

Savremeni aspekti u dijagnostici i lečenju atrijalne fibrilacije: epidemiologija, patofiziologija atrijalne fibrilacije i prevencija tromboembolijskih komplikacija

Tatjana S. Potpara¹, Marija M. Polovina¹, Miodrag Č. Ostojić^{1,2}

¹Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Atrijalna fibrilacija (AF) je najprevalentnija dugotrajna srčana aritmija kod odraslih osoba i smatra se da ovu aritmiju trenutno ima >1% opšte populacije. Atrijalna fibrilacija je uzročnik značajnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, pre svega zbog povećanog rizika od ishemijskog moždanog udara ali i zbog toga što AF može da pogorša postojeću ili da precipitira novu srčanu insuficijenciju. Pored toga, AF značajno utiče na toleranciju fizičke aktivnosti i na kvalitet života uopšte, a jednu trećinu svih hospitalizacija zbog srčanih aritmija čine prijemi u bolnicu zbog AF. Rizik od pojave centralnih i sistemskih tromboembolija je kod obolelih od AF u proseku petostruko veći u odnosu na osobe u SR i zbog toga je prevencija tromboembolizma kod bolesnika sa AF obavezna. Tokom poslednjih nekoliko godina došlo je do suštinske promene u pristupu primarnoj prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF. U ovom preglednom članku sažete su osnove patofiziologije i etiopatogeneze AF, terapijski ciljevi i savremeni principi, kao i perspektive u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF.

Ključne reči Atrijalna fibrilacija, tromboembolijske komplikacije

Atrijalna fibrilacija (AF) je najprevalentnija dugotrajna srčana aritmija kod odraslih osoba i smatra se da ovu aritmiju trenutno ima >1% opšte populacije.

Učestalost AF zavisi od životnog doba i kreće se od <1% u populaciji mlađih od 60 godina do približno 10% kod osoba starijih od 80 godina.¹

Rizik od pojave AF posle 40-te godine života iznosi 1:4 za osobe oba pola, ali je incidenca AF veća kod muškaraca u svim starosnim grupama. Muškarci imaju 1,5 puta veću incidencu AF u odnosu na žene, bez obzira na ostale faktore rizika.²

Atrijalna fibrilacija je uzročnik značajnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, pre svega zbog povećanog rizika od ishemijskog moždanog udara ali i zbog toga što AF može da pogorša postojeću ili da precipitira novu srčanu insuficijenciju.³⁻⁶ Pored toga, AF značajno utiče na toleranciju fizičke aktivnosti i na kvalitet života uopšte, a jednu trećinu svih hospitalizacija zbog srčanih aritmija čine prijemi u bolnicu zbog AF.⁷⁻⁸

Tradicionalni faktori rizika za pojavu AF obuhvataju starenje, arterijsku hipertenziju, strukturna srčana oboljenja, srčanu insuficijenciju, dijabetes melitus i hipertireozu (reumatske valvularne srčane mane, a posebno

reumatska stenoza mitralne valvule u prošlosti su bile vodeći faktor rizika za AF).³

Subpopulacija bolesnika sa AF, mlađih od 60 godina, bez pridruženog strukturnog srčanog ili drugog oboljenja (uključujući i arterijsku hipertenziju) često se smatra grupom koja ima vrlo mali rizik od pojave komplikacija AF i veoma dobru dugoročnu prognozu, a takva aritmija se u literaturi naziva „lone” AF.⁹⁻¹⁶ Stvarna prevalenca „lone” AF nije poznata, a u literaturi se nalazi široki raspon učestalosti, od 1,6% čak do 30%, zavisno od životnog doba i kriterijuma korišćenih u izboru bolesnika.^{10-12,14} Sve je više dokaza da kod bolesnika sa prividno „lone” aritmijom postoje genski polimorfizmi i/ili diskretne ultrastrukturne promene u atrijalnom miokardu, što stvara tzv „profibrilatornu dijatezu”.¹⁷ Neki od ovih bolesnika zapravo imaju značajno povišen rizik od komplikacija AF.

Terapijski pristup bolesnicima sa AF je poslednjih godina pretrpeo nekoliko suštinskih promena, pre svega u shvatanju terapijskih prioriteta, a zatim i u definisanju terapijskih ciljeva. U ovom preglednom članku sažete su osnove patofiziologije i etiopatogeneze AF, terapijski ciljevi i savremeni principi prevencije tromboembolijskih komplikacija AF.

Patofiziologija i etiopatogeneza AF

Osnovne elektrofiziološke karakteristike AF obuhvataju skraćanje atrijalnog efektivnog refrakternog perioda (ERP), smanjenu prilagodljivost dužine ERP na promene srčane frekvencije i usporeno provođenje električnih impulsa.¹⁸

Za pojavu AF najčešće je potreban „okidač“ (trigger), kao i odgovarajući atrijalni supstrat za ponavljano kružno kretanje električnih impulsa (reentry). Različiti „okidači“, uključujući atrijalne ekstrasistole iz ektopičnih fokusa u plućnim venama, ušća šuplje vene itd., druge supraventrikularne tahikardije i bradikardiju, mogu da pokrenu *reentry* u funkcionalno i strukturno izmenjenom atrijalnom miokardu.¹⁸

Stepen oštećenja atrijalnog miokarda u velikoj meri zavisi od pridruženog srčanog oboljenja i životnog doba. Međutim, i sama AF pokreće kompleksne procese električnog, kontraktilnog i strukturnog remodelovanja atrijalnog miokarda što dodatno olakšava održavanje i progresiju aritmije (to jest, „AF održava AF“).^{19,20}

Električno, a u velikoj meri i kontraktilno remodelovanje počinju brzo, unutar nekoliko sati ili dana, dok je za strukturno remodelovanje potrebno da AF perzistira nedeljama ili mesecima. Električno i kontraktilno remodelovanje su najčešće reverzibilni, dok je strukturno remodelovanje uglavnom trajnog karaktera.²⁰

Rano prekidanje AF, odnosno uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma (SR), trebalo bi, bar teorijski, da spreči dalju progresiju AF. Nažalost, brojni dokazi potvrđuju da „SR ne održava SR“, odnosno da rizik od ponovne AF ostaje povišen i kada su se promene uzrokovane električnim remodelovanjem povukle u potpunosti. Međutim, trajna strukturna oštećenja atrijalnog miokarda, nekada evidentna tek na ćelijskom nivou, pogoduju ponovnom pokretanju, kao i progresiji AF.²¹

Izolovane strukturne promene atrijalnog miokarda, koje odgovaraju miokarditisu, dokumentovane su i kod bolesnika sa AF bez pridruženog srčanog oboljenja. Kasnije je, u većem broju kliničkih studija, dokumentovana povezanost AF i markera inflamacije, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i interleukine i sada se smatra da inflamacija ima značajnu ulogu u pokretanju i održavanju AF, kao i u formiranju protrombogenog stanja povezanog sa AF.²² Do sada je dokazana povezanost biomarkera inflamacije i povećanog rizika od novonastale AF, rekurentne AF, ukupnog opterećenja aritmijom i verovatnoće da kardioverzija bude uspešna.²³ Međutim, još uvek nije jasno da li AF pokreće inflamatornu reakciju ili već postojeća inflamacija uzrokuje AF, a moguće je i da su oba mehanizma zastupljena. Postoje i drugi biomarkeri koji mogu biti od značaja za procenu rizika od AF, kao što su BNP (brain natriuretic peptide), apelin i drugi.^{24,25} Pored toga, postoji i značajna povezanost varijacija u tonusu autonomnog nervnog sistema i AF. Stimulacija simpatikusa često uzrokuje pojavu AF kod osoba sa strukturnim srčanim oboljenjima, dok bolesnici sa „lone“ AF češće imaju paroksizmalnu AF u okolnostima kada je povišen tonus parasimpatikusa.²⁶

Na ultracelularnom nivou, najvažnije elektrofiziološke promene vezane za AF obuhvataju skraćanje akcionog potencijala (AP), sniženje platoa AP i smanjenu prilagodljivost trajanja AP na promene u učestalosti depolarizacije ćelijske membrane. Sve ove promene nastaju usled poremećaja u funkciji natrijumskih, kalijumskih i kalcijumskih jonskih kanala. Međutim, smatra se da disfunkcija jonskih kanala nije primarni uzrok AF, već samo manifestacija reakcije ćelije na različite stresove kao što je, na primer, poremećaj oksidativnog statusa.¹⁸ Pored toga, kod bolesnika sa AF dokumentovani su poremećaji u broju i rasporedu koneksina – proteinskih subjedinica ćelijskih spojnica (gap junctions) koji su veoma značajni za međućelijsku komunikaciju, što dovodi do usporenog, diskontinuiranog provođenja električnih impulsa.²⁷

Strukturno srčano oboljenje može da uzrokuje degeneraciju kardiomiocita i fibrozu atrijalnog miokarda, dok sama AF indukuje dediferencijaciju srčanih mišićnih ćelija sa deplecijom kontraktilnog aparata i pojavom fetalnih formi aktina i miozina.^{18,28} Pored toga, kod bolesnika sa AF u međućelijskom matriksu postoji patološka akumulacija brojnih proteina, uključujući kolagen, metaloproteinaze i druge.²⁸

Iz kliničke prakse je poznato da bolesnici sa poredbe-nim stepenom rizika od AF nisu podjednako podložni stvarnoj pojavi ove aritmije. Danas postoji dovoljno dokaza da takozvana „aritmjska dijateza“ zavisi od uticaja većeg broja gena čije mutacije, pojedinačno ili u kombinaciji, dovode do funkcionalnih i strukturnih promena u miokardu pretkomora, što olakšava pokretanje i održavanje AF. Retke genske mutacije opisane u pojedinim porodicama najverovatnije nemaju značajnu ulogu u rasprostranjenosti AF (kod obolelih često postoji i sindrom produženog ili skraćenog QT intervala, Brugada sindrom ili nasledna dilatativna kardiomiopatija). Za pojavu AF mnogo su značajniji genski polimorfizmi koji su relativno česti u opštoj populaciji, a obuhvataju gene koji kodiraju sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), metabolizam kalcijuma, funkciju jonskih kanala i druge procese.¹⁷

Pored strukturnih srčanih oboljenja, dijabetesa i hipertireoze, učestalija pojava AF se povezuje i sa gojaznošću, opstruktivnom „sleep“ apneom, konzumiranjem alkohola, intenzivnim bavljenjem sportom (redovni, naporni treninzi), socioepidemiološkim karakteristikama (tip ličnosti, akutni životni stresovi), primenom različitih lekova (pozitivni inotropni lekovi, bronhodilatatori-agonisti beta receptora, antidepresivi, antipsihotici, anestetici itd.).^{29,30-35}

Savremeni terapijski ciljevi u lečenju AF

Dva osnovna terapijska cilja u lečenju AF su redukcija simptoma i prevencija komplikacija AF.

U cilju prevencije komplikacija AF primenjuju se antitrombotična terapija, kontrola komorske frekvencije i lečenje pridruženih srčanih oboljenja i/ili kardiovaskularnih faktora rizika.⁸ Kontrola srčanog ritma (uspostavljanje i održavanje SR) ne smanjuje tromboembolijski rizik povezan sa AF.⁸

Prevenција tromboembolijskih komplikacija AF

Rizik od pojave centralnih i sistemskih tromboembolija je kod obolelih od AF u proseku petostruko veći u odnosu na osobe u SR.⁴ Smatra se da bar 15% bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom istovremeno ima i AF, a cerebralni tromboembolizam je jedna od najtežih komplikacija AF jer, u odnosu na ostale uzroke moždanog udara, AF nosi dvostruko veći rizik da ishod ishemijskog moždanog udara bude fatalan, hospitalizacije su dužeg trajanja, a često zaostaje veći stepen trajnih neuroloških oštećenja.^{36,37}

Oralni antagonisti vitamina K (VKA) su trenutno jedini dostupni oralni antikoagulansi u kliničkoj praksi za prevenciju tromboembolizma povezanog sa AF. Ovi lekovi inhibiraju sintezu vitamin K-zavisnih faktora koagulacije u jetri, a superiorna efikasnost ovih lekova u odnosu na placebo, ali i na aspirin, ubedljivo je dokazana u randomizovanim kliničkim studijama još tokom 1990-ih godina.^{38,39} Oralni antagonisti vitamina K smanjuju ukupni tromboembolijski rizik kod obolelih od AF za približno 60%³⁸, a uloga aspirina u prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF je, u najmanju ruku, diskutabilna. Kod bolesnika sa AF aspirin smanjuje tromboembolijski rizik za približno 20%, a prema rezultatima JAST studije (Japan AF Stroke Trial), aspirin 150-200mg dnevno je čak lošiji nego placebo – primena aspirina u ovoj studiji nije smanjila učestalost tromboembolija, a bila je praćena nešto učestalijim hemoragijskim komplikacijama u odnosu na placebo.^{38,39} U suštini, ovakvi rezultati su sasvim očekivani, jer aspirin kao antiagregacioni agens deluje uglavnom na prevenciju arterijske tromboze (arterijski ili „beli“ trombi sadrže dosta trombocita, a najčešće nastaju u predelu aterosklerotičnog plaka), a znatno manje na tromboembolizam povezan sa AF. Tromboembolijske komplikacije AF uglavnom nastaju rasejavanjem tromba nastalih u aurikuli leve pretkomore (venski ili „crveni“ tromb koji sadrži dosta eritrocita i fibrina), a formiranje takvih tromba uspešno se predupređuje oralnim antikoagulantnim lekovima. Efekat aspirina na smanjenje tromboembolijskog rizika kod osoba sa AF najverovatnije se može u potpunosti pripisati prevenciji aterosklerotskih tromboembolija koje mogu nastati i nezavisno od AF.³⁸

Oralni antikoagulansi, međutim, imaju određene nepovoljne karakteristike koje značajno utiču na efekat lečenja i rizik od komplikacija; dejstvo VKA nastupa relativno sporo, dugo se metabolišu i stupaju u interakciju sa brojnim lekovima, hranom i alkoholom. Antikoagulantni efekat VKA kontroliše se putem INR-a (International Normalized Ratio-međunarodni normalizovani odnos vrednosti protrombinskog vremena), koji kod bolesnika sa AF treba da se kreće između 2 i 3. Uzak terapijski prozor je još jedna nepovoljna karakteristika VKA-povećanje INR-a preko 3 ne doprinosi značajno smanjenju tromboembolijskog rizika, ali značajno povećava rizik od pojave hemoragijskih komplikacija, od kojih je najteža intrakranijalna hemoragija (kada je vrednost INR 2.0-3.0, rizik od intrakranijalne hemoragije iznosi oko 0.3% godišnje).^{38,39} Labilnost INR-a u dužem

vremenskom periodu (zavisno od hrane i drugih lekova koje bolesnik uzima, kao i od genetske predispozicije) takođe povećava rizik od hemoragijskih komplikacija oralne antikoagulantne terapije.³⁹ Ukupni terapijski efekat VKA značajno zavisi i od vremena u terapijskom opsegu INR. Kada se uzme u obzir ukupan vremenski interval lečenja oralnim antikoagulantom, potrebno je da INR bude u terapijskom opsegu tokom bar 60% ukupnog vremena lečenja da bi antikoagulantna terapija bila od koristi.⁴⁰ Nažalost, to je postignuto samo u dobro kontrolisanim uslovima velikih multicentričnih kliničkih studija, dok u svakodnevnoj kliničkoj praksi vreme u terapijskom opsegu INR najčešće ne prelazi 50%, čak ni u zemljama sa dobro organizovanim zdravstvenim službama.^{39,41,42} Organizovanje klinika za monitoring antikoagulantnog efekta i kontinuirana edukacija bolesnika koji uzimaju VKA, prema iskustvima takvih zemalja, značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta ukupnog lečenja oralnom antikoagulantnom terapijom.⁴¹⁻⁴³

U odnosu na placebo, VKA smanjuju ukupni mortalitet lečenih za približno 30%.³⁹ Prema tome, procena indikacija za primenu oralne antikoagulantne terapije obavezna je kod svakog bolesnika sa AF, a zanemarivanje prevencije tromboembolijskih komplikacija tokom lečenja bolesnika sa AF predstavlja kardinalnu stručnu grešku.

Apsolutni godišnji rizik od ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa nevalvularnom AF iznosi oko 3%-4%, ali se značajno razlikuje od jednog do drugog bolesnika, zavisno od životnog doba i pridruženih kardiovaskularnih ili drugih oboljenja.⁴⁴ Postoji više šema za procenu tromboembolijskog rizika kod bolesnika sa AF koje obuhvataju i četiri najbolje ispitana faktora rizika (raniji moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA), hipertenzija, životno doba i dijabetes), od kojih je raniji moždani udar/TIA najznačajniji; godišnji rizik od ponovnog moždanog udara kod bolesnika sa AF koji je već jednom preboleo ishemijski cerebrovaskularni insult iznosi i do 10%.^{39,43} U kliničkoj praksi se najčešće koristi CHADS₂ skor (akronim za kongestivnu srčanu insuficijenciju (1 bod), arterijsku hipertenziju (1 bod), godine života >75 (1 bod), diabetes mellitus (1 bod) i raniji ishemijski moždani udar (2 boda), Tabela 1.

Tokom poslednjih nekoliko godina došlo je do suštinske promene u pristupu primarnoj prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF. Za razliku od ranije klasifikacije na nizak, srednji i visok stepen tromboembolijskog rizika, sa preporukom da bolesnici sa AF i srednjim tromboembolijskim rizikom mogu da budu lečeni ili oralnom antikoagulantnom terapijom ili aspirinom, sada se smatra da je pre svega potrebno prepoznati bolesnike sa minimalnim tromboembolijskim rizikom, kojima zapravo nije potrebna nikakva preventivna terapija (ili mogu da uzimaju aspirin), dok je kod svih ostalih bolesnika sa AF indikovana oralna antikoagulantna terapija (ukoliko nema kontraindikacija) bez obzira da li je prisutan srednji ili visok stepen rizika od pojave tromboembolijskih komplikacija AF.^{8,45} Kao dopuna CHADS₂ skor predložen je prošireni CHA₂DS₂VASc skor (Tabela 2), koji uzima u obzir godine života počevši od 65-te, vaskularne bolesti i

Tabela 1. CHADS₂ šema za procenu tromboembolijskog rizika u atrijalnoj fibrilaciji

	Klinički parametar	Bodovi (max. 6)
C	Kongestivna srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore)	1
H	Hipertenzija	1
A	Starost > 75 godina	1
D	Diabetes mellitus	1
S	Ishemijski CVI/TIA/TE	2

CVI=cerebrovaskularni insult, TIA=tranzitorni ishemijski atak, TE=tromboembolije (sistemske)

ženski pol⁴⁵⁻⁴⁷, Tabela 2 i Slika 1. Prilikom procene rizika od tromboembolijskih komplikacija AF, neophodno je imati u vidu da tromboembolijski rizik ne zavisi od kliničkog tipa AF (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna) već od prisutnih faktora rizika.^{8,48,49}

Teškoće koje prate dugoročnu primenu oralnih VKA pokrenule su intenzivna istraživanja čiji je cilj da se formuliše pre svega bezbednija, a eventualno i efikasnija oralna antikoagulantna terapija. Klinički su najznačajnija ispitivanja dve grupe novih lekova – direktnih oralnih inhibitora trombina (dabigatran etikselat, AZD0837) i direktnih oralnih inhibitora faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, endoksaban, betriksaban i drugi). Dejstvo ovih lekova brže počinje i kraće traje, zbog čega su potrebne dve dnevne doze. Sa druge strane, ovi lekovi ne stupaju u tako veliki broj interakcija sa hranom i drugim lekovima, tako da je antikoagulantni efekat stabilan i nije potreban monitoring antikoagulantnog dejstva. Neki od ovih lekova već su pronašli kliničku primenu u prevenciji duboke venske tromboze posle ortopedskih hirurških intervencija, a očekuje se da uskoro budu odobreni i za prevenciju tromboembolijskih komplikacija AF.

Efikasnost i bezbednost dabigatrana u odnosu na varfarin u prevenciji tromboembolizma povezanog sa AF ispitana je u RE-LY studiji (the Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etixelate trial).⁵⁰ U odnosu na varfarin, dabigatran 110mg dva puta dnevno je bio jednako efikasan, uz manju učestalost hemoragijskih komplikacija, dok je dabigatran 150mg dva puta dnevno bio efikasniji od varfarina uz sličnu učestalost hemoragijskih komplikacija.

Nedavno su prikazani i preliminarni rezultati AVERROES studije (The apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent strokes study) koja je prekinuta pre planiranog vremena, jer je nedvosmisleno dokumentovana superiorna efikasnost apiksabana 5mg dva puta dnevno u odnosu na aspirin 81-324mg dnevno, kod bolesnika nisu bili pogodni ili nisu želeli da uzimaju varfarin.⁸

Zaključak

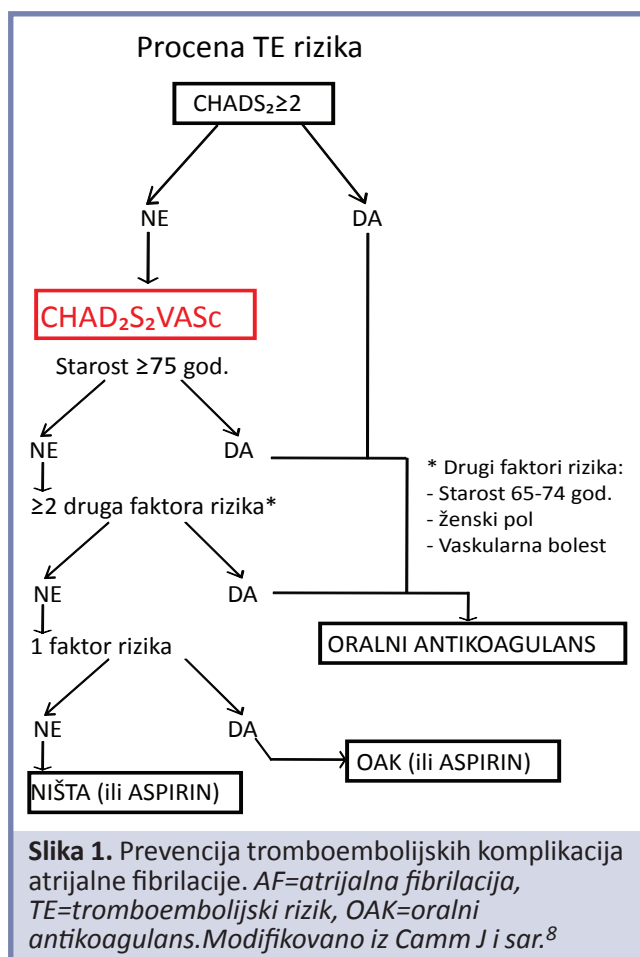
Atrijalna fibrilacija je najprevalentnija dugotrajna srčana aritmija u populaciji odraslih osoba. Ova aritmija ima kompleksnu etiopatogenezu i patofiziologiju, povećava mortalitet obolelih i povezana je sa značajno

Tabela 2. CHA₂DS₂VASc šema za procenu tromboembolijskog rizika u atrijalnoj fibrilaciji

	Klinički parametar	Bodovi (max. 9)
C	Kongestivna srčana insuficijencija (disfunkcija leve komore)	1
H	Hipertenzija	1
A	Starost ≥ 75 godina	2
D	Diabetes mellitus	1
S	Ishemijski CVI/TIA/TE	2
V	Vaskularna bolest (raniji infarkt miokarda, bolest perifernih arterija, plak u aorti)	1
A	Starost 65-74	1
Sc	Ženski pol	1

CVI=cerebrovaskularni insult, TIA=tranzitorni ishemijski atak, TE=tromboembolije (sistemske)

povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija, od kojih je najvažniji ishemijski moždani udar. Detaljna procena tromboembolijskog rizika obavezna je kod svakog bolesnika sa AF, a odluku o načinu prevencije tromboembolizma treba donositi na osnovu prepoznatih faktora rizika, a nikako prema kliničkom obliku AF. Rezultati nedavno završenih multicentričnih, randomiziranih studija nagoveštavaju novu eru oralnih antikoagulantnih lekova koji su bezbedniji za svakodnevnu kliničku primenu, a moguće i efikasniji kod bolesnika sa AF.



Slika 1. Prevencija tromboembolijskih komplikacija atrijalne fibrilacije. AF=atrijalna fibrilacija, TE=tromboembolijski rizik, OAK=oralni antikoagulans. Modifikovano iz Camm J i sar.⁸

Literatura

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
2. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham heart study. *Circulation* 2004;110:1042-1046.
3. Chung SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammil SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
5. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
6. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. *Circulation* 1998;98:946-52.
7. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1-e19.
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
9. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954;16:189-94.
10. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-53.
11. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
12. Davidson E, Rotenberg Z, Weinberger I, Fuchs J, Agmon J. Diagnosis and characteristics of lone atrial fibrillation. *Chest* 1989;95:1048-50.
13. Rostagno C, Bacci F, Martelli M, Naldoni A, Bertini G, Gensini GF. Clinical course of lone atrial fibrillation since first symptomatic arrhythmic episode. *Am J Cardiol* 1995;76:837-9.
14. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999;137:686-91.
15. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with ageing in patients with lone atrial fibrillation. A 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-56.
16. Potpara T, Grujić M, Marinković J, Vujisić-Tesić B, Ostojic M, Polovina M. Mortality of patients with lone and idiopathic atrial fibrillation is similar to mortality in general population of Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2010;67:132-5.
17. Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:705-12.
18. Allessie MA, Boyden PA, Camm JA, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77.
19. Wijfels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
20. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
21. Fynn SP, Todd DM, Hobbs WJ, et al. Clinical evaluation of a policy of early repeated internal cardioversion for recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:135-41.
22. Boos CJ, Anderson RA, Lip GYH. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136-49.
23. Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis P. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1064-70.
24. Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:82-86.
25. Ellinor PT, Low AF, MacRae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:222-6.
26. Huang JL, Wen ZC, Lee WL, Chang MS, Chen SA. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1998;66:275-83.
27. Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RN, de Bakker JM, van Rijen HV. The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2009;84:15-23.
28. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157:243-52.
29. Potpara T, Marinković-Erić J, Grujić M, Radojković-Ćirović B, Vujisić-Tešić B, Petrović M. The impact of diabetes mellitus on restoring and maintaining of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *Srp Arh Celok Lek* 2002;130:189-92 (Serbian).
30. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
31. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-94.
32. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736-42.
33. Mont L, Tamborero D, Elosua R, et al. The GIRAFA (Grup Integrat de Recerca en Fibril·lacio Auricular) Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10:15-20.
34. Mattioli AV, Bonatti S, Zennaro M, Mattioli G. The relationship between personality, socioeconomic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace* 2005;7:211-20.
35. Van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2117-24.
36. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:131R-138R.
37. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. Results from a population study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
38. Heart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

39. Potpara T, Lip G. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of atrial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Current pharmaceutical design* 2010;16:00-00 (in press).
40. Conolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029-2037.
41. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effects of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006;129:1155-66.
42. Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2006;110:354-8.
43. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-26.
44. The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. A systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
45. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest* 2010;137:263-72.
46. Lip GY, Watson T, Shantsila E. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: is gender important? *Eur Heart J* 2006;27:1893-4.
47. Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol* 2004;93:1422-5.
48. Potpara T, Grujic M, Vujisic-Tescic B, Ostojic M, Polovina M, Arandjelovic A, Mujovic N. The relationship between the type of atrial fibrillation and thromboembolic events. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:887-891 (Serbian).
49. Potpara T, Grujic M. A hundred years of atrial fibrillation: current knowledge and perspectives. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138:98-104 (Serbian).
50. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

Abstract

Contemporary aspects of diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Epidemiology and pathophysiology of atrial fibrillation, and prevention of atrial fibrillation-related thromboembolism

Tatjana S. Potpara¹, Marija M. Polovina¹, Miodrag Č. Ostojic^{1,2}

¹Cardiology Clinic, Clinical center of Serbia, Belgrade, Serbia

²University of Belgrade, Medical School, Belgrade, Serbia

Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent sustained cardiac arrhythmia in the adult general population. AF is associated with significant cardiovascular morbidity and mortality, primarily due to a significantly increased risk of thromboembolic complications. Ischemic stroke is a severe thromboembolic complication of AF. In the setting of AF, stroke is more likely to be fatal or to cause a greater disability. Oral anticoagulation reduces the risk of stroke at the expense of an acceptable risk of bleeding complications. Thromboembolic risk stratification of AF patients and institution of appropriate thromboprophylaxis is obligatory.

In the present review, we present the summary of epidemiology and pathophysiology of AF and discuss the contemporary principles and future perspectives for the prevention of thromboembolism in patients with AF.