

Однос морталитета болесника с атријалном фибрилацијом и морталитета опште популације Србије

Татјана Потпара¹, Миодраг Грујић¹, Јелена Маринковић², Миодраг Остојић¹,
Босилка Вујисић-Тешић¹, Марија Половина¹, Небојша Мујовић¹, Александар Коцијанчић¹

¹Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Повезаност атријалне фибрилације (АФ) и морталитета доказана је резултатима неколико великих опсервационих истраживања опште популације.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају укупни и морталитет од кардиоваскуларних болести особа с АФ и упореде с одговарајућим морталитетом опште популације Србије.

Методe рада Овим дугорочним опсервационим истраживањем су обухваћени болесници који су амбулантно, односно болнички лечени због невалвуларне АФ у Клиничком центру Србије од 1992. до 2007. године, под условом да је укупно клиничко праћење трајало најмање пет година (проспективно бар годину дана) или до смртни испитаника. У студију нису укључени болесници с акутним узроцима АФ, обољењима спроводног система или преексцитацијом комора, ејекционом фракцијом мањом од 25%, малигнитетима или одмаклом фазом било које хроничне болести. За поређење укупног и кардиоваскуларног морталитета испитаника са стопом смртности становништва Србије коришћени су стандардизовани однос морталитета (*SEM*) и χ^2 -тест слагања ($p < 0,05$).

Резултати Од 1.100 болесника (389 жена, 35,4%), старих $52,7 \pm 12,2$ године, који су клинички праћени $9,94 \pm 6,05$ година (проспективно $5,75 \pm 4,28$ година, а ретроспективно $4,21 \pm 5,51$ година), чак 40% на почетку није имало придружено обољење срца; код осталих је најчешћа била артеријска хипертензија. Пароксизмална АФ је дијагностикована код 665 испитаника (60,5%), перзистентна код 225 (20,5%), а перманентна код 210 (19,1%). Код 1.058 болесника (96,2%) АФ је била тек откривена. До краја истраживања умрло је 85 болесника (7,7%), углавном од кардиоваскуларних узрока (62; 72,9%): од напрасне смрти 27 (31,7%), од инсуфицијенције срца 18 (21,2%), а од можданог удара 14 болесника (16,5%). У време смрти 78,8% болесника је имало АФ. За укупни морталитет *SEM* је био 2,43 ($p < 0,0001$), а за кардиоваскуларни 3,03 ($p < 0,0001$).

Закључак Стопа укупног и кардиоваскуларног морталитета болесника с АФ већа је од одговарајуће стопе морталитета опште популације Србије упркос лечењу.

Кључне речи: атријална фибрилација; укупни морталитет; кардиоваскуларни морталитет

УВОД

Атријална фибрилација (АФ) је најчешћа дуготрајна преткоморска аритмија у клиничкој пракси [1]. Према резултатима студије *ATRIA*, очекује се да се број особа оболелих од АФ удвостручи до 2050. године, па је због тога АФ проглашена незаразно епидемијом [2, 3]. Повезаност АФ и повећаног ризика од укупног и кардиоваскуларног морталитета у општој популацији доказана је резултатима неколико великих опсервационих истраживања [4]. Непосредно поређење стопе морталитета болесника с АФ и морталитета опште популације рађено у неколико европских земаља такође је показало да је код особа с АФ стопа смртности већа од очекиване [5, 6].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се испитају укупни и морталитет од кардиоваскуларних бо-

лести особа с АФ и упореде с одговарајућим морталитетом опште популације Србије.

МЕТОДЕ РАДА

Ово дугорочно опсервационо клиничко истраживање обухватило је болеснике који су због АФ амбулантно, односно болнички лечени у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду од 1992. до 2007. године. Важан услов за укључивање болесника у студију био је да је АФ први пут дијагностикована најкасније јануара 2003. године, тако да је укупно клиничко праћење трало најмање пет година (проспективно бар годину дана) или до смрти испитаника. У студију нису укључени болесници с акутним узроцима АФ, значајним обољењима срчаних залистака, обољењима спроводног система или преексцитацијом комора, ејекционом фракцијом леве коморе мањом од 25%, малигнитетима или одмаклом фазом било које хроничне боле-

Correspondence to:

Tatjana POTPARA
Institut za kardiovaskularne
bolesti, Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
spotpara@sbb.rs

сти, као и болесници који су АФ имали раније, али аритмија није добро документована.

Код свих болесника АФ је доказана електрокардиограмом. Поред узимања анамнезе, обављени су и клинички преглед болесника и уобичајене биохемијске анализе, које су током трајања студије понављане по потреби, а код испитаника лечених амјодароном једном у шест до дванаест месеци. Холтер-мониторинг ритма рада срца коришћен је за процену регулације фреквенције у коморама срца код болесника с перманентном АФ, као и за дијагностиковање пароксизмалне аритмије. Трансторакални ехокардиограм рађен је током почетне дијагностичке процене и пре сваког планираног покушаја конверзије у синусни ритам. Контролни ехокардиографски прегледи рађени су током истраживања свим болесницима најмање једном у три године до пет година, а по потреби и чешће. Трансезофагусна ехокардиографија рађена је уколико се сумњало на интракардијални тромб. Остале дијагностичке процедуре вршене су према клиничким индикацијама, а дијагноза обољења срца и других болести постављана је према прихваћеним критеријумима.

Поделе на пароксизмалну, перзистентну и перманентну АФ, односно на *lone*, идиопатску и аритмију с придруженим обољењем срца, коришћене у студији, одговарају дефиницијама наведеним у Препорукама за лечење АФ из 2006. године [7]. Основни терапијски став током целе студије био је да се покушава успостављање и одржавање синусног ритма уколи-

ко постоје реални изгледи и нема контраиндикација за такво лечење. Принципи примене антикоагулантне терапије, контроле срчаног ритма и контроле срчане фреквенције су током истраживања усклађивани с најновијим прихваћеним међународним препорукама у том периоду.

Током студије бележене су појаве цереброваскуларног инсульта (ЦВИ), пролазних исхемијских напада (енгл. *transient ischaemic attack* – ТИА) и периферних тромбоемболија (дијагноза је постављена у сарадњи с неврологом, односно васкуларним хирургом), као и појаве или погоршања клинички испољене инсуфицијенције срца, тахикардиомиопатије и компликација антиаритмијске, односно антитромбоемболијске терапије. Учесталост амбулантних контрола и хоспитализација индикованих ради дијагностиковања и лечења АФ зависила је од клиничке процене, а сви болесници који нису бар једном прегледани током 2006. године позвани су на контролни преглед од јануара до новембра 2007.

Подаци о узроку смрти добијени су из медицинске документације (отпусна листа или потврда о смрти) или детаљним разговором с члановима најуже породице ако је испитаник умро ван болнице. Узрок смрти је класификован клинички, али и према последњој класификацији Европског удружења за срце и ритам (*European Heart and Rhythm Association* – ЕНРА), прихваћеној за све будуће студије о АФ [8]. Подаци о укупном и кардиоваскуларном mortalитету опште популације Србије (очекивани укупни и mortalитет услед

Табела 1. Клиничке одлике испитаника на почетку истраживања
Table 1. Clinical characteristics of study population at the beginning of the study

Одлике Characteristics	Број испитаника (%) Number of patients (%)			p
	Укупно Total	Умрли Died	Преживели Survived	
Испитивана популација Study population	1100 (100)	85 (7.7)	1015 (92.3)	-
Жене Females	389 (35.4)	26 (6.7)	363 (93.3)	0.408
Мушкарци Males	711 (64.6)	59 (8.3)	652 (91.9)	
<i>Lone</i> или идиопатска атријална фибрилација Lone or idiopathic atrial fibrillation	442 (40.2)	12 (2.7)	430 (97.3)	<0.0001
Обољења срца Structural heart diseases	658 (59.8)	73 (11.1)	585 (88.9)	<0.0001
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	552 (50.2)	59 (10.7)	493 (89.3)	<0.0001
Дилатативна кардиомиопатија Dilated cardiomyopathy	104 (9.5)	20 (19.2)	84 (80.8)	<0.0001
Хипертрофична кардиомиопатија Hypertrophic cardiomyopathy	7 (0.6)	0 (0.0)	7 (100.0)	0.745
Коронарна болест Coronary artery disease	53 (4.8)	12 (22.6)	41 (77.4)	<0.0001
Вештачке валвуле Mechanical prosthetic valves	30 (2.7)	9 (30.0)	21 (70.0)	<0.0001
Трајни пејсмејкер Permanent pacemaker	4 (0.4)	2 (50.2)	2 (50.2)	0.032
Несрчана обољења Noncardiac diseases	217 (19.7)	21 (9.7)	196 (90.3)	0.255
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	76 (6.9)	7 (9.2)	69 (90.8)	0.654
Пароксизмална или перзистентна атријална фибрилација Paroxysmal or persistent atrial fibrillation	890 (8.9)	63 (7.1)	827 (92.9)	0.113
Перманентна атријална фибрилација Permanent atrial fibrillation	210 (19.1)	22 (10.5)	188 (89.5)	

Табела 2. Ехокардиографски налази на почетку истраживања (познати за 1.086 болесника)
Table 2. Echocardiographic findings at the beginning of the study (available for 1086 patients)

Параметар Parameter		Број испитаника (%) Number of patients (%)			p
		Укупно Total	Умрли Died	Преживели Survived	
Лева преткомора (mm) Left atrium (mm)	≤40	662 (61.0)	31 (4.7)	631 (95.3)	<0.0001
	41-45	268 (24.7)	24 (9.0)	244 (91.0)	
	46-50	115 (10.6)	20 (17.4)	95 (82.6)	
	51-55	23 (2.1)	2 (8.7)	21 (91.3)	
	56-80	18 (1.6)	5 (27.8)	13 (72.2)	
Енддијастолна димензија леве коморе (mm) Left ventricular enddiastolic dimension (mm)	≤56	863 (79.5)	56 (6.5)	807 (93.5)	0.014
	57-61	139 (12.8)	12 (8.6)	127 (91.4)	
	62-65	64 (5.9)	11 (17.2)	53 (82.7)	
	66-70	16 (1.5)	2 (12.5)	14 (87.5)	
	71-89	4 (0.4)	1 (25.0)	3 (75.0)	
Ендсistolна димензија леве коморе (mm) Left ventricular endsystolic dimension (mm)	≤39	875 (80.6)	52 (5.9)	823 (94.1)	<0.0001
	40-42	88 (8.1)	9 (10.2)	79 (89.8)	
	43-45	47 (4.3)	10 (21.3)	37 (78.7)	
	46-50	46 (4.2)	8 (17.4)	38 (82.6)	
	51-55	19 (1.7)	3 (15.8)	16 (84.2)	
	56-79	11 (1.0)	0 (0.0)	11 (100.0)	
Ејекциона фракција леве коморе (%) Left ventricular ejection fraction (%)	≥56	862 (79.4)	50 (5.8)	812 (94.2)	<0.0001
	51-55	77 (7.1)	3 (3.9)	74 (96.1)	
	46-50	64 (5.9)	15 (23.4)	49 (76.6)	
	41-45	41 (3.8)	10 (24.4)	31 (75.6)	
	36-40	16 (1.5)	1 (6.3)	15 (93.8)	
	≤35	26 (2.4)	3 (11.5)	23 (88.5)	
Митрална регургитација Mitral regurgitation	0	761 (70.1)	37 (4.9)	724 (95.1)	<0.0001
	1+	275 (25.0)	36 (13.1)	239 (86.9)	
	2+	44 (4.0)	9 (20.5)	35 (79.5)	
	3+	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (100.0)	
	4+		0 (0.0)		
Трикуспидна регургитација Tricuspid regurgitation	0	950 (87.5)	66 (6.9)	884 (93.1)	0.076
	1+	111 (10.1)	15 (13.5)	96 (86.5)	
	2+	17 (1.6)	1 (5.9)	16 (94.1)	
	3+	8 (0.7)	0 (0.0)	8 (100.0)	
	4+		0 (0.0)		
Калцификација митралног анулуса Mitral annulus calcification		33 (3.0)	7 (21.2)	26 (78.8)	0.009

Табела 3. Резултати клиничког праћења испитаника
Table 3. Results of follow-up

Параметар Parameter	Број испитаника (%) Number of patients (%)			p
	Укупно Total	Умрли Died	Преживели Survived	
Пароксизмална атријална фибрилација Paroxysmal atrial fibrillation	336 (30.5)	15 (4.5)	321 (95.5)	<0.0001
Перзистентна атријална фибрилација Persistent atrial fibrillation	233 (21.2)	8 (3.4)	225 (96.6)	
Перманентна атријална фибрилација Permanent atrial fibrillation	531 (48.3)	62 (11.7)	469 (88.3)	
Инсуфицијенција срца током студије Heart failure during follow-up	183 (16.6)	51 (27.9)	132 (72.1)	<0.0001
Тахикардиомиопатија (сигурна) Tachycardiomyopathy (definite)	32 (2.9)	3 (9.4)	29 (90.6)	0.389
Тахикардиомиопатија (могућа) Tachycardiomyopathy (possible)	28 (2.5)	4 (14.3)	24 (85.7)	0.389
Тромбоемболијске компликације Thromboembolic events	88 (8.0)	18 (20.5)	70 (79.5)	<0.0001
Нове болести срца New cardiac diseases	297 (27.0)	38 (12.8)	259 (87.2)	<0.0001
Нове несрчане болести New noncardiac diseases	112 (10.2)	22 (19.6)	90 (80.4)	<0.0001

кардиоваскуларних болести) добијени су из Републичког завода за заштиту здравља за период 1992–2006. године. Расположиви подаци за овај период у Републичком заводу нису потпуни у односу на специфичне узроке смрти (на пример, ЦВИ, инсуфицијенција срца, напрасна смрт итд.).

Статистичке методе у анализи резултата

Нумеричке непрекидне варијабле приказане су као аритметичка средина (\bar{X}) и одговарајућа стандардна девијација (SD). За проверу њихове нормалности расподеле коришћен је Колмогоров–Смирновљев (*Kolmogorov–Smirnov*) тест, а за испитивање значајности разлике Студентов t -тест и једнофакторска анализа варијансе (*ANOVA*). Атрибутивне варијабле мерене номиналном скалом приказане су као апсолутни или релативни бројеви, а за испитивање значајности разлике коришћен је Пирсонов (*Pearson*) χ^2 -тест. За анализу временског интервала до појаве испитиваног догађаја коришћена је Каплан–Мајерова (*Kaplan–Meier*) оцена функције преживљавања. Поређење стопе укупног и кардиоваскуларног mortalитета испитаника с одговарајућим mortalитетом становништва Србије урађено је за период 1992–2006; за ову анализу коришћени су стандардизовани однос mortalитета (*SEM*) и χ^2 -тест слагања. У свим анализама за значајност разлике узимана је вредност $p < 0,05$. Описане статистичке анализе рађене су у програму *SPSS*.

РЕЗУЛТАТИ

Група од 1.100 болесника старих $52,7 \pm 12,2$ године (распон 14–84 године), од којих су 323 болесника (29,4%) била старија од 60 година, клинички је праћена $9,94 \pm 6,05$ година (између једне и 41 године). Проспективно праћење трајало је $5,75 \pm 4,28$ година (распон 1–16 година), а ретроспективно $4,21 \pm 5,51$ годину (распон 0–37 година). Клиничке одлике болесника приказане су у табели 1. На почетку студије чак 40% болесника није има-

ло придружено обољење срца, док је код осталих најчешћа била артеријска хипертензија (Табела 1).

Приликом укључивања у студију 1.058 болесника (96,2%) уједно је имало прву АФ (новооткривена АФ). Пароксизмална АФ забележена је код 665 болесника (60,5%), перзистентна код 225 (20,5%), а перманентна код 210 (19,1%). Ехокардиографске одлике болесника на почетку студије приказане су у табели 2. Лева комора је била нормална код 80%, а лева преткомора код 60% болесника; хемодинамски значајних атриовентрикуларних регургитација није било. Учесталост појаве болести срца и других обољења током клиничког праћења приказана је у табели 3. Испитаници су током извођења студије углавном лечени ди-

Табела 4. Примена антиаритмика и антиромбоемболијске терапије током студије

Table 4. Antiarrhythmic and antithromboembolic treatment during follow-up

Терапија Therapy	Број испитаника Number of patients	Период (године) Period (years)	
Антиаритмијска Antiarrhythmic	Дигиталис Digitalis	524 (47.6%)	5.46±4.85
	Блокатори калцијумових канала Calcium channel blockers	641 (58.3%)	5.10±4.78
	Бета-блокатори Beta blockers	629 (57.2%)	3.16±2.16
	Кинидин Quinidine	117 (10.6%)	2.81±2.17
	Дизопирамид Dysopiramide	100 (9.1%)	2.35±1.94
	Пропафен Propafenone	333 (30.3%)	2.39±1.96
	Флекаинид Flecainide	14 (1.3%)	0.93±0.27
	Соталол Sotalol	82 (7.5%)	1.60±1.43
	Амјодарон Amiodarone	656 (59.6%)	2.70±2.05
Антиромбоемболијска Antithromboembolic	Антиагрегациона Aspirin	841 (76.5%)	6.73±4.98
	Антиромботична Antithrombotic agents	22 (2.0%)	2.30±1.67
	Антикоагулантна Anticoagulants	677 (61.5%)	3.73±4.15

Табела 5. Узроци смрти у студијској популацији према ЕНРА (*European Heart Rhythm Association*) класификацији смртних исхода

Table 5. Cause of death in study population, EHRA (European Heart Rhythm Association) classification of causes of death

Узрок смрти Cause of death	Број испитаника (%) Number of patients (%)			
Кардиоваскуларни Cardiovascular	Кардијални Cardiac	Напрасна смрт Sudden cardiac death	25 (29.4)	62 (72.9)
		Ненапрасна смрт Non-sudden cardiac death	22 (25.9)	
	Васкуларни Vascular	Напрасна смрт Sudden cardiac death	2 (2.3)	
		Ненапрасна смрт Non-sudden cardiac death	13 (15.3)	
Некардиоваскуларни Noncardiovascular	23 (27.1)			
Укупно Total	62 (72.9)	62 (72.9)	85 (100)	
Повезан с АФ AF related	16 (18.8)			
Повезан с терапијским процедурама Procedure related	5 (5.9)			

гиталисом (48%), верапамилом (58%), бета-блокаторима (57%) и амјодароном (54%). Примењена антиаритмијска и антитромбоемболијска терапија током истраживања дата је у табели 4.

До краја истраживања умрло је 85 болесника, што чини 7,7% испитиване популације. Умрли болесници су у просеку били стари $68,0 \pm 10,9$ година, а $10,7 \pm 6,6$ година је прошло од прве појаве АФ. Ови испитаници су на почетку студије били значајно старији од осталих ($58,0 \pm 11,7$ година према $52,2 \pm 12,2$ године; $p < 0,0001$) и чешће имали придружено обољење срца (Табеле 1 и 3). Умрли болесници су значајно чешће имали увећану леву преткомору и леву комору, смањену ејекциону фракцију, митралну регургитацију и калцификацију митралног анулуса (Табела 2), као и инсуфицијенцију срца и тромбоемболијске компликације (Табела 3). У време смртног исхода већина испитаника има-

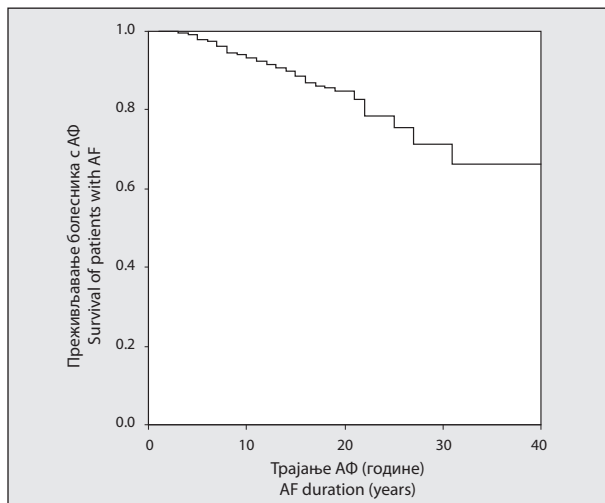
ла је АФ (67 болесника; 78,8%). У болници су умрла 44 болесника (51,8%), у кући је умрло 35 испитаника (41,2%), а ван куће или болнице шест болесника (7,1%). Скоро 75% болесника умрло је од кардиоваскуларних узрока, најчешће од конгестивне инсуфицијенције срца (21%), напрасне смрти (30%) и ЦВИ (16%). Узроци смрти према класификацији *EHRA* приказани су у табели 5, а клинички узроци смрти у табели 6.

Петогодишње укупно преживљавање болесника с АФ, приказано на графикању 1 и у табели 7, било је

Табела 6. Клинички узроци смрти испитаника
Table 6. Clinical causes of death in study population

Клинички узроци Clinical causes	Број испитаника (%) Number of patients (%)
Напрасна срчана смрт Sudden cardiac death	15 (17.6)
Акутни инфаркт миокарда* Acute myocardial infarction*	11 (12.9)
Конгестивна инсуфицијенција срца Congestive heart failure	18 (21.2)
Кардиохируршки смртни исход (интра-операциони или рани постоперациони) Cardiac surgery (intra or early postoperative)	3 (3.5)
Цереброваскуларни инсулт** Stroke**	14 (16.5)
Малигнитет Malignancy	14 (16.5)
Остало (хроничне болести, дисекција аорте, акциденти) Other (chronic diseases, aortic dissection, accidents)	10 (11.8)

* код десет болесника у виду напрасне срчане смрти; ** код два болесника у виду напрасне васкуларне смрти
* in 10 patients manifested as sudden cardiac death; ** in 2 patients in the form of sudden vascular death



Графикон 1. Преживљавање болесника с атријалном фибрилацијом (АФ)
Graph 1. Survival of patients with atrial fibrillation (AF)

Табела 7. Преживљавање болесника с атријалном фибрилацијом (АФ)

Table 7. Survival of patients with atrial fibrillation (AF)

Трајање АФ (године) Time from first AF (years)	Преживљавање болесника Survival of patients	Број болесника под ризиком Number of patients at risk
1	0.9991±0.0009	1094
5	0.9808±0.0041	1074
10	0.9316±0.0096	462
15	0.8847±0.0151	232
20	0.8475±0.0201	113
25	0.7561±0.0360	50

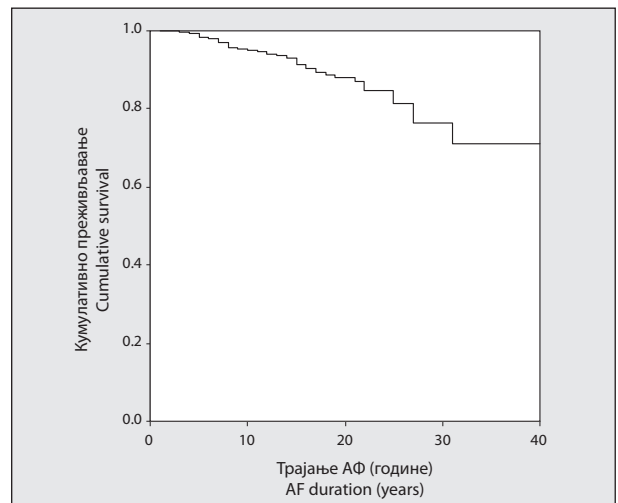
Број болесника: 1095; Број цензурираних: 1010 (92.24%); Број смртних исхода: 85
Number of patients: 1095; Number of censored: 1010 (92.24%); Number of deaths: 85

Табела 8. Преживљавање без смртног исхода услед кардиоваскуларних узрока

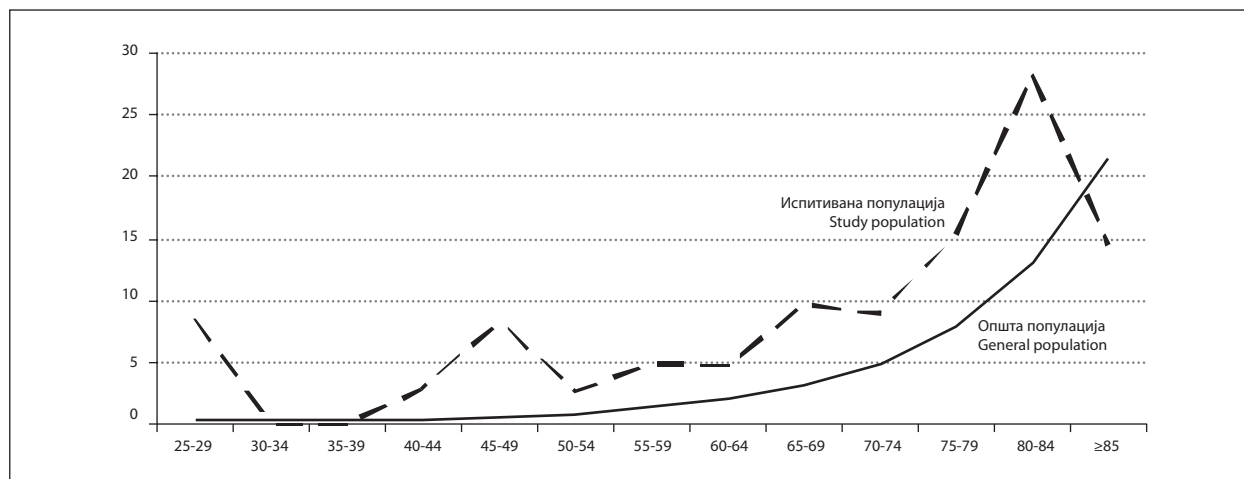
Table 8. Survival of patients free of cardiovascular death

Трајање АФ (године) Time from first AF (years)	Преживљавање болесника Survival of patients	Број болесника под ризиком Number of patients at risk
1	0.9991±0.0009	1071
5	0.9851±0.0037	1056
10	0.9518±0.0081	454
15	0.9144±0.0136	228
20	0.8798±0.0193	110
25	0.8143±0.0339	50
31	0.7664±0.0458	17

Број болесника: 1072; Број цензурираних: 1010 (94.2%); Број смртних исхода: 62
Number of patients: 1072; Number of censored: 1010 (94.2%); Number of deaths: 62



Графикон 2. Преживљавање болесника у односу на смртни исход услед кардиоваскуларних узрока
Graph 2. Survival of patients free of cardiovascular death



Графикон 3. Укупни mortalитет испитаника и mortalитет од свих узрока за становништво Србије. На x-оси су приказане старосне групе, а на y-оси стопе mortalитета. За становништво Србије стопа је рачуната на основу просечног броја становника и просечног броја смртних исхода за сваку старосну групу у периоду 1992-2006. године.

Graph 3. All-cause mortality in study population and all-cause mortality of general population of Serbia. Age intervals are shown on x-axis and mortality rates on y-axis. Mortality rates for general population of Serbia are calculated on the basis of average number of residents and average number of deaths for each age interval during period 1992-2006.

Табела 9. Укупни mortalитет испитаника и mortalитет од свих узрока за становништво Србије

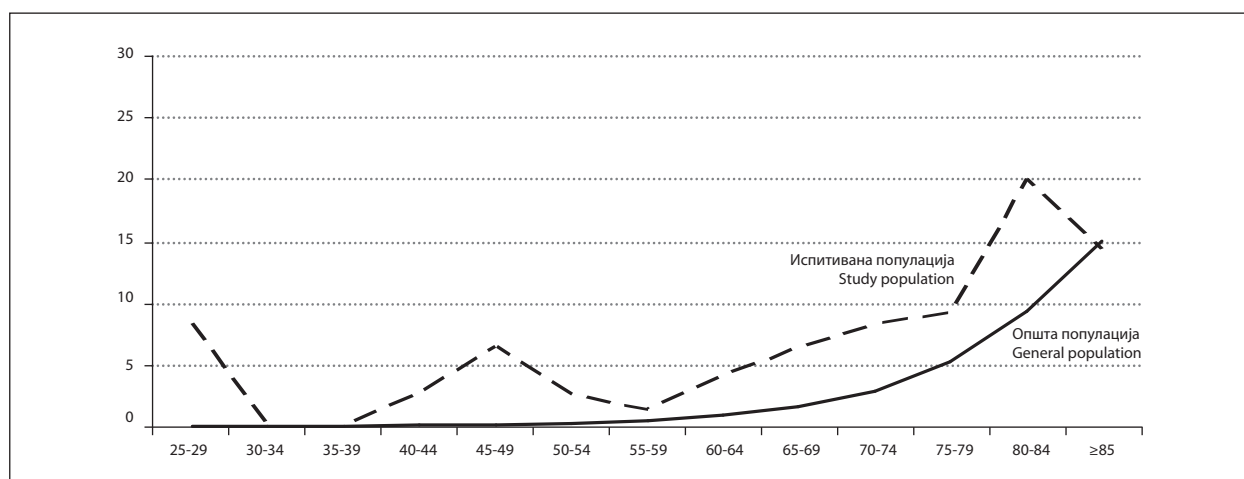
Table 9. All cause mortality of study population and all cause mortality of general population of Serbia

Старост (године) Age (years)	Испитаници Study population	Општа популација General population
25-29	1/23	448/501156
30-34	0/50	573/497945
35-39	0/60	921/527659
40-44	1/111	1677/578074
45-49	5/146	2758/568851
50-54	3/172	4022/509431
55-59	7/153	5695/466521
60-64	8/159	8941/471093
65-69	18/116	13541/453781
70-74	16/56	17148/356554
75-79	18/8	16177/203879
80-84	8/2	13427/103041
≥85	0/0	12461/58688
Укупно Total	85/1100	97788/5296673

Табела 10. Кардиоваскуларни mortalитет испитаника и mortalитет од свих узрока за становништво Србије

Table 10. Cardiovascular mortality of study population and all cause mortality of general population of Serbia

Старост (године) Age (years)	Испитаници Study population	Општа популација General population
25-29	1/23	42/501156
30-34	0/50	84/497945
35-39	0/60	189/527659
40-44	1/111	455/578074
45-49	4/146	862/568851
50-54	3/172	1405/509431
55-59	2/153	2318/466521
60-64	7/159	4130/471093
65-69	12/116	7082/453781
70-74	15/56	10163/356554
75-79	11/8	10693/203879
80-84	6/2	9653/103041
≥85	0/0	8793/58688
Укупно Total	62/1100	55869/5296673



Графикон 4. Mortalитет од кардиоваскуларних обољења испитаника и свих становника Србије. На x-оси су наведене старосне групе, а на y-оси стопе mortalитета. За становништво Србије стопа је рачуната на основу просечног броја становника и просечног броја кардиоваскуларних смрти за сваку старосну групу у периоду 1992-2006. године.

Graph 4. Cardiovascular mortality in study population and cardiovascular mortality of general population of Serbia. Age intervals are shown on x-axis and mortality rates on y-axis. Mortality rates for general population of Serbia are calculated on the basis of average number of residents and average number of cardiovascular deaths for each age interval during period 1992-2006.

98,1% (95% CI: 97,3-98,9%). Петогодишње преживљавање у односу на смрт од кардиоваскуларног обољења, приказано на графикаону 2 и у табели 8, у испитиваној популацији било је 98,5% (95% CI: 97,8-99,2%). Стопа укупног mortalитета испитаника била је двоstrуко већа од очекиване (mortalитет опште популације Србије у истом временском периоду): $SEM=2,43$; $\chi^2=110,223$; $p<0,0001$ (Графикон 3, Табела 9). Стопа mortalитета испитаника од кардиоваскуларних болести била је три пута већа од очекиване (кардиоваскуларни mortalитет опште популације Србије у истом временском периоду): $SEM=3,03$; $\chi^2=46,952$; $p<0,0001$ (Графикон 4, Табела 10).

ДИСКУСИЈА

Ово истраживање је обухватило велики број испитаника с различитим облицима АФ и показало да су укупни и mortalитет од кардиоваскуларних обољења ових болесника већи два, односно три пута од одговарајућег mortalитета опште популације Србије. Најчешћи узроци смрти испитаника наше студије били су кардиоваскуларне болести и малигнитет.

Просечна старост болесника била је мања од 55 година, а више од две трећине испитиване популације чиниле су особе млађе од 60 година. Тиме су испитаници нашег истраживања били за више од десет година млађи од испитиване популације мултицентричних, рандомизираних клиничких студија *PIAF*, *RACE*, *STAF*, *AFFIRM* и *HOT-CAFE*, који су просечно имали 65 година [7, 9, 10, 11], као и од популације *Euro Heart Survey*, где је старост болесника била 64-71 године [12]. Приликом укључивања у наше истраживање код 96% болесника је уједно забележена и прва АФ. У литератури нема много радова у којима целу испитивану популацију или њен највећи део чине болесници с новооткривеном АФ. У регистру новооткривене АФ *CARAF* болесници су скоро десет година били старији од испитаника нашег истраживања [13]. Према подацима из литературе, учесталост АФ без придруженог обољења срца је 3-30%, у зависности од испитиване популације [7, 13, 14]. У нашем истраживању 40% болесника није имало придружено обољење срца.

Укратко речено, болесници укључени у наше истраживање били су млађи и здравији од просечне популације болесника с АФ описане у већини других радова. То је највероватније разлог што је годишња стопа mortalитета испитаника у нашој студији мања од 1%, што је мање него у већини других студија, где је забележен годишњи mortalитет од 1,6% до 16% [4, 15, 16]. Због различите методологије ових истраживања и различитих критеријума за укључивање болесника, директно поређење заправо није могуће.

Резултати студије *Framingham* су показали да АФ повећава ризик од смрти у општој популацији и до два пута, независно од других чинилаца [4]. С друге стране, *post hoc* анализа резултата студије *ELAT*, чији је примарни циљ био процена тромбоемболијског ризи-

ка код болесника с АФ и у којој је забележен само укупни mortalитет, показала је да је стопа укупног mortalитета болесника с АФ 1,4 пута већа од стопе mortalитета опште популације (очекивани mortalитет), нарочито код болесника с АФ и инсуфицијенцијом срца, код којих је стопа укупног mortalитета била 1,7 пута већа од очекиване [5]. Аутори ове студије су закључили да прогноза болесника с АФ у великој мери зависи од кардиоваскуларног коморбидитета. До сличног закључка су дошли и Фриберг (*Friberg*) и сарадници [6], који су анализирали mortalитет болесника с пароксизмалном АФ у популацији студије *SCAF* током непуних пет година клиничког праћења. Стопа укупног mortalитета је у њиховом раду била 1,6 пута већа од очекиване, стопа mortalитета од акутног инфаркта миокарда 2,4 пута већа, а стопа mortalитета од инсуфицијенције срца 2,6 пута већа од стопе одговарајућег mortalитета опште популације [6]. Нажалост, нама нису били доступни сви потребни подаци за посебне узроке смрти опште популације, због чега је поређење наше испитиване и опште популације Србије рађено само за укупни и кардиоваскуларни mortalитет у целини.

Поређење испитаника унутар наше студије је, као и у другим радовима, показало да су умрли болесници били значајно старији и да су чешће имали придружена кардиоваскуларна обољења, инсуфицијенцију срца, тромбоемболијске компликације и перманентну АФ [4, 5, 6]. С друге стране, познато је да болесници са тзв. *lone* АФ и током дужег периода надгледања имају одлично преживљавање, које се не разликује од укупног mortalитета опште популације. Исто су показали и Јахангир (*Jahangir*) и сарадници [17] код 76 испитаника с *lone* АФ, које су клинички пратили скоро 30 година. И у нашем истраживању стопе укупног и mortalитета од кардиоваскуларних болести испитаника с *lone* и идиопатском АФ нису биле велике. Укупни mortalитет је био више повезан с несрчаним обољењима, најчешће с малигнитетима, а кардиоваскуларни с болестима срца стеченим током периода извођења студије.

Ограничења студије

Ово истраживање је нерандомизирана, опсервациона клиничка студија, а инхерентна својства сваке опсервационе студије су селекциони биас и могућност да случајне разлике или појаве с великом учесталošћу у посматраној популацији испоље значајан утицај на резултате истраживања. С друге стране, велики број испитаника обухваћених овим истраживањем донекле смањује ризик од наглашеног утицаја непрепознатих случајних разлика.

ЗАКЉУЧАК

Стопе укупног и кардиоваскуларног mortalитета болесника с АФ веће су од стопе одговарајућег mortalитета опште популације Србије упркос лечењу. Морта-

литет болесника с АФ зависи од заступљености и природе придружених обољења, а најмањи је код болесника с *lone* и идиопатском аритмијом. Превенција и лечење придружених обољења, нарочито кардиоваскуларних коморбидитета, веома су значајни за смањење смртности особа с АФ.

НАПОМЕНА

Овај рад је део докторске дисертације др Татјане Потпаре под називом „Дугорочна прогноза атријалне фибрилације”, која је одбрањена априла 2008. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olgin JP, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p.863-922.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, 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; 285:2370-5.
3. Page RL. Atrial fibrillation takes the spotlight in the arrhythmia session at this year's AHA American Heart Association Scientific Sessions 2000 – Subspecialty Overviews. Available at: medscape.com/medscape/cno/2000/AHA Tracs.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998; 98:946-52.
5. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Finsterer J, Hartl E, Chnupa P. Factors influencing mortality in atrial fibrillation. Post hoc analysis of an observational study in outpatients. Int J Cardiol. 2005; 103:140-4.
6. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenquist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). Eur Heart J. 2007; 28:2346-53.
7. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Circulation. 2006; 114:700-52.
8. Kirchhoff P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary, Recommendations from the consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETWORK (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2007; 28:2803-17.
9. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002; 347:1825-33.
10. Van Gelder I, Hagens VF, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002; 347:1834-40.
11. Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Dello Russo A, Belloci F, Andreotti F, Crea F. Rate-control vs. rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Eur Heart J. 2005; 26:2000-6.
12. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andersen D, Davies DW, et al; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2005; 26:2422-34.
13. Humphries KH, Kerr CR, Conolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment and outcome. Circulation. 2001; 103:2365-70.
14. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med. 1987; 317:669-74.
15. Gajewski J, Singer RB. Mortality in an insured population with atrial fibrillation. JAMA. 1981; 245:1540-4.
16. Petersen P, Godtfredsen J. Atrial fibrillation: a review of course and prognosis. Acta Med Scand. 1984; 216:5-9.
17. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation. 2007; 115:3050-6.

Relationship between Mortality of Patients with Atrial Fibrillation and Mortality of General Population in Serbia

Tatjana Potpara¹, Miodrag Grujić¹, Jelena Marinković², Miodrag Ostojić¹, Bosiljka Vujisić-Tešić¹, Marija Polovina¹, Nebojša Mujović¹, Aleksandar Kocijančić¹

¹Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute for Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Large population-based observational trials have shown atrial fibrillation (AF) to be an independent risk factor for increased mortality.

Objective To examine all-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with AF compared to corresponding mortality in general population of Serbia.

Methods This longitudinal observational study included patients with nonvalvular AF as the main indication for in-hospital and/or outpatient treatment at the Clinical Centre of Serbia, Belgrade, during the period 1992-2007, if the latest date of the first diagnosed AF was early January 2003, so that the total follow-up could last at least 5 years (minimum 1 year prospectively), or until death. Patients with acute causes of AF, advanced left ventricular systolic dysfunction (LVEF \leq 25%), preexcitation, known malignancy or any advanced chronic disease and patients with poorly documented history of previous AF were not included. To compare mortality of study population with mortality of general population, we used standardized mortality ratio (SMR) and chi-square test, $p < 0.05$.

Results Out of 1,100 patients (389 females, 35.4%), aged 52.7 ± 12.2 years, with total follow-up 9.94 ± 6.05 years (prospective 5.75 ± 4.28 , retrospective 4.21 ± 5.51), 40% had no underlying disease; others most frequently had arterial hypertension. AF was paroxysmal in 665 (60.5%), persistent in 225 (20.5%) and permanent in 210 patients (19.1%). Newly diagnosed AF was documented in 1058 patients (96.2%). Until the end of the study, 85 patients died (7.7%). Cardiovascular death was noted in 62 patients (72.9%), most frequently in form of sudden death (27/85, 31.7%), death from congestive heart failure (18/85, 21.2%) and stroke (14/85, 16.5%). Most patients (67/85, 78.8%) had AF at the time of death. SMR for all-cause mortality was 2.43 ($p < 0.0001$) and for cardiovascular mortality 3.03 ($p < 0.0001$).

Conclusion All-cause mortality and cardiovascular mortality of AF patients are higher than corresponding mortality in general population of Serbia, despite active treatment.

Keywords: atrial fibrillation; all-cause mortality; cardiovascular mortality

Примљен • Received: 19/11/2008

Прихваћен • Accepted: 05/02/2009