

# Један век атријалне фибрилације: досадашња сазнања и перспективе

Татјана Потпара, Миодраг Грујић

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

## КРАТАК САДРЖАЈ

Атријална фибрилација (АФ) је најчешћа дуготрајна аритмија у општој популацији. Код људи је први пут описана 1903. године. Раније се сматрало да је прихватљива замена за нормалан ритам, а данас се зна да је значајна дугорочна претња здрављу јер повећава морталитет, изазива или погоршава инсуфицијенцију срца, повећава ризик од можданог удара и смањује квалитет живота болесника. Такође се веровало да је контрола ритма терапија избора за АФ, али сада постоји научни доказ да такво лечење нема предности над контролом фреквенције (бар не код болесника старије животне доби), чак ни када је функција леве коморе значајно смањена. Оптимална терапија за млађе, изразито симптоматске и на други начин здраве особе са АФ засада није дефинисана. Медикаментно лечење АФ које је тренутно доступно у клиничкој пракси има значајне недостатке (проаритмијска дејства или органотоксичност); у току је, међутим, испитивање нових, безбеднијих антиаритмика. Нефармаколошке методе, пре свега радиофреквентна катетер-аблација, отварају нове могућности лечења АФ и убрзано се развијају. Превенција тромбоемболија је обавезна, а интензивно се испитују нови и безбеднији антикоагулантни лекови, погоднији за рутинску примену у клиничкој пракси. Резултати скорашњих, рандомизираних студија (*PIAF, RACE, STAF, AFFIRM, HOT-CAFE*) нису решили питање оптималног лечења аритмије, али су показали да превенција тромбоемболијских компликација треба да се заснива на процени тромбоемболијских ризика, а не на облику АФ.

**Кључне речи:** атријална фибрилација; тромбоемболије; контрола ритма; контрола фреквенције

## УВОД

Рад срца и артеријске пулсације вековима су опчињавали лекаре. Први сачувани описи неправилног пулса датирају још из 12. века (*Maimonides*). Међутим, порекло пулса било је загонетно и сматрало се да пулс није повезан с радом срца све до 1816. године, када је Ленек (*Laennec*) увео стетоскоп и аускултацију у клиничку праксу. Следећи велики корак према данашњим сазнањима учињен је 1900. године, када је Ејнтховен (*Einthoven*) пронашао електрокардиограф [1, 2].

Први званичан опис атријалне фибрилације (АФ) код људи објављен је 1903. године, када га је Херинг (*Hering*) назвао *pulsus irregularis perpetuus*. Клиничку дефиницију *arrhythmia perpetua* дао је нешто касније сер Џемс Мекензи (*Sir James Mackenzie*), а први електрокардиографски опис објавили су Луис (*Lewis*) и Ротбергер (*Rothberger*) 1909. године, независно један од другог [2, 3].

## УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ

АФ је најчешћа дуготрајна срчана аритмија у општој популацији. Велике епидемиолошке студије су показале да се инциденција АФ упадљиво повећава са старењем: од 0,5-0,9% код особа млађих од 60 година до чак 6,7-13,2% код особа у деветој деценији [4, 5,

6]. Према процени студије *ATRIA* [7], очекује се да се број особа са АФ повећа два и по пута до 2050. године.

Занимљиво је да АФ није привлачила посебну пажњу кардиолога до пре тридесетак година. Почетком осамдесетих година двадесетог века интересовање је углавном било усмерено према вентрикуларним аритмијама. У садржају симпозијума о аритмијама одржаном у то време на Универзитету Станфорд, преткоморске аритмије чиниле су само мали део иначе обимног програма, а АФ није ни поменута. Слично је било и на састанку који је 1983. године одржала Њујоршка академија наука. У међувремену се од схватања да је АФ прихватљива замена за синусни ритам дошло до данашњег гледишта да је АФ болест и значајна дугорочна претња здрављу. Ова аритмија је важан показатељ постојања других кардиоваскуларних болести и снажан независни предсказатељ морбидитета и морталитета [8-11]. Према резултатима студије *Framingham* [9], код болесника са АФ скоро је двоструко већа стопа смртности него код болесника са синусним ритмом, независно од животног доба и придружених обољења срца. Показало се да АФ повећава морталитет мушкараца један и по пут, а жена чак 1,9 пута.

Инсуфицијенција срца и АФ су често удружене и могу једна другу да преципитирају [12]. Поред тога, неконтролисана срча-

## Correspondence to:

Tatjana POTPARA  
Molerova 76,  
11000 Beograd, Srbija  
spotpara@sbb.rs

на фреквенција, променљиво трајање срчаног циклуса и губитак атријалне контракције временом могу да доведу до систолне дисфункције и дилатације леве коморе, односно тахикардиомиопатије [13]. Стварна учесталост тахикардиомиопатије код болесника са АФ није позната, али се зна да су оштећења реверзибилна уколико се на време успори рад срца или успостави синусни ритам [14].

Поред хемодинамских поремећаја, АФ значајно повећава ризик од тромбоемболијских компликација. Централне и системске емболије код болесника са АФ углавном настају услед откидања угрушака крви, најчешће локализованих у аурикули леве преткоморе [15]. Код болесника са АФ је двоструко већи ризик од фаталног можданог удара, а временом, путем „немих“ инфаркта, који пролазе без симптома, може да се развије деменција [16, 17]. У поређењу с особама истих година без аритмије, код болесника са АФ значајно је измењен квалитет живота [18, 19].

На преласку из 20. у 21. век АФ је, због своје све веће учесталости, проглашена незаразном епидемијом. У последњих 15 година она је незаобилазна тема на свим великим кардиолошким скуповима и, због несмањеног интересовања лекара, као и обима завршених и текућих истраживања, недавно је названа миленијумском аритмијом [1, 20]. И поред тога, лечење АФ у свакодневној клиничкој пракси и даље остаје стручни изазов.

## МЕХАНИЗМИ НАСТАНКА И ОДРЖАВАЊА АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ

Различити функционални и анатомски поремећаји који повећавају запремину, односно притисак у преткоморама мењају електричне и структурне особине миокарда или тонус аутономног нервног система и могу изазвати АФ.

### Порекло

У прошлости се АФ сматрала знаком митралне стенозе, најчешће реуматске срчане мане. Реуматска болест је све ређа и сада су уобичајени пратиоци АФ друга обољења срца, пре свега хипертензија и коронарна болест. Акутни узроци обично изазивају пролазну АФ, а њихово лечење уједно доводи и до излечења аритмије (инфаркт миокарда, миокардитис и перикардитис, емболија плућа, повећан унос алкохола или кофеина, хиперадренергичка стања као хипертиреоза, феохромоцитом, анемија, разни хируршки захвати, фебрилна стања и слично). Хронични узроци најчешће изазивају упорну аритмију, која траје дуго или се често понавља упркос лечењу. Ту се убрајају: структурна обољења срца, укључујући и урођене срчане мане, калцификацију митралног анулуса и обољења синусног чвора, затим несрчане болести (*diabetes mellitus*, *hiatus hernia*, хронична опструктивна болест плућа) и стања (гојазност

[4, 5, 21, 22]. Чиниоци који предиспонирају појаву АФ су и старије животно доба, мушки пол, дисфункција леве коморе, хипертрофија леве коморе и дилатација леве преткоморе [21].

Код млађих особа АФ може да буде удружена са другим преткоморским аритмијама. До 30% особа са синдромом преексцитације комора има и епизоде АФ, а са излечењем тзв. *reentry* тахикардије често нестају и понављање АФ [21, 23].

Генетска условљеност АФ још није довољно испитана. Око 5% свих АФ и до 15% тзв. *lone* АФ је наследно. Међутим, засада није познато да ли се породични облици могу клинички разликовати од стечене аритмије [24, 25].

## Настанак и одржавање

Основни електрофизиолошки поремећаји у миокарду преткомора подложном фибрилацији су скраћена рефрактерност независно од срчане фреквенције, снижен мировни потенцијал мембране, поремећаји у брзини провођења импулса и изражена дисперзија трајања акционог потенцијала и рефрактерности [21, 26]. Постоје три основна концепта настанка и одржавања АФ: *reentry* са вишеструким таласима, *reentry* с једним кругом и брза ектопична активност услед појачаног аутоматизма или касних и раних накнадних деполаризација (окидачки аутоматизам). Уколико је фреквенција ектопичног фокуса толико брза да поједини делови преткомора не могу да проводе сваки импулс, стварају се услови за развој АФ [26, 27].

За покретање АФ неопходни су окидач и супстрат. Окидачи су стимулација симпатикуса и парасимпатикуса, брадикардија, атријалне екстрасистоле или тахикардија, акцесорни атриовентрикуларни путеви и акутно истезање преткомора. Ектопична активност из предела ушћа плућних вена у леву преткомору често покреће АФ, а све је више доказа да ова активност игра улогу и у њеном одржавању [21, 28-31].

Једном покренута, АФ може да се одржава захваљујући већ постојећим патолошким променама у миокарду изазваним структурним обољењима срца. Међутим, и сама АФ већ у првим сатима изазива електричне, а затим и структурне промене у атријалном миокарду (електрично и механичко ремоделовање), што олакшава понављање и одржавање аритмије („АФ рађа АФ“). Према резултатима експерименталних студија, ове електрофизиолошке и структурне промене делимично су или потпуно реверзибилне током неколико недеља или месеци нормалног ритма. Дуготрајна АФ, међутим, доводи до додатних промена у виду хибернације, миолизе и хипертрофије, а затим иреверзибилне фиброзе и смрти хелије [21, 32]. У клиничкој пракси је добро познато да је теже успоставити синусни ритам што је АФ дуже трајала [33]. Неодложна кардиоверзија скраћује трајање АФ и, смањујући обим електро-механичког ремоделовања, смањује и ризик од скорог понављања АФ [21, 34].

## ЛЕЧЕЊЕ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ

Године 2001. управо је АФ била повод да се Европско кардиолошко друштво (*European Society of Cardiology – ESC*), Америчко удружење за срце (*American Heart Association – АНА*) и Амерички кардиолошки колеџ (*American College of Cardiology – ACC*) први пут састану, како би заједнички формулисали и објавили препоруке за лечење обољења срца [35]. Пет година касније објављена је и заједничка ревизија ових препорука [36]. То није нимало случајно: АФ је и данас најчешћи узрок хоспитализације због срчаних аритмија и на првом је месту по броју болничких дана. Годишњи трошкови лечења једног болесника су око 3.000 евра [37]. Лекари опште медицине, интернисти и кардиолози се свакодневно сусрећу с овом аритмијом.

Заједничке препоруке унеле су ред и у класификацију АФ. Клинички је најважнија следећа подела АФ:

- пароксизмална – престаје спонтано, траје до 48 сати, а најдуже седам дана; овде се убрајају и АФ конвертоване у првих 24-48 сати;
- перзистентна – не зауставља се спонтано и обично траје дуже од седам дана, а прекида се кардиоверзијом; и
- перманентна – кардиоверзија није успела или није ни покушана.

Новооткривена АФ је прва дијагностикована епизода у животу; следећа је рекурентна. Поред тога, постоје симптоматска и асимптоматска аритмија. Валвуларна АФ је удружена с реуматским обољењем митралног залиска или механичким валвулама, а невалвуларна обухвата све остале облике. Секундарна АФ је пролазна аритмија настала током различитих акутних болести и хиперадренергичких стања. Појам тзв. *lone* АФ се односи на аритмију код особа до 60 година, без кардиопулмоналног обољења, укључујући и артеријску хипертензију; код старијих особа без структурног обољења срца АФ се означава као идиопатска [36].

### Терапијски циљеви

Током последњих десет година дошло је до значајних промена у приоритетима при лечењу АФ. Најважнији терапијски циљеви сада су превенција тромбоемболија и контрола фреквенције у коморама, како би се смањили симптоми аритмије и ризик од појаве инсуфицијенције срца. Лечење поремећаја срчаног ритма и даље је један од терапијских циљева, али успостављање и одржавање синусног ритма више нису примарни циљеви [36].

### Превенција тромбоемболијских компликација

Ацетилсалицилна киселина смањује ризик од можданог удара за 22% у односу на плацебо, а орални антикоагуланси (ОАК) за додатних 30-50% у односу на ацетил-

салицилну киселину [38]. Међутим, ОАК повећавају ризик од крварења, па је неопходно пажљиво дозирање уз честе контроле интернационалног нормализованог односа (*International Normalized Ratio – INR*), који треба да је између 2 и 3 [39]. Инциденција интракранијалне хеморагије код болесника са АФ који примају ОАК је свега 0,3%, али ова крварења чине 90% смртних исхода и морбидитета повезаних с крварењима [40].

Досада је предложено неколико схема за стратификацију тромбоемболијског ризика код болесника са АФ. Оне се заснивају на различитим комбинацијама фактора ризика за које је доказано да имају независну предиктивну вредност (претходни мождани удар, старост преко 75 година, хипертензија и инсуфицијенција срца, а у некој мери и дијабетес и женски пол) [41]. Најпознатија је скала *CHADS<sub>2</sub>*, која обухвата првих пет поменутих фактора ризика, с тим да претходни мождани удар носи два бода [36]. Ове скале омогућавају јасно разликовање болесника с минималним ризиком (скор 0, превенција није потребна или се даје ацетилсалицилна киселина) и високоризичних болесника (скор 2 и већи, индиковани су ОАК), док група с интермедијарним ризиком остаје недовољно стратификована и није лако одмерити тромбоемболијски ризик у односу на хеморагијски [36, 42, 43]. Према последњим препорукама, код ових болесника лечење зависи од процене лекара, али и опредељења самог болесника [43].

Испитивање практичне примене препорука у клиничком раду показало је да, упркос убедљивим доказима о ефикасности и прихватљивој безбедности ОАК, њихова примена код високоризичних болесника и даље ретко прелази 60%, док је код болесника с малим тромбоемболијским ризиком непримерено велика [44, 45]. Показало се такође да болесници с пароксизмалном АФ примају ОАК много ређе него што би требало према скору *CHADS<sub>2</sub>* [45]. Оваква пракса нема основа, јер постоје чврсти докази да тромбоемболијски ризик не зависи од типа АФ [46]. Другим речима, превенција тромбоемболија код болесника с пароксизмалном АФ треба да се заснива на идентичним принципима као и код перзистентне и перманентне аритмије [36, 43]. Када се примене у одговарајућој индикацији, ефикасност ОАК даље зависи од дужине интервала у којем *INR* заиста има терапијску вредност. На вредност *INR* утичу бројни чиниоци (интеракције с храном и лековима, генетске одлике метаболизма), тако да је сталан надзор болесника неопходан, што је праћено трошковима и доста зависи од мотивације самог болесника [44]. Тешкоће повезане с применом ОАК могле би се превазићи формулацијом нових, једнако ефикасних, антикоагулантних лекова који не захтевају хематолошки мониторинг. Први такав лек – ксимелагатран – показао је добре резултате, али и значајну хепатотоксичност, због чега је обустављена његова примена. У току је испитивање неколико оралних инхибитора тромбина или фактора *Xa* (дабигатран, ривароксабан и других), а до њихових коначних резултата ОАК несумњиво остају терапија избора [44].

## Медикаментно лечење

Фармаколошко лечење је и даље најраспрострањеније у клиничкој пракси. Контрола коморске фреквенције се сматра задовољавајућом ако је брзина рада срца у стању мировања 60-80 откуцаја у минути, а током умерене физичке активности 90-115 откуцаја у минути. Од лекова се користе дигиталис, верапамил, дилтиазем, бета-блокатори и врло ретко амјодарон. Успех фармаколошке контроле срчане фреквенције је око 80%, а најефикаснија је комбинација дигиталиса и бета-блокатора [36].

Успостављање синусног ритма може да се постигне лековима Ia групе (кинидин), Ic (пропафенон, флекаинид) и III групе (соталол, амјодарон, дофетилид). Лекови I групе су ефикаснији, али су контраиндиковани код значајног структурног обољења срца или систолне дисфункције леве коморе [36]. Фармаколошка конверзија је најефикаснија у првих седам дана од појаве АФ (до 80%), а ефикасност кинидина је око 75% чак и када је АФ трајала месецима. Конверзија кинидином је безбедна искључиво у болничким условима, уз континуирани телеметријски и електрокардиографски мониторинг [47, 48].

Одржавање синусног ритма је обично тежи задатак од конверзије; најчешће захтева дуготрајну примену антиаритмика у ванболничким условима, када је ризик од проаритмијских и других нежељених дејстава већи (Табела 1). Теоријски, идеалан антиаритмик за АФ треба безбедно и ефикасно да превенира АФ без обзира на то да ли постоји структурно обољење срца и без интеракције с ОАК. У пракси такав антиаритмик засада не постоји, али су у току бројна истраживања у неколико различитих правца. Испитују се: атриоселективни лекови (вернакалант), блокатори натријум-јонске струје (пилсикаинид, ранолазин), инхибитори  $I_{K_{\text{rach}}}$  струје (*NIP-151*), регулатори јона калцијума (*JTV519*), инхибитори  $Na^+/K^+$  измењивача (*KB-R7943*), модификатори мембранских спојница (*GAP-134*), антиаритмијски пептиди (ротигаптитид) и антагонисти серотонинских рецептора (*RS-100302*) [49].

У клиничкој пракси амјодарон има најповољнији однос знатне ефикасности и минималних хемодинам-

ских и проаритмијских дејстава, али испољава велику органотоксичност [36]. Због тога је читав низ истраживања усмерен ка налажењу нетоксичног облика амјодарона. Прво се покушало са селективним блокаторима калијумових струја (азимилид, тедисамил), који су касније напуштени због израженог проаритмијског дејства. Дронедарон, најкраће описан као дејодирани амјодарон, прошао је кроз све фазе испитивања, закључно с клиничким студијама *DAFNE*, *EURIDIS*, *ADONIS*, *ERATO*, *ANDROMEDA* и *ATHENA*, те би ускоро требало да буде регистрован за клиничку примену у Европи. То је први антиаритмик који смањује смртност од кардиоваскуларних обољења под условом да не постоји значајна систолна дисфункција леве коморе (код болесника с овим поремећајем повећава морталитет, погоршавајући инсуфицијенцију срца). Мада не испољава органотоксичност, изгледа да је дронедарон много мање делотворан од амјодарона. Студија *DIONYSOS*, која директно пореди ова два лека, још није завршена [49].

## Нефармаколошко лечење

Нефармаколошка контрола срчане фреквенције подразумева аблацију артериовентрикуларног (АВ) чвора с уградњом трајног пејсмејкера. У прошлости је за аблацију коришћена електрична струја, која је касније замењена радиофреквентном (РФ) енергијом. РФ-катетерска аблација АВ чвора је индикована код болесника са субоптималном медикаментном контролом коморске фреквенције и код болесника који не подносе лекове (најчешће због значајне симптоматске брадикардије), а успешна је код више од 90% болесника. У првих недељу дана од аблације постоји мали ризик од коморских проаритмија (<0,1%) који се превазилази бржим пејсингом [1, 50].

Нефармаколошко успостављање синусног ритма најчешће подразумева примену спољашњег синхроног једнофазног или двофазног DC шока, који је први применио Лон (*Lown*) 1962. године, а успех је и до 95% [1].

Када је у питању нефармаколошка контрола синусног ритма, потпуно нова перспектива у лечењу АФ

**Табела 1.** Антиаритмици за контролу ритма у клиничкој пракси  
**Table 1.** Antiarrhythmics approved for atrial fibrillation

Лек Drug	Ефикасност Efficacy	Срчана болест / Heart disease		Интеракција са ОАК OAC-interact	Нежељена дејства Adverse effects
		Не / No	Да / Yes		
Пропафенон Propafenone	65-75%	1. избор 1st choice	Контраиндикован Contraindicated	Не No	1:1 АВ провођење 1:1 AV conduction
Флекаинид Flecainide	70-80%	1. избор 1st choice	Контраиндикован Contraindicated	Не No	1:1 АВ провођење 1:1 AV conduction
Соталол Sotalol	37-74%	2. избор 2nd choice	Да* Yes*	Не No	Брадикардија, QT, TdP Bradycardia, QT, TdP
Амјодарон Amiodarone	65%	3. избор 3rd choice	1. избор 1st choice	Да Yes	Органотоксичност Organotoxicity
Дофетилид Dofetilide	58%	3. избор 3rd choice	2. избор 2nd choice	Да Yes	QT, TdP

\* када је систолна функција леве коморе нормална;

ОАК – орални антикоагуланси; АВ – артериовентрикуларно; QT – продужење QT интервала; TdP – *torsade de pointes*

\* when normal left ventricular function

ОАК – oral anticoagulants; AV – arterioventricular; QT – QT interval prolongation; TdP – torsade de pointes

указала се када су Хаисагуере (*Haissaguerre*) и сарадници показали да изолација плућних вена РФ-катетерском аблацијом може да излечи пароксизмалну АФ. Отада се ова метода непрестано развија. Сада постоје екстензивне РФ-катетерске процедуре са трансепталним приступом и креирањем вишеструких лезија које пружају могућност лечења перзистентне АФ чак и када је дуже трајала. Као модел за ове лезије послужио је хируршки поступак *MAZE*, који даје одличне резултате у лечењу чак и дуготрајне АФ, али је резервисана само за болеснике код којих је већ индикована кардиохируршка интервенција. Успех РФ аблације у лечењу пароксизмалне АФ је до 80% током 1-3 године праћења, а компликације су ретке (стеноза плућних вена, атриоезофагусна фистула, перикардна ефузија, мождани удар, појава атријалног флатера). Основни проблем је опоравак провођења кроз линије аблације и због тога се убрзано ради на техничким унапређењима и новим изворима енергије који би омогућили трајно дејство. Тренутно се изводи неколико студија које испитују дугорочни ефекат РФ аблације на морбидитет и морталитет болесника са АФ [50].

Примена пејсмејкера са алгоритмима за превенцију АФ тренутно је резервисана за болеснике којима је пејсмејкер иначе потребан [50].

### Контрола срчане фреквенције према контроли срчаног ритма

Донедавно се подразумевало да је контрола срчаног ритма терапија избора за АФ. Међутим, у периоду 2000-2004. године завршено је пет мултицентричних, рандомизираних, проспективних студија (*PIAF, RACE, STAF, AFFIRM, HOT-CAFE*), с укупно 5.239 болесника просечне старости од 65 година, које су показале да контрола ритма нема никакве предности у односу на контролу фреквенције када су у питању морталитет, морбидитет, тромбоемболијске компликације и смањење симптома [51]. Резултати ових студија покренули су неколико важних питања. Пре свега, оне су укључиле стари-

је болесника са АФ и бар још једним тромбоемболијским ризиком или више њих. Када су у питању младе и релативно здраве особе са симптоматском АФ, већина и даље сматра да прво треба покушати контролу срчаног ритма [36]. Друго, у наведеним студијама било је мање од 30% болесника с инсуфицијенцијом срца код којих би контрола ритма могла чинити значајну разлику. Међутим, студија *CHF-AF*, која је завршена 2008. године, са 1.376 болесника просечне старости од 66 година код којих је ејекциона фракција леве коморе била значајно смањена ( $\leq 35\%$ ), дала је исте резултате као претходна истраживања [52]. Код ових болесника АФ је пре показатељ тешког ирверзибилног оштећења миокарда него узрочник повећаног морталитета [14].

Дилема контрола ритма или контрола фреквенције још није разрешена. У суштини, највећи допринос ових студија јесте у томе што се показало да дужина примене ОАК треба да зависи од тромбоемболијског ризика, а не од облика АФ. Високоризични болесници треба да наставе да примају ОАК и када је контрола ритма успешна, јер се учесталост и трајање евентуалних асимптоматских АФ не могу тачно проценити [36].

### ЗАКЉУЧАК

По свему судећи, АФ ће још дуго бити међу водећим темама на скуповима кардиолога. У протеклих стотину година оптимално лечење није постигнуто. Тек је започето усмеравање према различитим механизмима ове аритмије, уз све распрострањеније схватање значаја превенције АФ.

У току су испитивања улоге антагониста система ренин-ангиотензин-алдостерон, статина и антиинфламаторних лекова у лечењу саме аритмије, трагање за безбеднијим антикоагулансима и антиаритмицима, као и убрзани развој нефармаколошких метода. Међутим, потпуно излечење АФ код већине болесника још није могуће, те су у свакодневnoj клиничкој пракси неопходни додатни напори усмерени на превенцију компликација ове аритмије.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Prystowsky EN. The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(6):575-82.
2. Lip GY, Beevers DG. ABCs of atrial fibrillation: history, epidemiology and importance of atrial fibrillation. *BMJ.* 1995; 311:1361-3.
3. Zimetbaum P. An argument for maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2005; 111:3150-6.
4. Heeringa J, Van der Kuip AM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006; 27:949-53.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 110:1042-6.
6. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 1994; 74:236-41.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, 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.
8. Taggar JS, Marin F, Lip GYH. Mortality in patients with atrial fibrillation: improving or not? *Europace.* 2008; 10:389-90.
9. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98:946-52.
10. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. *Eur Heart J.* 1999; 20:896-9.
11. Potpara T, Marinković-Erić J, Grujić M, Ostojić M, Vujsić-Tešić B, Polovina M, et al. Relationship between mortality of patients with atrial fibrillation and mortality of general population in Serbia. *Srp Arh Celok Lek.* 2010 (in press).
12. Neuberger HR, Mewis C, Van Veldhuisen DJ, Schotten U, Van Geleerd IC, Allessie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2007; 28:2568-77.
13. Cha Y, Redfield MM, Shen W, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation.* 2004; 109:2839-43.

14. Savelieva I, Camm AJ. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace*. 2004; 5:55-519.
15. Lip GYF. The prothrombotic state in atrial fibrillation: new insights, more questions, and clear answers needed. *Am Heart J*. 2000; 140:348-50.
16. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Islany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004; 25:1734-40.
17. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*. 2007; 28:1962-7.
18. The AFFIRM Investigators. Quality of life in atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005; 149:112-20.
19. Ong L, Irvine J, Nolan R, Cribbie R, Harris L, Newman D, et al. Gender differences and quality of life in atrial fibrillation: the mediating role of depression. *J Psychosom Res*. 2006; 61:769-74.
20. Cain ME, Curtis AB. Rhythm control in atrial fibrillation – one setback after another. *N Engl J Med*. 2008; 358:2725-7.
21. Allesie MA, Boyden PA, Camm JA, Kleber AG, Lab M, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 103:769-77.
22. Potpara T, Marinković-Erić J, Grujić M, Radojković-Ćirković B, Vujisić-Tešić B, Petrović M. Uticaj dijabetesa melitusa na uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa perzistentnom fibrilacijom pretkomora. *Srp Arh Celok Lek*. 2002; 130(5-6):189-92.
23. Grujić M, Potpara T, Vulić D. Pretkomorsko treperenje (Atrijalna fibrilacija). Banja Luka, Republika Srpska: Fondacija „Zdravlje i srce“; 2004.
24. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Ven Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of not-so-lone atrial fibrillation. *Europace*. 2008; 10:668-73.
25. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004; 291:2851-5.
26. Kamalvand K, Tan K, Lloyd G, Gill J, Bucknall C, Sulke N. Alterations in atrial electrophysiology associated with chronic atrial fibrillation in man. *Eur Heart J*. 1999; 20:888-95.
27. Nattel S, Ehrlich JR. Atrial fibrillation. In: Zipes D, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p.512-522.
28. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339:659-66.
29. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chung A, Hassan S, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002; 105:1077-81.
30. Wang X, Shi H, Sun Y, Gu J, Zhou L, Liu X. Circumferential pulmonary vein isolation: the role of key target sites. *Europace*. 2008; 10:197-204.
31. Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Om OJ. Treatment of atrial fibrillation by silencing electrical activity in the posterior inter-pulmonary-vein atrium. *Europace*. 2008; 10:265-72.
32. Ausma J, Van der Velden HM, Lenders MH, Van Ankeren EP, Jongasma HJ, Ramaekers FC, et al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. *Circulation*. 2003; 107:2051-8.
33. Potpara T, Čirović-Radojković B, Marinković-Erić J, Grujić M, Vujisić-Tešić B. Clinical prediction of time to recurrence of persistent atrial fibrillation after cardioversion. In: *International Proceedings of 11th International Symposium on Progress in Clinical Pacing*, Rome, Italy, December 2004. Santini M, Ricci R, editors. Rome: Monduzzi Editore; 2004. p.85-88.
34. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, Heidbuckel H, Geller CJ, Kirchof P, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace*. 2008; 10:21-37.
35. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*. 2001; 22:1852-1923.
36. 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.
37. Ringborg A, Nieuwlaet R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Cost of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2008; 10:403-11.
38. Hart 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. Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006; 117:493-9.
40. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomerancki NK, Singer DE, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007; 120:700-5.
41. Hughes M, Lip GYH. Stroke and thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification scheme and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008; 99:295-304.
42. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008; 39:1901-10.
43. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008; 133:546S-92S.
44. Nieuwlaet R, Conolly SJ. Stroke prevention in atrial fibrillation: better use of anticoagulation and new agents will lead to improved outcomes. *Heart*. 2009; 95:95-7.
45. Nieuwlaet R, Capucci A, Lip GYH, Olsson S, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patient: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006; 27:3018-26.
46. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:2156-61.
47. Potpara T, Grujić M, Radojković B, Marinković J, Mujović N. Konverzija atrijalne fibrilacije kinidin sulfatom – bezbedan i efikasan način za uspostavljanje sinusnog ritma. *Balneoclimatologija*. 2001; 25(2):239-42.
48. Potpara T, Grujić M, Marinković J, Radojković B, Vujisić B. The safety and efficacy of quinidine sulphate in conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. 2nd Virtual Congress of Cardiology, Nov, 2001, Available from: <http://www.fac.org.ar/scvc/llave/tlibres/tl064/tl064i.htm>.
49. Savelieva I, Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace*. 2008; 10:647-65.
50. Koebe J, Kirchhof P. Novel non-pharmacological approaches for antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation. *Europace*. 2008; 10:433-7.
51. Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Dello Ruso 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.
52. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358:2667-77.

## Hundred Years of Atrial Fibrillation: Current Knowledge and Perspectives

Tatjana Potpara, Miodrag Grujić

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

### SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in general population. AF in humans was first described in 1903. Gradually, it has been well appreciated that AF is not just an acceptable alternative for normal rhythm but rather a serious threat, related to increased mortality and cardiovascular morbidity. AF can precipitate or worsen pre-existing heart failure, may cause the development of tachycardiomyopathy and is an independent risk factor for thromboembolic events, most frequently stroke. It has long been believed that rhythm control is the best therapy for AF. Nowadays there is a clear scientific proof that rhythm control offers no benefit over frequency control, at least for older patients, even with advanced left ventricular dysfunction. However, optimal treatment for

younger, highly symptomatic, otherwise healthy AF patients has not been designed. Available antiarrhythmics have considerable proarrhythmic potential or organ toxicity, and new safer drugs are under investigation. Nonpharmacological approaches, namely RF-catheter ablation, are rapidly developing. Prevention of thromboembolism is imperative, and new safer oral anticoagulants have been intensively investigated. Recent randomized studies (PIAF, RACE, STAF, AFFIRM, HOT-CAFE) did not solve the issue of optimal arrhythmia treatment, but they emphasized the prevention of thromboembolism based on risk factors, and not on AF type, mainly because asymptomatic episodes of AF may not be clinically recognised.

**Keywords:** atrial fibrillation; thromboembolism; rhythm control; frequency control

Примљен • Received: 27/01/2009

Прихваћен • Accepted: 13/02/2009