uninterrupted oral anticoagulation during short-term follow-up and there was no association between the presence of LA thrombus and thromboembolic event on follow-up.

Key words: atrial fibrillation; multi-detector computed tomography, transoesophageal echocardiography

Address for correspondence: Boyan Kunev, MD, Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa St., BG – 1309Sofia, tel: +359-2-9211-411; e-mail: dr_kunev@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честата аритмия при възрастни, засягаща над 1% от общата популация, като наличието му увеличава 5 пъти риска от мозъчен инсулт и води до нарастване на общата смъртност и хоспитализациите за сърдечна недостатъчност [1]. Според последните препоръки за лечение на ПМ на Европейското кардиологично дружество постоянна орална антикоагулация (ОАК) се препоръчва за всички пациенти с ПМ и CHA2DS2VASc сбор ≥ 1 при мъже и ≥ 2 при жени [2]. Левопредсърдна (ЛП) тромбоза на фона на непрекъснат прием на антикоагулант се описва при 0,3 до 7,7% от случаите [3-6]. Целта ни беше да проучим честотата на ЛП тромбоза и инсулти в голяма популация български пациенти с постоянна ОАК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Ретроспективно са проучени данните от хоспитализации на пациенти с ПМ и/или предсърдно трептене от 2011 до 2019 г. в нашата институция. Търсенето е осъществено чрез болничната информационна система по следните критерии: проведена трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) и/или мултидетекторна компютърна томография на сърце с контрастно усилване (МДКТ). Включени са пациенти с навършени 18 години, анамнеза за ПМ и/или предсърдно трептене и прием на ОАК за не по-малко от 3 седмици преди деня на хоспитализацията. От извадката са изключени пациентите без анамнеза за предсърдна аритмия, прием на ОАК с продължителност по-малко от 3 седмици преди хоспитализацията, прекъснат прием на ОАК за повече от 48 часа преди хоспитализацията или липса на оценка за наличието на ЛП тромбоза или спонтанен ехоконтраст в коментара на образното изследване.

В анализирания кохорта са включени както пациенти с водеща диагноза по МКБ I48 „Предсърдно мъждене и трептене“, така и пациенти с други водещи диагнози, напр. I50 „Сърдечна недостатъч-

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in adults, affecting more than 1% of the general population, and its presence increases five-fold the risk of stroke. It increases also the overall mortality and hospitalizations for heart failure [1]. According to the latest Guidelines for the management of AF of the European Society of Cardiology, continuous oral anticoagulation (OAC) is recommended for all patients with AF and a CHA2DS2VASc score ≥ 1 in men and ≥ 2 in women [2]. Left atrial (LA) thrombosis on the background of continuous anticoagulant treatment is reported in 0.3 to 7.7% of cases [3-6]. Our aim was to study the incidence of LA thrombosis and stroke in a large Bulgarian population of patients on continuous OAC.

MATERIAL AND METHODS

Data from hospital admissions of patients with AF and/or atrial flutter between 2011 and 2019 in our institution were retrospectively studied. The search was performed through the hospital information system with the following criteria: performed transoesophageal echocardiography (TOE) and/or contrast enhanced cardiac multidetector computed tomography (MDCT). Patients >18 years of age, a history of AF and/or atrial flutter and receiving OAC for at least 3 weeks before the admission were included. Patients without a history of atrial arrhythmia, OAC for less than 3 weeks prior to hospitalization, discontinuation of OAC for more than 48 hours prior to hospitalization, or lack of assessment for LA thrombus or spontaneous echocontrast in the imaging report were excluded from the sample.

The analyzed cohort included both patients with a leading diagnosis according to ICD I48 „Atrial fibrillation and flutter“ and patients with other leading diagnoses, e.g. I50 „Heart failure“ or I20-25 „Ischemic

ност“ или I20-25 „Исхемична болест на сърцето“. Проучени са демографски характеристики, вид и давност на аритмията, вид ОАК при постъпването и изписването, INR при постъпването (за пациентите, приемащи аценокумарол), адекватност на дозата на директен ОАК (ДОАК) спрямо бъбречната функция, съпътстваща антиагрегантна терапия при постъпването и изписването, CHA2DS2VASc и HAS-BLED сбор, както и отделните им компоненти, серумен креатинин и изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR), наличие на клапна протеза, находки от образни изследвания (митрална клапна лезия, спонтанен ехоконтраст и/или тромб в ЛП, морфологичен тип на ЛП ухо [7, 8]), интервенция за възстановяване на синусов ритъм, нововъзникнал емболизъм при проследяване.

Пациентите са проследени с контролни прегледи в рамките на месец след дехоспитализацията и впоследствие според данните за налични амбулаторни прегледи и/или хоспитализации в болничната информационна система. При проследяването насочено са търсени данни за нови транзиторни исхемични атаки (ТИА)/мозъчен инсулт/системен емболизъм.

Статистически анализ

Статистическият анализ е извършен с пакет *jamovi* 1.6.23. Разпределението на данните е оценявано чрез тест на Shapiro-Wilk. Непрекъснатите данни с нормално разпределение са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (минимум–максимум), а тези с разпределение, различно от нормалното – като медиана и интерквартилен интервал (IQR 25-75% персентил). Категорийните променливи са представени като брой и относителен дял (%). Междугруповите сравнения на категорийни променливи са направени с точния тест на Fisher (при две категории) или с теста на Mantel-Haenszel за тенденция (при повече от две категории), а при непрекъснати променливи е използван t-тест за независими извадки – тест на Student при данни с нормално разпределение или непараметричен тест на Mann-Whitney при разпределение, различно от нормалното. Стойност на $p < 0,05$ е приета за сигнификантна.

РЕЗУЛТАТИ

Проучени са 702 хоспитализации при 582 пациенти (397 мъже, 68,2%) на възраст 61,5 (54-67) г. Демографските и клиничните характеристики на пациентите са показани в табл. 1. Аритмията е била ПМ при 390 хоспитализации (55,6%), предсърдно трептене при 127 хоспитализации (18,1%), и предсърдно мъждене и трептене при 185 хоспитализации (26,4%). Характеристиките на аритмията са показани в табл. 2.

heart disease“. Demographic characteristics, type and duration of arrhythmia, type of OAC at admission and discharge, INR at admission (for patients taking acenocoumarol), dose adequacy of direct OAC (DOAC) relative to renal function, concomitant antiplatelet therapy at admission and discharge, CHA2DS2VASc and HASBLED scores, as well as their individual components, creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR), presence of a valve prosthesis, findings from imaging studies (mitral valve lesion, spontaneous echocontrast and/or thrombus in the LA, morphological type of the LA appendage [7, 8]), intervention to restore sinus rhythm, new embolism on follow-up were studied.

Patients were followed up within one month after discharge and subsequently on outpatient visits and/or readmissions according to the available data in the hospital information system. The data search during the follow-up focused on new transient ischemic attacks (TIA)/stroke/systemic embolism (SE).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with *jamovi* 1.6.23 package. Data distribution was assessed by Shapiro-Wilk test. Continuous data with normal distribution are presented as mean \pm standard deviation (minimum – maximum), and those with distribution other than normal – as median and interquartile range (IQR 25-75% percentile). Category variables are presented as number and proportion (%). Intergroup comparisons of category variables were made with the exact Fisher test (for two categories) or the Mantel-Haenszel trend test (for more than two categories). T-test for independent samples was used for continuous variables – Student's test for data with a normal distribution or the non-parametric Mann-Whitney test for data with a distribution other than normal. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Seven hundred and two hospitalizations in 582 patients (397 males, 68.2%) aged 61.5 (54-67) years were studied. The demographic and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. The arrhythmia was AF in 390 hospitalizations (55.6%), atrial flutter in 127 hospitalizations (18.1%), and atrial fibrillation and flutter in 185 hospitalizations (26.4%). The characteristics of the arrhythmia are shown in table 2.

Таблица 1. Изходни характеристики на пациентите / Table 1. Baseline characteristics of the patients

	Аценокумарол / Acenocoumarol	ДОАК / DOAC	p
Брой хоспитализации / Hospitalizations (n, %)	342 (48,7%)	360 (51,3%)	
Възраст (год.) / Age (years)	62 (55-67)	61 (54-66)	0,018
Пол / Sex:			
– Мъже / Males	209	188	0,285
– Жени / Females	88	97	
Креатинин / Creatinine (umol/L)	97 (86-110)	93 (81-106)	0,018
eGFR (ml/min./1,73 m ²)	67,1±19,5 (6-123)	70,3±16,7 (28-119)	0,055
Придружаващи заболявания / Comorbidities (n, %):			
– КБС/ПАБ / CAD/PAD	56 (9,6)	27 (4,6)	< 0,001
– Стар инсулт/ТИА / Previous stroke/TIA	34 (5,8)	25 (4,3)	0,174
– Захарен диабет / Diabetes mellitus	61 (10,5)	46 (7,9)	0,074
– Артериална хипертония / Arterial hypertension	268 (46)	272 (46,7)	0,128
– СНнФИ / HFrEF	104 (17,9)	52 (8,9)	< 0,001
CHA2DS2VASc	2 (1-3)	1 (1-3)	0,003
CHA2DS2VASc 0-1 (n, %)	127 (37,1)	156 (43,3)	0,106
HASBLED	0 (0-1)	0 (0-1)	0,018
HASBLED 0-2 (n, %)	338 (98,8)	358 (99,4)	0,362
Митрална клапна протеза / Mitral valve prosthesis	32 (5,5)	1 (0,17)	< 0,001
Друга клапна протеза / Other valve prosthesis	28 (4,8)	0	< 0,001

ДОАК – директен орален антикоагулант; КБС – коронарна болест на сърцето; ПАБ – периферна артериална болест; ТИА – транзиторна исхемична атака; СНнФИ – сърдечна недостатъчност с намалена изтласна фракция; eGFR – изчислена скорост на гломерулна филтрация

DOAC – direct oral anticoagulant; CAD – coronary artery disease; PAD – peripheral arterial disease; TIA – transitory ischemic attack; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; eGFR – estimated glomerular filtration rate

Таблица 2. Характеристики на аритмията / Table 2. Characteristics of the arrhythmia

	Аценокумарол / Acenocoumarol (n, %)	ДОАК / DOAC (n, %)	p
Вид аритмия / Type of arrhythmia:			
– ПМ / AF	201 (28,6)	189 (26,9)	0,081
– Предсърдно трептене / Atrial flutter	55 (7,8)	72 (10,3)	
– ПМ и предсърдно трептене / AF and atrial flutter	104 (14,8)	81 (11,5)	
Давност на аритмията / Duration of the arrhythmia:			
– Пристъпна / Paroxysmal	111 (15,8)	167 (23,8)	< 0,001
– Персистираща < 30 дни / Persistent < 30 days	26 (3,7)	30 (4,3)	
– Персистираща > 30 дни / Persistent > 30 days	138 (19,7)	136 (19,4)	
– Дълготрайно персистираща > 12 месеца / Long-standing persistent > 12 months	13 (1,8)	7 (1)	
– Перманентна / Permanent	46 (6,6)	12 (1,7)	
– Неизвестна / Unknown	8 (1,1)	8 (1,1)	
Предходна PVI / Previous PVI	16 (2,3)	34 (4,8)	0,014

ДОАК – директен орален антикоагулант; ПМ – предсърдно мъждене; PVI – изолация на белодробните вени

DOAC – direct oral anticoagulant; AF – atrial fibrillation; PVI – pulmonary vein isolation

При 685 хоспитализации (97,7%) пациентите са лекувани само с ОАК. В 10 случая ОАК е бил комбиниран с един антиагрегант (1,4%), а в 6 (0,9%) – с два антиагреганта. При 140 хоспитализации (20%) при постъпването е установена твърде ниска доза на ДОАК спрямо бъбречната функция или субтерапевтичен INR (< 2,0) при пациенти на аценокумарол (ВКА). Медианата на INR при постъпването при па-

In 685 hospital admissions (97.7%), patients were treated with OAC alone. In ten cases, OAC was combined with one antiplatelet agent (1.4%), and in six cases (0.9%) – with two antiplatelets. In 140 hospitalizations (20%), too low dose of DOAC relative to the renal function or subtherapeutic INR (< 2.0) in patients on acenocoumarol (VKA) was found. The median INR at admission in VKA patients was 2.31

циенти на ВКА е 2,31 (1,88-2,97). Много по-често се открива субтерапевтичен INR при пациенти на ВКА (при 105 хоспитализации, или 30,7% от пациентите на ВКА), отколкото твърде ниска доза на ДОАК (в 35 хоспитализации, или 9,7% от пациентите на ДОАК), OR 4,1, 95% CI 2,7-6,23, $p < 0,001$.

Находките от образните изследвания са показани в табл. 3. Тромб е установен при 43 от 702 хоспитализации (6,1%), или при 36 от 582 пациенти (6,2%). Само ТЕЕ е извършена при 558 хоспитализации и чрез нея е установен ЛП тромб в 32 случая (5,73%). Само МДКТ е осъществена при 113 хоспитализации и тромб чрез нея е констатиран в 8 случая (7,08%). В други 30 хоспитализации са направени ТЕЕ и МДКТ – при това посредством МДКТ (но не и чрез ТЕЕ) е установен тромб при 3 случая. Морфологичният тип на ЛП ухо е дефиниран при 86 пациенти и също е показан в табл. 3. За анализ на връзката между морфологичния тип на ЛП ухо и анамнезата за стар инсулт/ТИА и/или наличие на ЛП тромб, поради малкия брой пациенти с дефиниран морфологичен тип пациентите са разделени на две групи – морфологичен тип „пилешко крило“ (с най-нисък емболичен риск) и „други“ (с по-висок емболичен риск) [7, 8]. В първата група попадат 53-ма пациенти (61,6%), а във втората – 33-ма (38,4%). Не е установена сигнификантна връзка между морфологичния тип и анамнезата за стар инсулт/ТИА, OR 7,6, 95% CI 0,406-142, $p = 0,151$, нито между морфологичния тип и наличието на ЛП тромб при образно изследване, OR 1,04, 95% CI 0,232-4,68, $p = 1,0$. Установи се обаче асоциация между непристъпен характер на аритмията и откриването на ЛП тромб, OR 0,369, 95% CI 0,159-0,857, $p = 0,02$.

(1.88-2.97). Subtherapeutic INR was found much more often (in 105 hospitalizations or 30.7% of VKA patients) than too low dose of DOAC (in 35 hospitalizations or 9.7% of DOAC patients), OR 4.1, 95% CI 2.7-6.23, $p < 0.001$.

The findings from the imaging studies are shown in table 3. A thrombus was found in 43 of 702 hospitalizations (6.1%) or in 36 of 582 patients (6.2%). TOE alone was performed in 558 hospitalizations and detected LA thrombus in 32 cases (5.73%). MDCT alone was performed in 113 hospitalizations and detected LA thrombus in eight cases (7.08%). In another 30 hospitalizations, both TOE and MDCT were performed and MDCT (but not TOE) detected a thrombus in three cases. The morphology of the LA appendage was defined in 86 patients and is also shown in Table 3. For the analysis of an association between the morphological type of LA appendage and the history of previous stroke/TIA and/or the presence of LA thrombus we divided the patients into two groups because of the small number of patients with defined morphology – morphological type „chicken wing“ (with the lowest embolic risk) and „other“ (with higher embolic risk) [7, 8]. The first group included 53 patients (61.6%), and the second – 33 patients (38.4%). We did not detect a significant association between the morphological type and the history of previous stroke/TIA, OR 7.6, 95% CI 0.406-142, $p = 0.151$, nor between the morphological type and the presence of LA thrombus on imaging, OR 1.04, 95% CI 0.232-4.68, $p = 1.0$. However, we found an association between non-paroxysmal type of the arrhythmia and the detection of LA thrombus, OR 0.369, 95% CI 0.159-0.857, $p = 0.02$.

Таблица 3. Образни изследвания / Table 3. Imaging studies

	Аценокумарол / Асеносуварол	ДОАК / DOAC	p
Само ТЕЕ / TOE only, n	305	253	
– Фракция на изтласкване на ЛК / LV ejection fraction	55 (50-61)	60 (54-64)	< 0,001
– Умерена/тежка митрална стеноза / Moderate/severe mitral stenosis, n	8	0	0,009
– Митрална регургитация > II ст. / Mitral regurgitation > II dgr., n	57	30	0,034
– Спонтанен ехоконтраст > I ст. / Spontaneous echocontrast > I dgr., n	41	24	0,185
– Тромб в ЛП / LA thrombus, n	20	12	0,369
Само МДКТ / MDCT only, n	30	83	
– Тромб в ЛП / LA thrombus, n	2	6	0,918
ТЕЕ и МДКТ / TOE and MDCT, n	7	23	
– Тромб в ЛП / LA thrombus, n	0	3	0,314
Морфологичен тип на ЛП ухо при МДКТ / Morphological type of the LA appendage on MDCT (n, %)	86		
– Пилешко крило / Chicken wing	53 (61,6)		
– Ветропоказател / Windsock	22 (25,6)		
– Кактус / Cactus	4 (4,7)		
– Карфиол / Cauliflower	7 (8,1)		

ДОАК – директен орален антикоагулант; ТЕЕ – трансезофагеална ехокардиография; МДКТ – контрастно-усилена мултидетекторна компютърна томография на сърце; ЛП – ляво предсърдие; ЛК – лява камера

DOAC – direct oral anticoagulant; TOE – transoesophageal echocardiography; MDCT – multidetector computed tomography; LA – left atrium; LV – left ventricle

По време на престоя в болницата при 193 хоспитализации (27,5%) не е предприета интервенция за възстановяване на синусовия ритъм; в 172 хоспитализации (24,5%) е извършена трансторакална електрокардиоверсия (ТТЕКВ); в 147 хоспитализации (21%) – радиочестотна аблация на кавотрикуспидалния истмус (със/без ТТЕКВ); в 175 хоспитализации (24,9%) – електрическа изолация на белодробните вени (със/без аблация на кавотрикуспидалния истмус или ТТЕКВ); в 14 хоспитализации (2%) е настъпила спонтанна или медикаментозна конверсия на ритъма.

При дехоспитализацията в 323 случая (46,6%) е бил предписан ВКА; в 346 случая (49,9%) – ДОАК; в 6 случая (0,9%) е използван нискомолекулен или нефракциониран хепарин (при пациенти, преведени в хирургични звена за последващо лечение); в 18 (2,6%) случая лечението с ОАК не е продължено. При изписаните на ДОАК пациенти дозата е била твърде ниска спрямо eGFR в 20 случая (5,7%) – сигнификантно намаление с 4% спрямо случаите с твърде ниска доза при постъпването, $p < 0,003$. При изписването ОАК е бил комбиниран с един антиагрегант в 34 случая (4,9%), и с два антиагреганта в 9 случая (1,3%).

Клинично проследяване е осъществено при 522-ма пациенти след 632 дехоспитализации (90%). Продължителността му е с еднаква медиана както при пациенти на ВКА, така и при пациенти на ДОАК – 30 дни (IQR 30-30 дни; минимум 5 – максимум 2534 дни). Нов инсулт/ТИА/системен емболизъм при проследяването е регистриран при 7 пациенти (1,34%) – при един пациент без ОАК, при четирима пациенти на ВКА, и при двама пациенти на ДОАК (единият е бил на ниска доза, несъобразена с eGFR). Нито един от тези пациенти не е имал ЛП тромбоза, OR 1,18, 95% CI 0,06-21,1, $p = 0,533$.

ОБСЪЖДАНЕ

Основната находка в настоящото проучване е липсата на значима разлика между честотата на ЛП тромбоза на фона на ВКА и на ДОАК. Честотата на ЛП тромбоза на фона на непрекъснатата антикоагулация в анализиранията популация пациенти е съпоставима с данните в литературата. Установихме ЛП тромбоза при 6,1% от хоспитализациите и 6,2% от пациентите. Проучвания на фона на различни антикоагуланти (само ВКА, само ДОАК, както и ВКА и ДОАК) установяват честотата на ЛП тромбоза между 0,3 и 7,7% [3-6]. Минималната честота от 0,3% е наблюдавана при пациенти, селектирани за аблация, със среден CHADS сбор 1.1 ± 1.0 и с по-ниска честота на персистираща аритмия [3]. Резултатите ни са в унисон със скоро-

No intervention was undertaken to restore sinus rhythm during 193 hospitalizations (27.5%); transthoracic electrical cardioversion (TTECV) was performed in 172 hospitalizations (24.5%); radiofrequency ablation of the cavotricuspid isthmus (with/without TTECV) was done in 147 hospitalizations (21%); isolation of the pulmonary veins (with/without ablation of the cavotricuspid isthmus or TTECV) was done in 175 hospitalizations (24.9%); spontaneous or pharmacological rhythm conversion occurred in 14 hospitalizations (2%).

At discharge VKA was prescribed in 323 cases (46.6%); DOAC was prescribed in 346 cases (49.9%); low molecular weight or unfractionated heparin was used in 6 cases (0.9%) (patients transferred to surgical departments for subsequent treatment); OAC treatment was discontinued in 18 (2.6%) cases. In patients prescribed DOAC, the dose at discharge was too low relative to the eGFR in 20 cases (5.7%) – a significant reduction of 4% compared to cases with too low a dose at admission, $p < 0.003$. At discharge, OAC was combined with one antiplatelet agent in 34 cases (4.9%), and with two antiplatelets in nine cases (1.3%).

Clinical follow-up was performed in 522 patients after 632 discharges (90%). The median duration of follow-up was similar in both VKA and DOAC patients – 30 days (IQR 30-30 days; minimum 5 – maximum 2534 days). New stroke/TIA/SE at follow-up was reported in seven patients (1.34%) – in one patient without OAC, in four patients on VKA, and in two patients on DOAC (one was on a low dose inconsistent with the eGFR). None of these patients had LA thrombosis, OR 1.18, 95% CI 0.06-21.1, $p = 0.533$.

DISCUSSION

The main finding of this study is the lack of significant difference between the incidence of LA thrombosis in patients treated either with VKA or DOAC. The incidence of LA thrombosis with continuous anticoagulation in the analyzed population is comparable to the published data. We found LA thrombosis in 6.1% of hospitalizations and in 6.2% of patients. Previous studies with various anticoagulants (only VKA, only DOAC, as well as VKA and DOAC) reported an incidence of LA thrombosis between 0.3% and 7.7% [3-6]. A minimum incidence of 0.3% was observed in patients selected for ablation with a mean CHADS score of 1.1 ± 1.0 and a lower incidence of persistent ar-

шен метаанализ, обхващащ над 14 000 пациенти, при които се установява честота на ЛП тромбоза 2,73%, без сигнификантна разлика между пациентите, приемащи ВКА или ДОАК [9]. По-високият CHA2DS2VASc сбор в проучвания се асоциира значимо с честотата на ЛП тромбоза или показва тенденция към сигнификантност. Други параметри, които показват сигнификантност в някои проучвания са наличието на сърдечна недостатъчност, умерена или високостепенна ЛП дилатация, както и персистиращото ПМ [5, 6].

В проспективно проучване с 48 пациенти в България след 3 седмици лечение с ДОАК честотата на ЛП тромбоза е неочаквано по-висока – 14,5%. Авторите заключават, че този срок за прием на антикоагулант вероятно е недостатъчен, като данните подсказват нуждата от рутинно провеждане на ТЕЕ преди кардиоверзио [10].

Сред проучените от нас пациенти при проследяване с медиана 30 дни се установява ниска честота на мозъчен инсулт/ТИА/СЕ на фона на трайна антикоагулантна терапия – едва 1,34%. За сравнение, според многоцентрово проучване, обхващащо 1218 пациенти в България, приемащи ВКА, всеки пети пациент е бил с преживян мозъчен инсулт – 19-21%, според типа предсърдно мъждене [11].

В представените от нас резултати не се установи зависимост между предходен мозъчен инсулт/ТИА и наличието на ЛП тромбоза. Също така не се откри връзка между наличието на ЛП тромбоза и мозъчен инсулт/ТИА/СЕ при проследяване на фона на антикоагулант. Тези резултати са в противовес на резултатите от проспективно проучване на 184 пациенти (28 с ЛП тромбоза), проследени за 12 месеца, при които наличието на ЛП тромбоза се асоциира със сигнификантно по-висока честота на мозъчен инсулт: 7,1 срещу 4,4%, $p = 0,001$ [12]. Възможните обяснения за това са няколко. На първо място, следва да се спомене различният тромбоемболичен риск в проучванията: при цитираното проучване средният CHA2DS2VASc сбор е 3,44, което предполага по-голям брой тромбоемболични събития. Трябва да се вземе предвид и ретроспективният характер на проведения от нас анализ, който не гарантира достатъчно дълго проследяване на всички пациенти, а това би могло да доведе до по-ниска честота на регистрираните събития.

По-стари проучвания също установяват повишен риск от мозъчен инсулт при наличие на ЛП тромбоза. Изследователите от проучването SPAF III, установяват по-висок релативен риск от тромбоемболизъм при наличието на ЛП тромбоза (RR 2,5, $p = 0,04$), или спонтанен ехоконтраст (RR 3,7, $p < 0,001$) [13]. Важно е да се има предвид, че въпросното проучване не е проведено на фона на опти-

rhythmia [3]. These results are in agreement with a recent meta-analysis encompassing more than 14,000 patients, in which the incidence of LA thrombosis was 2.73%, with no significant difference between patients receiving VKA or DOAC [9]. The association of higher CHA2DS2VASc score and the incidence of LA thrombosis in previous studies was significant or showed a tendency to significance. Other parameters that show significance in some studies are the presence of heart failure, moderate or severe LA dilatation, as well as persistent AF [5, 6].

In a prospective Bulgarian study of 48 patients followed-up after 3 weeks on DOAC treatment, the reported incidence of LA thrombus was unexpectedly higher – 14.5%. The authors concluded that 3 weeks is probably not enough time to take an anticoagulant, and the data suggested the need for routine TOE before cardioversion [10].

A median follow-up of 30 days revealed a low incidence of stroke/TIA/SE in our patients on long-term anticoagulant therapy – only 1.34%. For comparison, according to a multicenter Bulgarian study of 1218 patients receiving VKA, every fifth patient had a stroke – 19-21%, according to the AF type [11].

Our results did not show an association between previous stroke/TIA and the presence of LA thrombus. Also, no association was found between the presence of LA thrombus and stroke/TIA/SE during follow-up while on OAC treatment. These results contradict the results of a prospective study of 184 patients (28 with LA thrombus) followed for 12 months, in whom the presence of LA thrombus was associated with a significantly higher incidence of stroke: 7.1% vs. 4.4%, $p = 0.001$ [12]. There are several possible explanations for this. First of all, the dissimilar thromboembolic risk in the studies should be mentioned: in the cited study, the mean CHA2DS2VASc score was 3.44, which suggests a higher number of thromboembolic events. One must also take into account the retrospective nature of our analysis, which does not guarantee a long enough follow-up of all patients. This could lead to a lower frequency of recorded events.

Older studies also found an increased risk of stroke in the presence of LA thrombus. SPAF III investigators found a higher relative risk of thromboembolism in the presence of LA thrombus (RR 2.5, $p=0.04$), or spontaneous echocontrast (RR 3.7, $p < 0.001$) [13]. It is important to note that the study in question was not conducted on optimal long-term anticoagulation, but compared the use of warfarin with INR 1.2-1.5 and aspirin

мална продължителна антикоагулация, а сравнява приложението на варфарин с INR 1,2-1,5 и аспирин срещу приложение на варфарин с прицелен INR 2,0-3,0. Като контрапункт може да споменем проучването ACUTE, включващо 1222 пациенти и сравняващо антикоагулантна терапия за 3 седмици с провеждане на рутинна ТЕЕ преди кардиоверзио [14]. Проучването не установява разлика в честотата на събития между двете стратегии – 0,5% с ТЕЕ срещу 0,8% ($p = 0,50$), въпреки наличието на ЛП тромби в групата с образно изследване при 13,8% [14]. Медицинската логика не би могла да изключи наличие на ЛП тромбоза и в групата без проведена ТЕЕ, но на фона на 3 седмична антикоагулация. Впоследствие резултатите от ACUTE се потвърждават и в Ludwigshafen Observational Cardioversion Study [4].

Важно е да споменем, че нито един антикоагулант не предотвратява настъпването на тромбоемболични събития в 100% от случаите, дори когато изходно не се открива ЛП тромбоза. Според анализ на данните от шведския болничен регистър, обхващащ над 180 000 пациенти с ПМ, антикоагулацията намалява риска от мозъчен инсулт или системен емболизъм с повече от две трети, независимо от изходния риск. В този анализ рискът от мозъчен инсулт на годишна база варира според стойностите на CHA₂DS₂-VASc сбора от почти 0% до 12% при пациенти без антикоагулант и до 7% при пациенти, приемащи варфарин [15]. Горепосочените данни може да се обобщят в заключението, че трайната антикоагулантна терапия води до редуция на тромбоемболичния риск, независимо от изходното му ниво, включително при наличие на евентуална ЛП тромбоза. Посочените проучвания при пациенти с кардиоверзио са залегнали в препоръките, които допускат провеждане на регуларизация след 3 седмична ефективна антикоагулация, без провеждане на образно изследване [2]. Въпреки това нашият вътреболничен протокол включва провеждане на ТЕЕ преди ТТЕКВ, както и на МДКТ преди изолация на белодробни вени, която осигурява информация и за вариациите в белодробните вени. Понастоящем, трансезофагеалната ехокардиография се приема за златен стандарт за детекция на ЛП тромбоза, но според скорошен мета-анализ МДКТ е със сензитивност и специфичност съответно 0.99 и 0.94 [16].

В анализираниите от нас данни непароксизмалното ПМ е свързано със сигнификантно по-висока честота на ЛП тромбоза. Подразделянето на персистиращото ПМ на групи с продължителност под и над 30 дни имаше за цел да определи връзка между продължителността на аритмията и наличие на ЛП тромбоза или последващи инциденти. Понастоящем литературните данни за асоциация на „товара“ на ПМ и риска от мозъчен инсулт са

versus warfarin with a target INR of 2.0-3.0. As a counterpoint, we can mention the ACUTE study, which included 1222 patients and compared anticoagulant therapy for 3 weeks with routine TOE before cardioversion [14]. The study did not find a difference in the rate of events between the two strategies – 0.5% with TOE versus 0.8% ($p=0.50$), despite the presence of LA thrombi in 13.8% of the imaging group [14]. Medical reasoning could not rule out the presence of LA thrombosis in the group without TOE after 3 weeks of anticoagulation. ACUTE results were subsequently confirmed in the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study [4].

It is important to mention that no anticoagulant drug prevents the occurrence of thromboembolic events in 100% of cases, even when LA thrombus is not detected at baseline. According to an analysis of data from the Swedish Hospital Register, which covers more than 180,000 patients with AF, anticoagulation reduces the risk of stroke or systemic embolism by more than two-thirds, regardless of the baseline risk. In this analysis, the annual risk of stroke varied depending on the CHA₂DS₂-VASc score from almost 0% to 12% in patients without OAC and up to 7% in patients taking warfarin [15]. The above data can be summarized to conclude that long-term anticoagulant therapy reduces the thromboembolic risk, regardless of its baseline level, including in the presence of possible LA thrombus. These studies in patients with cardioversion are the basis for the recommendations that allow AF conversion to sinus rhythm after 3 weeks of effective anticoagulation without imaging [2]. However, our in-hospital protocol includes performing TOE before TTECV, as well as MDCT before pulmonary vein isolation, which provides additional information on the pulmonary vein variations. Currently, transesophageal echocardiography is considered the gold standard for the detection of LA thrombosis, but according to a recent meta-analysis, MDCT has a sensitivity and specificity of 0.99 and 0.94, respectively [16].

In our analysis non-paroxysmal AF is associated with a significantly higher incidence of LA thrombosis. The subdivision of persistent AF into groups of less and more than 30 days was intended to determine the relationship between the duration of the arrhythmia and the presence of LA thrombosis or subsequent incidents. Currently, the available data on the association of AF burden and the risk of stroke are inconsistent. Post-hoc analyzes of the ARISTOTLE, ENGAGE-AF,

нееднозначни. Post-hoc анализи на проучванията ARISTOTLE, ENGAGE-AF и ROCKET-AF, както и данни от SPORTIF III, SPORTIF V и AMADEUS установяват по-нисък риск от мозъчен инсулт при пароксизмално спрямо непароксизмално ПМ [17-20]. В големи регистри за ПМ като EORP-AF и J-RHYTHM при непароксизмалното ПМ се наблюдава повишен брой смъртни случаи, но при мултивариантен Cox анализ то не е независим предиктор за смъртност [21, 22]. Данните от проучвания с имплантирани електронни устройства показват темпорална дисоциация между настъпването на мозъчен инсулт и пристъпите на субклинично ПМ. В ASSERT при 4 от 26 пациенти е регистрирано ПМ в месеца, предхождащ инсулта, а в TRENDS при 11 от 40 случая [23, 24]. Въпреки посоченото дотук, друг анализ на почти 10 000 пациенти с електронни устройства и case-crossover дизайн установява транзиторно увеличение на риска от инсулт при пристъпно ПМ. При проучването са регистрирани значително по-голям брой мозъчни инсулти – 187. Рискът нараства най-изразено в първите 5 дни след регистрация на аритмията, като след 30 ден отношението на шансовете се доближава до 1,0 [25]. Тези противоречиви данни са причина понастоящем нуждата от антикоагулация да се преценява според индивидуалния рисков профил на пациентите, а не според продължителността на предсърдната аритмия [2].

При наличие на коронарна болест на сърцето, според европейските препоръки антиромбоцитни медикаменти се прилагат само в конкретни случаи, например след интервенция, а в останалите случаи се прилага антикоагулант [2]. Поради това не всички пациенти с коронарна болест в представения анализ са получили антиагрегант при дехоспитализацията.

Трябва да се подчертае, че не съществуват данни при какъв процент от случаите на мозъчен инсулт при пациенти с ПМ се касае за тромбоемболична генеза. Публикации още от 1990 г. разглеждат ПМ като рисков маркер за сърдечно-съдови заболявания и в частност мозъчен инсулт [26]. Авторите изтъкват, че наличието на ПМ е асоциирано с двойно по-висока честота на каротидни стенози и подчертават нарастващото количество данни, че атеросклеротичните плаки в асцендентната аорта са важен източник на емболизъм [26].

При нашите пациенти значително по-често се наблюдава субтерапевтичен INR при хоспитализацията (30,7% от приемащите ВКА), отколкото несъобразено ниска доза ДОАК (9,7%). При дехоспитализацията пациентите с немотивирано ниска доза ДОАК са едва 5,7%, което доказва лесното дозиране при тези антикоагуланти. В коментирания по-горе проучване на български пациенти средният брой изследвания на INR е 6 пъти годишно и едва при 7%

and ROCKET-AF studies, as well as data from SPORTIF III, SPORTIF V, and AMADEUS, found a lower risk of stroke in paroxysmal versus non-paroxysmal AF [17-20]. In large AF registries such as EORP-AF and J-RHYTHM, an increased number of deaths has been observed in non-paroxysmal AF, but in a multivariate Cox analysis, it was not an independent predictor of mortality [21, 22]. Data from studies with cardiac implanted electronic devices showed a temporal dissociation between the onset of stroke and the timing of subclinical AF. In ASSERT AF was registered in the month preceding the stroke in 4 of 26 patients, and in TRENDS – in 11 of 40 cases [23, 24]. Nevertheless, another analysis of nearly 10,000 patients with implanted electronic devices and case-crossover design found a transient increase of the stroke risk in paroxysmal AF. The study registered a significantly higher number of strokes – 187. The risk increased most markedly in the first 5 days after registration of the arrhythmia, while the odds ratio approached 1.0 after 30 days [25]. These conflicting data are the reason the need for anticoagulation to be currently assessed with respect to the individual risk profile of patients and not according to the duration of atrial arrhythmia [2].

According to the European guidelines, in the presence of coronary artery disease, antiplatelet drugs are prescribed only in specific cases, for example after intervention, and in others an anticoagulant only is recommended [2]. Therefore, not all patients with coronary artery disease in our analysis received antiplatelet therapy at discharge.

It should be emphasized that there are no data on the proportion of thromboembolic origin of stroke in AF patients. Publications since 1990 have considered AF as a risk marker for cardiovascular diseases and in particular stroke [26]. The authors point out that the presence of AF was associated with a twice as high incidence of carotid stenosis and emphasize the growing body of evidence that atherosclerotic plaques in the ascending aorta are an important source of embolism [26].

In our patients, subtherapeutic INR was significantly more common at admission (30.7% of VKA recipients) than too low a dose of DOAC relative to the renal function (9.7%). At discharge, patients with too low dose of DOAC accounted for only 5.7%, proving the ease of dosing of these anticoagulants. In the above-mentioned study of Bulgarian patients, the average number of INR tests was 6 times a year and

от пациентите не се е наложила промяна в дозата на приемания ВКА [11]. Представените данни при пациенти, приемащи ВКА, следва да се разглеждат в контекста на препоръчвано време в терапевтичен прозорец над 70%, което се асоциира с по-нисък риск от тромбоемболични събития [27].

Ограничения на проучването

Проучването е едноцентрово и ретроспективно, което неизбежно рефлектира в непълнота на данните и възможно отклонение при подбора на пациентите. Също както беше споменато и по-горе, ретроспективните данни не позволяват унифицирано и всеобхватно проследяване за честотата на търсените събития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проучената група пациенти честотата на ЛП тромбоза е 6,2% и е сравнима с данните от литературата. Не се наблюдава сигнификантна асоциация с прием на ВКА или ДОАК, което е съпоставимо с предходни публикации. Честотата на мозъчен инсулт/ТИА/СЕ е ниска при краткосрочно проследяване на фона на непрекъсната орална антикоагулация, като липсва връзка между наличната ЛП тромбоза и последващ тромбоемболичен инцидент. Открива се асоциация между непристъпен характер на аритмията и наличието на ЛП тромбоза.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография / References

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Alqarawi W, Birnie DH, Spence S, et al. Prevalence of left atrial appendage thrombus detected by transoesophageal echocardiography before catheter ablation of atrial fibrillation in patients anticoagulated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Europace*. 2019;21(1):48–53. doi:10.1093/europace/euy129
4. Seidl K, Rameken M, Drögemüller A. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transoesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final Results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(9):1436–42. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01785-0
5. Frenkel D, D'Amato SA, Al-Kazaz M, et al. Prevalence of left atrial thrombus detection by transoesophageal echocardiography: a comparison of continuous non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):295-303. doi: 10.1016/j.jacep.2016.01.004.

only 7% of patients did not need to change the dose of VKA [11]. The data presented in patients receiving VKA should be considered in the context of the time in therapeutic range of at least 70%, which is associated with a lower risk of thromboembolic events [27].

Limitations of the study

The study is single-center and retrospective, which inevitably leads to incomplete data collection and possible bias in patient selection. As mentioned above, retrospective data do not allow uniform and comprehensive tracking of the frequency of events sought.

CONCLUSION

In the studied group of patients, the incidence of LA thrombosis was 6.2% and is comparable with the data from the literature. There was no significant association of LA thrombus with VKA or DOAC intake, which is comparable to previous publications. The incidence of stroke/TIA/SE was low in the short-term follow-up while on continuous oral anticoagulation, with no relation between existing LA thrombus and subsequent thromboembolic events. An association was found between non-paroxysmal type of the arrhythmia and the presence of LA thrombosis.

No conflict of interest was declared

6. Wu ML, Gabriels J, Khan M, et al. Left atrial thrombus and dense spontaneous echocardiographic contrast in patients on continuous direct oral anticoagulant therapy undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Heart Rhythm*. 2018;15(4):496-502. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.005.
7. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531–8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.032
8. Lupercio F, Ruiz JC, Briceno DF, et al. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2016;13(7):1402–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.042
9. Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(23):2875-2886. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.036.
10. Naydenov S, Runev N, Manov E. Are three weeks of oral anticoagulation sufficient for safe cardioversion in atrial fibrillation? *M edicina*. 2021;57(6):554. doi: 10.3390/medicina57060554
11. Postadzhiyan A, Kofinov R, Dimitrov S. Challenges in the therapeutic approach in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonists. *Bulgarian Cardiology*. 2014;20(3):25-34.
12. Durmaz E, Karpuz MH, Bilgehan K, et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy:

3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(6):1097-1103. doi: 10.1007/s10554-020-01811-x

13. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1622-6. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00146-6.

14. Klein LA, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20. doi: 10.1056/NEJM200105103441901

15. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125(19):2298-307. doi: 10.1161/circulationaha.111.055079

16. Vira T, Pechlivanoglou P, Connelly K, et al. Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging vs. transoesophageal echocardiography for diagnosing left atrial appendage thrombi. *Europace*. 2019, 21(1):e1–e10. doi:10.1093/europace/euy142

17. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36(5):288–296. doi: 10.1093/eurheartj/ehu359.

18. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(1):e004267. doi: 10.1161/circep.116.004267

19. Lip GY, Frison L, Grind M. Stroke event rates in anticoagulated patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2008;264(1):50–61. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01909.

20. Senoo K, Lip GY, Lane DA, et al. Residual risk of stroke and death in anticoagulated patients according to the type of

atrial fibrillation: AMADEUS Trial. *Stroke*. 2015;46(9):2523–2528. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009487

21. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. “Real-world” management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) general pilot registry. *Europace*. 2016;18(5):648–657. doi:10.1093/europace/euv390

22. Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. Thromboembolic events in paroxysmal vs. permanent non-valvular atrial fibrillation: subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2014;78(10): 2388–2393. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0507

23. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(5):474–480. doi: 10.1161/circep.109.849638

24. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094–2099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825

25. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, et al. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(5):1040–1047. doi: 10.1161/CIRCEP.114.003057

26. Chesebro JH, Fuster V, Halperin JL, et al. Atrial fibrillation – risk marker of stroke. *N Engl J Med*. 1990; 323(22):1556-1558. doi: 10.1056/NEJM199011293232209.

27. Wan YC, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84-91. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185.