



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Маја Шипић

ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ ВОЛУМЕНА ЛЕВОГ
АТРИЈУМА И КОНЦЕНТРАЦИЈЕ Н ТЕРМИНАЛНОГ
ФРАГМЕНТА Б ТИПА НАТРИУРЕТСКОГ ПЕПТИДА У
СЕРУМУ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АТРИЈАЛНОМ
ФИБРИЛАЦИЈОМ

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2014

Рад посвећујем мојој мами

Велику захвалност дугујем ментору проф. др Зорану Марчетићу, на искреној подршци, стрпљењу и саветима током израде докторске дисертације.

Захваљујем се проф. др Синиши Димковићу и ценим сваки његово савет и сугестију током наше сарадње.

Несебичну подршку имала сам и од доц. др Снежане Лазић и искрено сам јој захвална.

Велико хвала проф. др Радојци Столићу, који ме је непрестано храбрио, мотивисао, критиковао и помагао да овај рад приведем крају.

Захвална сам и колективу Лабораторије Интерне клинике КБЦ у Приштини без чије подршке не би била могућа реализација обог истраживања.

Захваљујем се породици на стрпљењу и подршци током израде рада.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Епидемиологија и патофизиологија атријалне фибрилације	2
1.2. Електрокардиографске карактеристике и класификација атријалне фибрилације	8
1.3. Узроци настанка атријалне фибрилације	10
1.4. Компликације атријалне фибрилације	11
1.5. Лечење атријалне фибрилације	13
1.6. Фактори који утичу на прогнозу атријалне фибрилације	20
2. ЦИЉЕВИ РАДА	26
3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА	27
3.1. Испитаници	27
3.2. Ехокардиографски преглед	28
3.3. Статистичка анализа	30
4. РЕЗУЛТАТИ	32
4.1. Основне клиничке карактеристике испитиваних пацијената	32
4.2. Ехокардиографски параметри	42
4.3. Анализа серумске концентрације НТ-проБНП	45
4.4. Терапија	51
4.5. Прогностички значај Индекса волумена левог атријума (ЛАВИ) и серумске концентрације НТ-проБНП на успостављање и одржавање синусног ритма	53

5. ДИСКУСИЈА	56
5.1. Демографске карактеристике пацијената са различитим клиничким формама атријалне фибрилације	57
5.2. Предиспонирајући фактори атријалне фибрилације.....	58
5.3. Клиничка слика атријалне фибрилације.....	60
5.4. Коморбидитети код различитих форми атријалне фибрилације.....	61
5.5. Разлике у клиничким карактеристикама болесника са пароксизмалном, перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом	63
5.6. Разлике у ехокардиографским параметрима пацијената са пароксизмалном, перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом	65
5.7. Анализа НТ-проБНП код пацијената са пароксизмалном, перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом	69
5.8. Прогностички значај волумена левог атријума и НТ-проБНП у серуму на успостављање и одржавање синусног ритма	74
5.9. Анализа примењене терапије	76
6. ЗАКЉУЧЦИ	81
7. ЛИТЕРАТУРА.....	82

1.УВОД

Атријална фибрилација (АФ) је преткоморска тахиаритмија коју одликује неусклађена деполаризација преткомора, са поремећајем механичке функције и варијабилном и ирегуларном фреквенцијом комора. То је најчешћа аритмија у свакодневној клиничкој пракси. Клинички симптоми атријалне фибрилације су палпитације, смањена толеранција на напор, атипичан дискомфор у грудима и малаксалост. Преваленција у општој популацији се процењује од 0,4 до 1%, и расте са старашћу до 8 % код старијих од 80 година [1,2].

Патофизиологија АФ је комплексна и мултифакторијална. Водећа етиологија је различита код различите субпопулације пацијената. Развој атријалне фибрилације води до многих структурних и електричних промена доприносећи њеном одржавању [3]. Мада је патофизиологија механизма настајања АФ била предмет испитивања многих студија, делом ипак остаје неразјашњена.

Атријална фибрилација је епидемиолошки јасно удружена са осталим кардиоваскуларним обољењима као што су срчана слабост, коронарна болест, валвуларне болести, дијабетес мелитус и хипертензија [4]. Експес катехоламина, хемодинамски стрес, исхемија атријума, атријална инфламација, метаболички стрес и каскадна активација неурохуморалног система могу помоћи настанку АФ [4]. Код неких пацијената са АФ, нема јасног патолошког супстрата и етиологија остаје непозната. Тада се таква АФ назива “*lone AF*” [4].

Атријална фибрилација је удружена са повећаним морталитетом и морбидитетом и са повећаним ризиком од тромбоемболијских догађаја [5]. Пуна ефикасна терапијска процедура АФ није још дефинисана, можда због недовољног разумевања неких патофизиолошких аспеката аритмије и компликоване природе још неоткривених узрока АФ. Штавише, подаци не доказују убедљиво да је пуна аритмијска терапија (контрола ритма) боља од контроле фреквенције АФ [6,7]. У класичне факторе ризика за настанак АФ убрајају се узнапредовала старост, мушки пол, валвуларне болести, срчана слабост, хипертензија и болести тироидне жлезде.

1.1. Епидемиологија и патофизиологија атријалне фибрилације

Епидемиолошки подаци који се налазе у литератури не разликују се много везано за поднебље. У САД се наводи да је АФ „захваћено“ 2,3 милиона људи и да број драматично расте са старашћу пацијента са органском болешћу срца [8]. Процент “*lone* АФ “ се креће од 12-30% пацијената са АФ [2,3].

Атријална фибрилација је описана први пут 1903. године и тада ју је Hering назвао "pulsus irregularis perpetus". Sir James Mackensi је касније дао прву класичну дефиницију arrhythmia perpetua а 1909. године је урађен први ЕКГ запис који су независно један од другог објавили Lewis i Rotheberger [9,10].

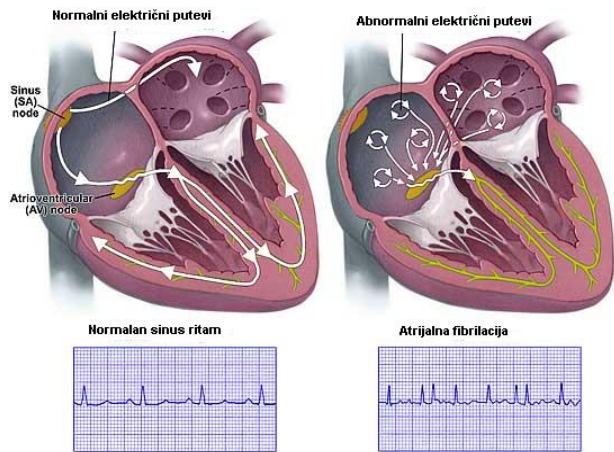
Занимљиво је да АФ није дуго привлачила посебну пажњу кардиолога до пре 30-так година. Углавном је велико интересовање било усмерено на вентрикуларне аритмије а атријална фибрилација се сматрала прихватљивом заменом за синусни ритам. Али резултати најпре Framingham студије [11] а затим и скорашњих студија (PIAF, RACE, AFFIRM) указале су да је атријална фибрилација болест и да је значајна претња здрављу [12].

Атријална фибрилација је удружена са повећаним ризиком од можданог удара, срчане слабости и општег морталитета [13,14]. Стопа можданог удара код пацијената са невалвуларном АФ просечно је 5 % годишње, 2 до 7 пута већа него код популације без АФ [5]. Примена оралне антикоагулантне терапије (ОАК) варфарином или другим антагонистима витамина К смањује тај ризик за око 70% [15,16]. Међутим, ОАК подижу ризик од већих криверња са 0,9 на 2,2 % тако да се могу применити само у пажљиво одабраној популацији [17]. Зато у клиничкој пракси АФ остаје једна од најтежих аритмија за лечење а критеријуми за примену различитих терапијских модалитета су и даље предмет дискусије годинама уназад [18].

Дуги низ година многе школе истраживача су се "такмичиле" да објасне механизме АФ. Аритмије настају због поремећаја у стварању или провођењу импулса у срцу. Поремећај у стварању импулса може бити последица измењеног аутоматизма, "тригерованог" аутоматизма или кружног кретања надражаја. АФ најчешће настаје

кружним кретањем електричне дражи, а ређе услед појачаног или "тригерованог" аутоматизма ектопичног фокуса. Нехомогеном и дисконтинуираном ширењу деполаризације погодује и сложена анатомија преткомора са ушћима шупљих вена и коронарног синуса у десној и плућних вена у левој преткомори, неуједначена дебљина атријалног миокарда и анизотропија. Анизотропија је физиолошка последица односа броја бочних и терминалних спојева кардиомиоцита који непосредно повезују цитоплазме суседних ћелија, олакшавајући пренос електричног сигнала, тако да је брзина провођења до три пута већа у правцу пружања миокардних влакана него трансверзално, док за реполаризацију важи обрнуто. Успоравање или прекид провођења импулса лакше настају дуж миокардних влакана, стварајући тако услове за кружно кретање дражи [19].

Од средине до краја 80-тих година, теорија присуства мултиплих таласа била је широко прихваћени механизам АФ [19]. Ову хипотезу су развили Мое и сар. а накнадно је потврђена и на експерименталном моделу [20,21]. Према овој хипотези, АФ произилази из присуства мултиплих *reentry* таласа који се јављају истовремено и у левом и у десном атријуму. Сматрали су да АФ настаје тако што почетни талас деполаризације наилази на острвца или траке рефрактарног ткива, због чега се дели на више мањих таласа. Њихово даље кретање је случајно и зависи од ексцитабилности и рефрактарности околног миокарда. Што је више ових таласа мања је вероватноћа да се постепено изједначе у фазама ексцитабилности и рефрактарности, а ако је њихов број мали повећава се могућност међусобног стапања и успостављања регуларног ритма. Број таласа одређен је масом преткомора, просечним трајањем рефрактарног периода и брзином спровођења импулса. Експериментално је потврђено да је за одржавање АФ неопходно најмање четири до шест електричних таласа [22,23].



Слика 1. Слика нормалног пута деполаризације (лево) и мултиплих *reentry* таласа који доводе до атријалне фибрилације (десно)

Haissaguerre и сар. су заслужни за запажање да је АФ често изазвана фокалним изворима а аблација тих "окидача" доводи до елиминације АФ [24]. У суштини, различита патолошка стања доводе до електричне нестабилности мембране ћелија на крају иначе нормалног акционог потенцијала. То ствара услов настанка раних и касних накнадних деполаризација, које могу да досегну праг окидања ћелије и да изазову пароксизам тахикардије непосредно (уколико се праг окидања ћелије достиже понављано) или преко екстрасистоле (ако је праг окидања достигнут једном). Ови ектопични фокуси су нађени у орифицијуму левих и десних плућних вена али и у близини горње шупе вене [25]. Nathan i Eliakim су први скренули пажњу на присуство срчаног ткива у виду рукавца у плућним венама [26]. Данас је опште познато да се срчана мишићна влакна шире из ЛА у све плућне вене у дужини 1 до 3 цм, дебљина ових мишића је највећа у проксималном делу вена (1-5мм) са постепеним смањењем дистално. [27,28]. Око две трећине миоцита из плућних вена за разлику од обичног атријалног миокарда, испољава спонтану електричну активност другачију од синусног чвора, склоност према раним накнадним деполаризацијама и брзим спонтаним пражњењима која могу да иницирају АФ [19]. Такође, ненормална деполаризација може бити покренута из миофибрила леве или десне преткоморе, из измењеног септума, из предела *fosse ovalis*, *istmusa ili criste terminalis* [23]. Успостављање АФ доводи до структурних и електричних промена атријума, процеса који је означен као ремоделовање. Творац појма "**електрично ремоделовање**", Alessie предложио је да се промене узроковане АФ поделе у четири велике групе на основу редоследа њиховог јављања:

1." Уколико АФ траје неколико минута, долази до *метаболичког ремоделовања* и промена у интрацелуларној концентрацији јона, у активности јонских пумпи и фосфорилацији јонских канала. Тако се миокард прилагођава променама срчане фреквенције.

2. Ако АФ траје пар сати или дана долази до промена у генској експресији или синтези протеина у ћелији, што доводи до скраћења акционог потенцијала и рефрактарног периода у атријалном миокарду. То је у суштини *електрично ремоделовање*.

3. Понављана АФ, нарочито она која траје дуже од недељу дана, може да узрокује промене у *контрактилности миоцита*, односно хибернацију.

4. Ако АФ траје месецима и годинама долази до иреверзibilних односно *структурних промена* које се манифестују фиброзом, хипертрофијом миоцита, губитком саркомера, акумулацијом гликогена, променама у митохондријама, дилатацијом преткомора и масном дегенерацијом" [19,23.29].

"На ћелијском нивоу нађено је да после пар минута брзе стимулације преткомора долази до повећања концентрације интрацелуларног калцијума, што слаби L-калцијумску јонску струју (I-Cal), путем транс-сарколемалног градијента калцијумових јона и путем активације L-калцијумских канала узроковане нагомиланим интрацелуларним калцијумом. Ове промене се називају "псеудоремоделовање" и такође скраћују атријални рефректарни период. Када брза атријална стимулација траје неколико минута и дуже, долази до нисходне регулације L-калцијумских канала. После неколико сати или дана долази до експресије гена који регулишу густину и функцију калцијумских канала и ове промене чине основу правог електрофизиолошког ремоделовања. То би био основ става да атријална фибрилација "рађа" атријалну фибрилацију. Ови процеси су реверзibilни и врло брзо након конверзије АФ у синусни ритам, током неколико сати или дана, долази до усходне регулације густине L-калцијумских канала и до опоравка њихове функције" [19].

Осим ових јасно дефинисаних механизма аритмије многи фактори доприносе иницирању и одржавању АФ. Старост је значајан фактор ризика за равој АФ. Најпре су студије на животињама указале на повећану интерстицијалну фиброзу атријума повезану са старењем а затим су Spach и Dolber [30] описали микроскопске промене у

виду фиброзе између група влакана удружене са последичном дисоцијацијом бочних спојева кардиомиоцита које доводе до анизотропије и тако обезбеђују неопходан супстрат за *reentry* механизам.

Новија истраживања показују да промене тонуса и симпатикуса и парасимпатикуса могу да претходе настанку пароксизмалне АФ код многих пацијената [22,31]. Вагусна и симпатикусом изазвана АФ показују различите клиничке слике. Вагусна се јавља ноћу, после оброка и узимања алкохола а симпатикусна дању, у току физичког напора или менталног стреса [19]. Напредак у генетским истраживања током последњих десетак година омогућила су идентификацију мутација и детекцију генских полиморфизама који су удружени са АФ [30]. Ризик од АФ је већи скоро 2 пута код рођака првог степена особа са АФ а нарочито ако се јави у млађем животоном добу [30]. Али у односу на остале моногенске фамилијарне срчане болести, као што су хипертрофична кардиомиопатија или синдром продуженог QT интервала, АФ показује значајну генску хетерогеност [30].

Један од најчешће окривљених механизма је атријално истезање (*stretch*) које доводи иницирања механоелектричних промена (промене на нивоу калцијумских канала, појачана спонтана активност плућних вена, појачана атријална синтеза Ангиотензина II, појачана експресија *matrix metalloproteinaza* (MMs)) које воде настајању и одржавању АФ [30].

На улогу инфламације у настајању АФ упућују инфламаторна стања као што су миокардитис, перикардитис и кардијална хирургија, које су често удружене са аритмијама. Последњих неколико година посвећено је много пажње процени улоге инфламације у АФ [35]. Једна од првих студија о потенцијалној вези инфламације, у склопу акутног перикардитиса и аритмије објављена је још пре 30-так година [4,32]. Међутим тек истраживања *Bruinsa* и сар. 1997-е год. сугерише улогу инфламације у АФ [33,34,35]. Они описују високу инциденцију АФ у постоперативној кардијалној хирургији, што представља стање јаког инфламаторног процеса. Истраживање је показало директну повезаност запаљења и АФ након аортокоронарног *Bypassa* са највећом учесталости 2-ог и 3-ег постоперативног дана уз истовремено максималну елевацију C – реактивног протеина (CRP) [35]. Промене у маркерима инфламације описане су и код пацијената са не-постоперативном АФ. *Chung* и сар. 2001. године налазе да је CRP сигнификантно виши код пацијената са пароксизмалном и хроничном

АФ у односу на пацијенте у контролној групи, и тај ниво је виши код хроничне АФ него у групи са пароксизмалном АФ [33]. Даља истраживања су показала да је виши ниво плазма концентрација CRP код пацијената са перманентном и перзистентном АФ у поређењу са општом популацијом [33,36,37], и да је повишен CRP фактор ризика за развијање АФ у дужем периоду праћења. Већина студија документовала је CRP као корисни предсказивач раног повратка аритмије после успешне кардиоверзије код пацијената са АФ чак и после прилагођавања резултата за мултипле факторе ризика, као што су хипертензија и коронарна болест [37,38]. Заслужује пажњу и студије које наводе да је висина CRP повезана са величином левог атријума и трајањем АФ пре кардиоверзије, што указује на повезаност инфламације и структурног ремоделовања атријума [39,40]. Однос инфламације и АФ може се поткрепити и са неколико клиничких студија које документују висок ниво осталих маркера инфламације (ИЛ-6, TNF) који се разликују код пацијената са и без аритмије [4,41]. Висок ниво ИЛ-6 и фибриногена након аортокоронарног *Bu-pasa* примећен је код пацијената који су развили АФ. На молекуларном нивоу откривено је да је развој постоперативне АФ повезан са 174G/C полиморфизмом ИЛ-6 промотер гена. У посебном истраживању 110 пацијената након коронарног *Bu-pasa* генетска анализа открила је да је GC генотип удружен са вишим нивоима ИЛ-6 и већим инфламаторним променама [42]. Недавно су објављени подаци и за пацијенте са не-оперативном АФ, и код пацијената са АФ налазе се повећане концентрације ИЛ-6 у односу на здраву контролну групу [38,39,43,44,45]. Sata и сар. су мерили вредности TNF α и остале индексе инфламације код 15 пацијената током епизоде пароксизмалне АФ и после успостављања синус ритма код истих пацијената, да би разјаснили повезаност инфламације и почетка АФ [44]. Почетне концентрације hs-CRP, ИЛ-6, TNF α биле су сигнификантно више у групи са АФ. Штавише, ниво ових индекса није се сигнификантно разликовао 24 часа нити 2 недеље након кардиоверзије. Закључују да је запаљење узрочник АФ [44]. И хистолошка испитивања биоптата хуманог срца донела су јасне доказе о удружености инфламације и атријалне тахиаритмије. Исраживање Frustacia [46] показало је чешћу заступљеност инфламаторних инфилтрата, некрозе миоцита и фиброзе између атриомиоцита код 12 пацијената са "lone АФ" у поређењу са пацијентима који су подвргнути хирургији са Wolf-Parkinson-White синдромом без историје АФ. Слични закључци добијени су и у студији Nakamura и сар. [47] који налазе повећан број активних Т лимфоцита, макрофага и високу експресију von-Willebrandovog (vWf) фактора у биопсији аурикуле

левог атријума код пацијената са невалвуларном АФ у поређењу са пацијентима без аритмије. Сам механизам којим инфламација доводи до ремоделовања ткива код пацијената са АФ није прецизно јасан. Мишљења су да АФ доводи до преоптерећења миоцита калцијумом, што води до атријалне миоцитне апоптозе. С-реактивни протеин може тада да се активира као опсонин и везује се за атријалне миоците, доводећи до локалне инфламације и активације комплемената. Тада долази до оштећења ткива и последичне фиброзе [37,48,49]. Не само да је инфламација повезана са АФ, већ доприноси и тромбогенези. Маркери инфламације П-6 и CRP су сигнификантно повећани код пацијената са дилатираним левим атријумом и ослабљеном функцијом аурикуле леве преткоморе [39]. Ова субпопулација болесника је склона развоју спонтаног контраста или тромба у аурикули леве преткоморе [50]. Маркер активације тромбоцита је концентрација растворљивог *P selectina* и његова вредност расте у току 12 часова код пацијената са пароксизмалном АФ, а враћа се на нормалне вредности након успостављања регуларног синусног ритма [42]. И истраживања Chunga, Conwaya, Yamashita, и Roldana такође указују на повезаност маркера инфламације и тромбогенезе [33,34,51,52,53].

Из напред наведеног се закључује да је АФ комплексна аритмија која је резултат континуираног ремоделовања атријума, који укључује електричне и структурне промене, измењен метаболизам, промене које се потенцирају старењем, промене услед прогресије основне срчане болести и утицаја генских и фактора животне средине [29]. Прецизан патофизиолошки механизам АФ није разјашњен у потпуности и питање да ли је АФ неклассификована кардиомиопатија (што заговарају поједини аутори последњих година) или посебна болест остаје предмет будућих истраживања [30].

1.2. Електрокардиографске карактеристике и класификација атријалне фибрилације

Електрокардиографски се АФ презентује полиморфним осцилацијама основне линије који неки аутори називају "f" таласићима и чија је фреквенција између 350-600/мин. Зависно да ли је амплитуда "f" таласа мања или већа од 0,5мм разликује се "фина" од "грубе" АФ. Атриовентрикуларни чвор (АВ чвор) задржавајући импулсе

штити коморе од великог броја деполаризација и неједнако их пропушта. Зато се на електрокардиограму виде неједнаки RR интервали који су и неједнаке висине а аускултацијом се чује апсолутна аритмија. Фреквенција комора ретко прелази 180/мин. Класификација АФ може да буде на основу електрокардиограма, електрофизиолошких карактеристика, клиничких карактеристика, према основном обољењу миокарда и др.

Анализа електрокардиограма првенствено се односи на фреквенцију комора. Ако је фреквенција комора 60-100/мин то је брадиаритмија абсољута, а када је преко 100/мин то је тахиаритмија абсољута. Када су QRS комплекси широки и неједнако удаљени поставља се дијагноза АФ у комплетном срчаном блоку [23].

На основу тога да ли је праћена субјективним тегобама постоји асимптоматска и сиптоматска атријална фибрилација.

Литературни појам валвуларна и невалвуларна АФ се односи на аритмију удружену са реуматским обољењем митралне валвуле или механичком валвулом, а друга на све остале АФ.

АФ може бити презентована у краткотрајним епизодама и означавамо је пароксизмалном, а ако траје дуже од недељу дана тада говоримо о успостављеној-хроничној АФ. АФ може да сезначи као новонастала или први пут дијагностикована, или као понављана. Свеукупна комплексност ове врсте аритмије се одражава и на неуниформност њене класификације. Из тог разлога је постигнут консензус, који налаже да клинички дијагностиковану АФ треба препознати према могућностима конверзије у синусни ритам и са тог становишта је прихваћена подела у три основне групе:

Пароксизмална АФ је она која се обично спонтано конвертује у синусни ритам током 24 часа-48 часа (и до 7 дана) и најчешће је идиопатска. Ако није настао синусни ритам АФ прелази у **перзистентну**, који разматрамо, и лечењем најчешће постижемо синусни ритам, док је **перманентна** она код које се не може постићи дуготрајни синусни ритам или се она прихвата као хронична.

Електрофизиолошки може да се разматра и АФ која настаје у епикарду комора, ендокарду, десној преткомори, левој преткомори или је покренута из плућних вена.

Када се атријална фибрилација одвија у миокарду без клинички видљивог обољења, говори се о идиопатској или тзв. "lone АФ"

Табела 1. Класификација атријалне фибрилације

Први пут дијагностикована
Пароксизмална- обично конверзија током 24 -48 сати (некад и до 7 дана), најчешће идиопатска и често се спонтано конвертује
Перзистентна- успостављена (не успоставља се синусни ритам спонтано), може се постићи синусни ритам
Понављана- два или више пута
Перманентна - хронична, прихваћена као трајна, контрола фреквенције, анти тромботична терапија

1.3. Узроци настанка атријалне фибрилације

Узроци који доводе до АФ разликују се зависно од старосне доби. Код старијих особа као што је показала Framinghamska студија [5], АФ је обично секундарна и у склопу различитих патолошких стања (исхемична болест срца, срчана слабост, валвуларне мане) као и системских поремећаја (хипертензија, Диабетес мелитус, хипертиреозидизам) [54]. Свакако да старије особе имају повећану предиспозицију за ова стања али и када се прилагоди осталим коморбидитетима, старије године јесу заиста један од најјачих фактора ризика за АФ [54] и за сваке две деценије живота почевши од 30-е године ризик се повећава за 2% [5,19]. Независни фактори ризика за АФ код старијих људи укључују године, лечену хипертензију, конгестивну срчану слабост, валвуларне срчане болести, мождани удар, увећање левог атријума, дисфункцију митралне или аортне валвуле, ехокардиографске знаке дијастолне дисфункције и повишен ниво НТ-проБНП [55,56,57]. Код млађе популације често немамо класичне узроке АФ али описани су неки нови фактори ризика у које се убрајају: метаболички синдром [58], гојазност [59] и прекомерна ухрањеност, *sleep-*

арнеа синдром [58], неадекватна физичка активност [60,61,62,63], неки генетски фактори [64,65,66,67,68], начин живота [69,70,71] конзумирање алкохола [72,73], пушење [70], особине личности [69], па се и у тој популацији дијагноза "*lone AF*" још теже поставља [60].

1.4 Компликације атријалне фибрилације

Атријална фибрилација не угрожава живот непосредно али је значајна дугорочна претња здрављу и слично артеријској хипертензији делује као "тихи убица" [19]. Подаци Framinghamsке студије указују да АФ повећава морталитет и независно од других чинилаца као што су године живота и кардиоваскуларна обољења и то за 1,5 пут код мушке популације и до 1,9 пута код жена [11]. Последњих година, делом због напретка у превенцији тромбоемболијских (ТЕ) компликација и лечења придружених обољења публиковани су охрабрујући радови о смањењу учесталости АФ [74]. Учесталост АФ показује и сезонске варијације, са благим повећањем током зиме и са инверзном корелацијом у односу на вредности спољне температуре [75].

Највећа опасност АФ је ризик од тромбоемболије. Патогенеза формирања тромба у АФ је мултифакторијална и није повезана само са застојем крви у слабо контрактилној левој преткомори. Пре више од 150 година Rudolf Virchow је предложио тријаду за настајање тромба: промене у зиду крвних судова, у протоку и састојцима крви. [76] У 21-ом веку, ми сада препознајемо Virchow-у тријаду кроз ендотелне и ендокардијалне промене или дисфункцију (повезане са структурним променама), абнормални застој крви, поремећај хемостазе, тромбоцита и фибринолизе. Посебан значај у натанку тромба придаје се аурикули леве преткоморе (ЛАА) која се налази високо у горњем делу атријума, обавијена је перикардом и у блиској је вези са слободним зидом леве коморе. Због тога и на пражњење и пуњење ЛАА може утицати функција леве коморе. Лева аурикула је дуга са уским улазом што погодује застоју крви [77,78] па је зато и најчешће место интраатријалног тромба, и то не само код АФ него и код пацијената у синусном ритму [77,78]. Промене ендотела атријума а посебно аурикуле описане су код пацијената са АФ [79,80] у виду "чупавог" ендокарда, уз едем и фибринску трансформацију, поља огољеног ендотела и пољима агрегације тромбоцита. Осим

застоја крви који је последица лоше атријалне систоле, присуство не-валвуларне АФ изгледа да условљава прогресиву дилатацију ЛА, која појачава тај застој крви [81]. Допринос дилатације ЛА тромбогенези (барем у невалвуларној АФ) је потенциран открићем да је величина ЛА коригована површином тела независан фактор ризика за мождани удар [82,83]. Независан предзнак повећаног протромботичког индекса је спонтани ехо контраст (СЕК) у ЛА [84], који се детектује Трансторакалним ехокардиографским прегледом (ТТЕ) или Трансезофагеалним ехокардиографским прегледом (ТЕЕ) и који се објашњава појачаном реакцијом између фибриногена и еритроцита а зависи од концентрације сваког понаособ [85,86]. Спонтани ехо контраст се такође визуелизује код 37% пацијената и до три месеца након успостављања регуларног синусног ритма [87]. Поремећена хемостаза и коагулација у АФ су доказане повећаном концентрацијом протромботичког индекса (протромбин фрагменти 1, 2 и тромбин-антитромбин комплекс) код пацијената са можданим ударом [88], и повишеним вредностима D –dimera [89], β -thromboglobulina [90], и vWf (von Willebrandovog faktora) [91,92,93,94] код пацијената са оштећеном функцијом левог атријума и присутним тромбом у ЛАА [89,90]. Све то указује да је механизам тромбогенезе комплексан и недовољно разјашњен. Са практичног становишта од значаја је истаћи да се тромб у левој преткомори може визуелизовати првих дана од настанка АФ, и уколико не дође до његовог лизирања и адхерирања, односно организовања могућа је емболизација било ког органа, посебно централног нервног система, бубрега, слезине, екстремитета и мезентеричне артерије [23]. Тромбоемболијска болест првенствено настаје у можданом систему. На ризични потенцијал ТЕ компликација недвосмислено упозоравају резултати студије [95] чији су аутори десетогодишњим праћењем закључили да је АФ је удружена са 5 пута већим ризиком од можданог удара, а мождани удар у току АФ праћен је већим морталитетом и лошијим клиничким исходом.

Осим повећаног морталитета и тромбоемболијске болести [ТЕ] АФ може да се компликује срчаном инсуфицијенцијом и развојем **тахикардиомиопатије** [96,97,98], постоји смањена толеранција физичке активности [19,99] и свакако је снижен квалитет живота. Да неконтролисана срчана фреквенција може да доведе до симптома и знака срчаног попуштања чак иако је претходна функција срца била нормална уочено је још 1913 . године [100] али су тек Whipple и сар. обезбедили прву експерименталну потврду да дуготрајна атријална стимулација води срчаној инсуфицијенцији са малим

минутним волуменом [101]. Овакво стање је названо Тахикардијом изазвана кардиомиопатија (ТКС) и сматра се реверзбилном јер може доћи до побољшања или нормализације систолне функције после одговарајућег лечења узрока тахикардије [96,97,98]. Истраживања Rodrigeza показују да 75% пацијената са АФ [102] има ТКС а истраживања Rodfielda 56% [103]. Клиничари треба да посумњају на ТКС када је срчана инсуфицијенција удружена са перзистентном тахикардијом. Зато је битна адекватна контрола срчане фреквенције код пацијената са АФ, а циљна фреквенција вентрикула у миру је између 60-80/мин. , и 90-115/мин у току умерене физичке активности [104].

Одсуство преткморске контракције код пацијената са АФ доводи до смањеног ударног волумена у миру, а посебно у напору када минутни волумен не може да се повећа у складу са телесним потребама. Због тога је толеранција напора код болесника са АФ значајно смањена [19,99]. Болесници са АФ могу бити потпуно асимптоматски али је могућа широка лепеза симптома у виду лупања срца, отежаног дисања, вртоглавице, умора, нелагодности у грудима, менталних поремећаја, слабе толеранције напора. Није ретка ни клиничка презентација срчане слабости [99]. У покушају да се избори са овако широком лепезом симптома у АФ прављене су одређене контролне листе и скоровања симптома у АФ да би се проценио квалитет живота. Последњих година користи се упитник Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF-36) који је такође субоптималан због недостатка строго специфичних симптома за АФ који би проценили квалитет живота као и због могуће интерпретације симптома АФ другим кардиолошким и некардиолошким обољењима [105,106].

1.5. Лечење атријалне фибрилације

Последњих десетак година од када се искристалисало да је АФ озбиљан поремећај ритма објављене су препоруке многих кардиолошких удружења за лечење атријалне фибрилације. Од препорука Америчког кардиолошког друштва (American Heart Association-АНА) 1996. године, затим Радне групе за аритмије Европског удружења кардиолога (European Society of Cardiology-ESC) 1998.године па до заједничког формулисања препорука ESC, АНА и ACC (American College of Cardiology) октобра

2001. године (19). Лечење атријалне фибрилације обухвата два главна аспекта, симптоматско лечење (кроз контролу ритма или фреквенције) и превенцију компликација. Клиничка процена може се урадити применом EHRA скорa (European Heart Rhythm Association) [107]

Табела бр 2. Класификација симптома код АФ (EHRA score)

Класификација симптома везаних са АФ (EHRA score)	
EHRA class	Образложење
EHRA I	Без симптома
EHRA II	Умерени симптоми, нормална дневна активност није нарушена
EHRA III	Тешки симптоми, уобичајена дневна активност је нарушена
EHRA IV	Онемогућавајући симптоми, нарушена уобичајена дневна активност

EHRA скор разматра само симптоме који се могу приписати АФ и који се могу поништити или смањити успостављањем синусног ритма или контролом срчане фреквенције.

Код пацијента са новонасталном АФ иницијално лечење подразумевало би ерадикацију симптома применом контроле ритма или контроле фреквенције [107,108], наравно изузимајући оне пацијенте са хемодинамском нестабилношћу и са веома брзом фреквенцијом вентрикула или у присуству структурне болести срца када је неопходна хитна кардиоверзија. Иницијални терапијски третман треба да обухвати и процену присутних предиспонирајућих узрока АФ и да се контролом фреквенције поправи хемодинамско стање и уклоне симптоми. Избор лекова за контролу фреквенције зависи од присуства коегзистирајућих проблема са преексцитацијом, Wolf-Parkinson-White (WPW) синдром, конгестивне срчане болести, и осталих коморбидитета и хемодинамског стања. Око 50% пацијената са новонасталом АФ спонтано се конвертује у синусни ритам [107]. Уколико се спонтано не конвертује, разматра се медикаментна или електрична кардиоверзија, нарочито код оних пацијената који остају симптоматични упркос доброј контроли фреквенције. Електрична кардиоверзија је

често бржа и ефективнија од медикаментне кардиоверзије. Предности фармаколошке кардиоверзије су да није неопходна анестезија или седација пацијената, а у случају неуспеха ефекат се може побољшати применом електричне кардиоверзије. Недостаци су да је неопходан континуирани електрокардиографски мониторинг, могућа је проаритмија, тромбоемболијске компликације и ниска стопа успешности код АФ које су дуже трајале. Предност електрокардиоверзије је виша стопа успешности и код дуготрајних АФ, а недостаци се односе на потребу за седацијом и анестезијом, могућност опекотина коже, проаритмија, тромбоемболјских компликација и потенцијалних сметњи код већ имплантираних медицинских уређаја [108].

Код АФ које су трајања краћег од 7 дана, може се оралном или интравенском применом лекова из класе I антиаритмика (флекаинид или пропафенон), класе III групе (амиодароне, ибутилид, дофетилид), или применом атријално селективног лека вернакалант постићи конверзија у синусни ритам код 34-95% у току 24 часа [108]. Код АФ које трају дуже од 7 дана, само 15-40% се фармаколошки конвертују, и обично захтевају електричну кардиоверзију. Код болесника са структурном болешћу срца, као што је коронарна болест срца са оштећеном систолном функцијом, примена антиаритмика класе I (укључујући флекаинид и пропафен) је контраиндикована због потенцијалног ризика од проаритмије. У одређеној групи пацијената без структурног оштећења срца и са ретким епизодама симптоматски и хемодинамске стабилне АФ, орално примењени флекаинид или пропафенон као "пилула у цепу" су безбедни и ефикасни за самосталну конверзију у синусни ритам [107]. И поред тога, истовремено може се применити и неки од блокатора АВ чвора, зато што флекаинид и пропафен могу конвертовати АФ у флатер са брзим вентрикуларним одговором. Одлука о избору лека који ће се користити са дуготрајну контролу фреквенције вентрикула мора да узме у разматрање и све присутне коморбидитете и животне навике пацијента. Генерално, бета блокатори и антагонисти кацијумских канала (Са антагонисти) су иницијални избор лекова за контролу фреквенције АФ код већине пацијената. Осим тога, кардиотоник може бити резервисан за оне које воде седатерни начин живота, и може се додати бета блокаторима или антагонистима калцијума код пацијената са АФ и недовољно добро контролисаном фреквенцијом вентрикула. Код пацијената са стабилном конгестивном срчаном инсуфицијенцијом и оштећеном систолном функцијом, бета блокатори могу бити прва линија терапије зато што редукују

морталитет, док се дигоксин може додати ради постизања адекватне фреквенције вентрикула [108].

Код болесника где није могуће одржати синусни ритам понављаним кардиовезијама или применом антиаритмика терапијски циљ је регулисање брзине коморске фреквенције. Успешно контролисана АФ подразумева да срчана фреквенција у миру не прелази 80/мин и при напору 90-115/мин. У клиничком раду може бити корисна и препорука за процену коморске фреквенције код болесника са АФ. За мушкарце то је формула: 227-године живота, а за жене 206- године живота, удара у минути [19].

Према клиничким препорукама флекаинид, пропафен и соталол су лекови прве линије код пацијената са "lone АФ" или минималним структурним оштећењем срца. Амиодароне је резервисан за пацијенте са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом или значајном хипертрофијом левог вентрикула, или као лек секундарне линије после неуспеха осталих антиаритмика због својих нуспојава и потенцијалних озбиљних екстракардијалних ефекта. Новији лек, дронедарон, након резултата PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaron) [109] студије препоручује се само као лек прве линије код неперманентне АФ са минималним структурним променама а свакако га треба избегавати код пацијената са тешком срчаном и бубрежном инсуфицијенцијом.

Нефармаколошка терапија атријалне фибрилације постиже се применом електрошока, радиофреквентном катетер аблацијом, атријалним пејсингом (песмејкери-дефибрилатори) и кардиохируршким процедурама (на пр. Мазе операција) [19,109]. Код болесника са АФ који су non-responderi нетолерантни на атриовентрикуларне блокаторе и где се не може постићи адекватна контрола фреквенце и ритма, аблација АВ чвора са имплантираним сталним песмејкером побољшава квалитет живота и смањује симптоме. После аблације АВ чвора, бивентрикуларни пејсинг може бити бољи у односу на десни вентрикуларни пејсинг, посебно код пацијената са оштећеном систолном функцијом, у превенцији погоршања срчане функције. Ресинхронизациона терапија може превенирати прогресију АФ код одабране групе пацијената са срчаном слабошћу [108].

Примена катетер аблације у лечењу АФ је да елиминише "окидаче" или субстрат који иницира и одржава поремећај, и омогућава да се успостави одржив синусни

ритам. Код пацијената са пароксизмалном АФ, већина тригера настаје у околини плућних вена, а само 10% су детектовани на постериорном зиду левог атријума, интератријалном септуму, коронарном синусу, горњој шупљој вени или кристи терминалис. Изолација плућних вена даје задовољавајућу контролу симптома и ослобађа АФ око 70-80% пацијената, а перзистентна АФ захтева озбиљније процедуре које укључују мултипле мапинге дуж левог атријума и успех тих процедура је око 65-75% [108]. Налази неколико мултицентричних студија, системских истраживања, и мета анализа показују да је катетер аблација ефикаснија од антиаритмика за одржавање синусног ритма, посебно код болесника са пароксизмалном АФ која не реагује на иницијалну терапију антиаритмцима. Европско Удружење Кардиолога (ESC) препоручује катетер аблацију као ниво препоруке IIa за симптоматске болеснике са пароксизмалном и перзистентном АФ код којих није успело антиаритмијско лечење [107].

Аурикула леве преткоморе се сматра седиштем тромба код многих пацијената са АФ. Да би се спречиле тромбоемболијске компликације, она се може искључити из системске циркулације хируршком процедуром ексцизијом, подвезивањем, ушивањем или хефтањем, мада ова решења нису једнако ефикасна и нису постигнути оптимални резултати.[108]. Скорије је развијено затварање помоћу уређаја применом перкутане процедуре у виду транскататерске оклузије аурикуле леве преткоморе. Истраживање у коме је код 707 насумично одабраних пацијената урађено перкутано затварање аурикуле леве преткоморе применом WATCHMAN уређаја поређени су са пацијентима који су били на варфарину и показано је да примена уређаја није инфериорнија у односу на примену варфарина, али је забележен повећан број перипроцедуралних компликација [108,110]

Када АФ траје дуже од 48 сати обавезна је примена антикоагулантне терапије најмање 3-4 недеље пре кардиоверзије. Изузетак је могућ код пацијента без органског обољења срца и са нормалном левом преткомором, и код њих може да се покуша конверзија уз хепарин [19].

Фармаколошке стратегије контроле ритма и контроле фреквенције упоређиване су у многим студијама [111,112,113]. Упркос јасним теоретским предностима синусног ритма у побољшању атриовентрикуларне динамике и кардијалног индекса, нема јасне користи у стратегији контроле ритма у великим рандомизираним студијама. У

AFFRIM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) студији са преко 4000 болесника није нађена значајна разлика у смртном исходу и учесталости можданог удара између ова два начина лечења пацијената [111]. У Холандској RACE студији (Rate Control Versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation), која је обухватила 522 болесника током периода праћења од 2 године, налази се да контрола фреквенције не заостаје за контролом ритма у превенцији кардиоваскуларног морталитета и морбидитета [112]. AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) студија не налази разлику кардиоваскуларног морталитета код пацијената са ЕФ $\leq 35\%$, симптомима конгестивне срчане инсуфицијенције и са историјом АФ, лечених или контролом ритма или контролом фреквенције. Такође није нађена ни разлика у општој смртности и погоршању срчане инсуфицијенције [113].

Фактори који доприносе брзој прогресији АФ (старост и структурне болести срца) такође доводе до лошег одговора на лечење применом контроле ритма. Од 2010.год. НАТСН скоринг систем (хипертензија, старост преко 75 година, ранији ТИА или мождани удар, хронична обструктивна болест плућа, срчана слабост) је предложен као скор за процену пацијената који су на ризику од прогресије АФ у перманентну [114]. НАТСН скор ≥ 2 је удружен са високим ризиком за прогресију болести упркос антиаритмичкој терапији.

У превенцији тромбоемболијских компликација код болесника са АФ користе се **антиромбоцитни лекови** који смањују активност тромбоцита и стварање тромба, и **антикоагулантни лекови**, који ограничавају стварање фибрина и ширење тромба, и смањују могућност откидања делова тромба и емболизацију органа.

Примена оралних антикоагулатних лекова (ОАК), а ређе антиромбоцитних лекова, са циљем да се смањи ризик од тромбоемболијских компликација код болесника са АФ, валвуларном и невалвуларном, заснована је на резултатима више рандомизираних контролираних студија које су поредиле ефекте дуготрајног лечења антикоагулантним и антиромбоцитним лековима и плацебо терапије. Прво, орална антикоагулантна терапија са циљем да INR (International Normalized Ratio) буде између 1,8 и 4,0 смањује инциденцу можданих удара за 70 % у односу на плацебо [115,116]. Орална антикоагулантна терапија је посебно ефикасна код болесника са АФ који спадају у групу са високим ризиком од тромбоемболија (старије особе, већ испољене тромбоемболијске компликације и сл.) Друго, постоје убедљиви докази да

антитромбоцитни и антикоагулантни лекови имају различите механизме дајства на кардиоемболијске и некардиоемболијске мождане ударе код болесника са АФ. Студије SPAF I-III су показале да аспирин има веома добре резултате у превенцији некардиоемболијских можданих удара код болесника са АФ, док је у превенцији кардиоемболијских цереброваскуларних инцидената ОАК супериорнија [117]. Недвосмислено је доказано да вредности INR мање од 2,0 немају ефекта у превенцији тромбоемболијских компликација болесника са АФ [118]. Мање дозе ОАК уз INR $\leq 1,5$ нису се показале успешним у превенцији тромбоемболија, чак и уз антиагрегациону терапију, као ни антитромбоцитни лекови који инхибирају GP IIb/IIIa рецепторе тромбоцита.

Скорије, рађене су студије и са новим оралним антикоагулантним лековима. У студији RE-LY, дабигатран ексилатом у дози од 110 mg два пута дневно, лечено је 59 пацијената. Нађено је да ефекат дабигатрана на превенцију можданих удара и системске емболије није био ништа мањи у односу на стандардну ОАК (инхибиторима витамина К), а уз нешто нижи степен већих крварења. Међутим примена дабигатрана 150 mg два пута дневно била удружена са сличним степеном крварења као код стандардне ОАК терапије [119]. Студија AVERROES (Arixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes) са 5599 пацијената је заустављена у почетку са јасним доказима да је мањи број можданих удара и системских емболија код пацијената лечених аликсабаном од 5mg 2 пута дневно, у поређењу са групом пацијената лечених аспирином у дози од 81-324 mg једном дневно, код пацијената са АФ који су били неподесни за примену стандардне ОАК (антагонистима витамина К) [120].

Препоруке за антитромботичну терапију треба да се заснивају на присуству или одсуству фактора ризика за мождани удар или тромбоемболизам, а не на вештачкој подели на низак, умерен или висок степен ризика. У примени су и CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc скоринг системи који треба да олакшају одлуку за примену антикоагулантних лекова. Јасно је да се антиагрегациона терапија предлаже само код особа млађих од 60 година са "lone АФ" или са срчаним обољењем, под условом да нису присутни други тромбоемболијски ризици а код старијих од 60 година, само када није присутан ниједан од познатих тромбоемболијских ризика. Код свих осталих болесника, уколико нема контраиндикација, потребно је применити орални антикоагуланс тако да INR буде између 2-3 [108].

Код пароксизмалне АФ многи аутори верују да је ризик мали од тромбоемболија, јер ту и најчешће нема придруженог срчаног обољења, а и епизоде аритмије су краће од 24 часа. Ако су пароксизми свакодневни треба размотрити примену ОАК.

Код перзистентне АФ неопходна је примена ОАК, јер АФ ствара могућност настанка тромба у аурикули и пре а и после покушане конверзије ритма. Неопходна је ОАК и после успостављеног синусног ритма током наредна 2-3 месеца [19,107].

И поред очигледне предности ОАК у ефикасној контроли тромбоемболијских компликација код болесника са АФ, не треба занемарити чињеницу, да овакво лечење повећава ризик од хеморагијских компликација, нарочито код особа старијих од 75 год. Поред званично објављених препорука за лечење АФ у клиничкој пракси је и даље присутно устезање при увођењу антикоагулантних лекова.

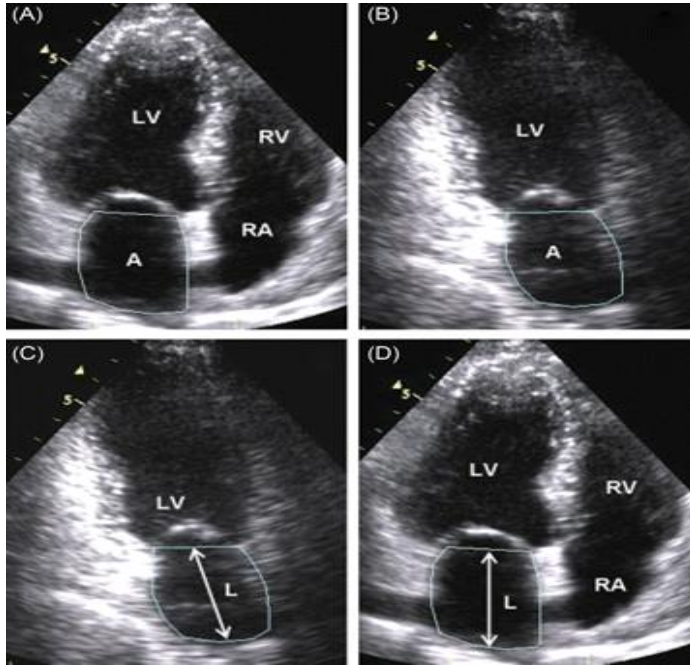
1.6. Фактори који утичу на прогнозу атријалне фибрилације

Процена прогнозе болесника са АФ је сложена, а отежавају је нова терапијска решења у лечењу АФ (појава нових ОАК, нових антиаритмика, примена катетер аблације, Watchman уређаји и др.). Само лечење АФ је изазов а одлука коју терапијску процедуру применити и процена који су пацијенти на ризику од ТЕ и кардиоваскуларних компликација је комплексна.

До данас је испитиван велики број потенцијалних прогностичких варијабли болесника са АФ. Раније студије [2,11] идентификовале су одређен број варијабли које су биле удружене са неповољним кардиоваскуларним и цереброваскуларним исходом. Најбољи предиктори лошег исхода АФ су старија доб, мушки пол, увећан дијаметар левог атријума и срчана слабост. Касније студије истичу значај ехокардиографске процене волумена левог атријума и дијастолне срчане слабости, и у новије време описан НАТСН скоринг систем, натриуретски пептиди и биохемијски маркери.

Подаци Framinghamske [121] и Cardiovascular Health Study [122] означавају повећан антеропостериорни дијаметар леве преткоморе као предзнак атријалне фибрилације. Међутим, лева преткомора није симетрична тродимензионална структура па ни њено увећање нема униформне карактеристике. Због тога и антеропостериорне димензије ЛА добијене ехокардиографским прегледом у М-моду нису у потпуности сензитиван начин процене величине ЛА. Последњих деценија инсистира се на одређивању волумена левог атријума (ЛАВ) чији се значај упоређује са "гликозилираним хемоглобином код Дијабетес мелитуса" и показатељ је дугогодишњег хемодинамског стања [123]. Волумен левог атријума (ЛАВ) се може одредити дводимензионалном (2Д) ехокардиографијом или 3-Д ехокардиографијом. Волумен левог атријума се мери у вентрикуларној енд-систоли када леви атријум има највећу димензију. При томе се не рачуна аурикула и ушће плућних вена. По препорукама Америчког Удружења за Ехокардиографију (American Society of Echocardiography- ASE) у клиничкој пракси се најчешће примењује *biplan* методе за мерење волумена левог атријума [124]. Три најчешће коришћене методе за евалуацију волумена ЛА су *biplan area length* (АЛ) метода, метода по *Simpsonu* (СИМП) и Метод издужене елипсе (ПЕ). Најчешће се у клиничкој пракси примењује *area length* метода.

Biplane area length method подразумева да се из апикалног пресека 4СН и 2СН добију подаци за одређивање површине и дужине левог атријума. Дужина се мери од средине митралне валвуле до постериорног зида левог атријума. Волумен левог атријума се израчунава по формули $0,85 \times A1 \times A2/L$, где су А1 и А2 ареа ЛА из 4СН и 2СН а L је просек из измерене две дужине левог атријума добијене ортогоналним прегледом и вредност се израчунава по телесној површини [124]. Метода је препоручена од стране ASE.



Слика 2. *Biplane area length* метод одређивања дужине и арее левог атријума из 2СН и 4СН.

Величина левог атријума се индексира према телесној површини и тако се добија индекс волумена левог атријума (ЛАВИ) који је независан од година [125]. Нормалне вредности левог атријума утврђене су у неколико студија истраживањем на неколико стотина пацијената коришћењем предложених *biplane* техника. Већина резултата наведених истраживања указују на вредност $22,6 \pm 6 \text{ ml/m}^2$ као нормалне вредности и исте су препоручене од ASE [123,124].

Повећане вредности волумена ЛА указују на повећан притисак пуњења у левој комори у одсуству конгениталних срчаних болести, болести митралне валвуле или примарно атријалне патологије. У случају када је релаксација леве коморе смањена, ЛА је изложен повишеном притиску пуњења леве коморе током дијастоле, притисак у ЛА расте да надвлада тај притисак и да обезбеди адекватно пуњење левог вентрикула [126]. То повећава притисак на зидове ЛА што доводи до дилатације. Зато је волумен левог атријума одраз дуготрајности у излагању абнормалном притиску пуњења [127]. У суштини волумен ЛА рефлектује просечан притисак пуњења током времена и значајан је хемодинамски параметар новијег датума.

Истраживања последњих деценија су показала да је ЛАВИ независан маркер лошег клиничког исхода код АФ, инфаркта миокарда и у срчаној слабости [127,128,129].

Индекс волумена левог атријума $> 32 \text{ ml/m}^2$ је удружен са повећаним ризиком за мождани удар независно од година и осталих клиничких фактора ризика за цереброваскуларне болести [130]. Пораст волумена левог атријума је такође предиктор првог можданог удара код старих који су у синусном ритму и без икакве историје исхемијског неуролошког догађаја, АФ или валвуларне срчане болести [123]. Moller и сар. су показали да је ЛАВИ предиктор преживљавања после акутног инфаркта миокарда и да морталитет експоненцијално расте са порастом индекса левог атријума [129].

Осим волумена левог атријума у последње време све се више испитује значај различитих биохемијских параметара за процену прогнозе болесника са АФ. Од многобројних биохемијских маркера данас се највећа пажња поклања натриуретским пептидима и маркерима инфламације (CRP, ИЛ 6, TNF β).

Први подаци о ендокриној срчаној функцији датирају уназад 50 година [131]. Структура атријалног натриуретског пептида идентификована је 1984.године, а четири године касније детектован је и мождани натриуретски пептид [132,133]. Откриће да је примарна синтеза можданог натриуретског пептида локализована у срцу уследило је 1991.године [134]. Натриуретски хормони су група сродних пептида сличне структуре ланаца и путева разградње и до сада су идентификовани: атријални натриуретски пептид (АНП), мождани натриуретски пептид (БНП од енгл. Brain Natriuretic Peptide), Ц тип натриуретског пептида, Уродилатин (у бубрезима) и Дендоаспис (изоливан у отрову змије зелене Мамбе)[135]. АНП се примарно секретује у атријалним миоцитима као одговор на напетост зида. БНП се преодоминантно продукује у вентрикуларним миоцитима, пре свега у левом вентрикулу као одговор на повећан волумен и трансмурални притисак [136]. Концентрације у плазми ових хормона повећане су код болести које су праћене експанзијом волумена течности, хипертрофијом зидова срчаног мишића, њиховом дилатацијом и хипоксијом. Оба хормона се синтетишу као прекурсори протеина који садрже сигналну пептидну секвенцу са аминокиселине крајем (препрохормон-препро Б-тип Натриуретског пептида са 134 аминокиселине), који се интрацелуларно (секреторне грануле миоцита) модификује у прохормон (про БНП са 108 аминокиселина). Прохормони се цепају (протеаза Корин) на биолошки инактивне аминотерминалне фрагменте (НТ-проАНП и НТ-проБНП 1-76 аминокиселине) и активне хормоне (АНП и БНП 1-34 аминокиселине) који улазе у

циркулацију. Ефекат испољавају преко натриуретских пептидних рецептора (НПР-А, НПР-Б и НПР-Ц, од енгл. Натриуретик Пептид Рецептор), а инактивирају се преко неутралних ендопептидаза. Процес елиминације је већим делом непознат (делимично се елиминишу преко бубрега). Полувреме живота БНП је 22 минута, а 60-120 минута за аминок-терминални промождани натриуретски пептид (НТ-проБНП) [136]. На биолошке варијације вредности натриуретских пептида утичу пол, доб, физички напор, циркардијални ритам, телесна тежина, лекови (инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, диуретици, адренергични агонисти, хормони)[137]. Плазматски ниво расте у старијој животној доби, веће су вредности код жена него код мушкараца (са или без срчане дисфункције), вредности се повећавају са повећањем телесне тежине [138]. Натриуретски пептиди испољавају мултипле ефекте на срчано и васкуларно ткиво, превенирајући неповољан структурни ремоделинг и функционалне промене у прогресивној срчаној инсуфицијенцији. Повећавају кардијални индекс, подстичу коронарну циркулацију и миокардну релаксацију, смањују накнадно и претходно оптерећење срца. Као неурохормони преко натриуретског и диуретског ефекта делују на хомеостазу телесне течности. Преко смањења нивоа ангиотензина II делују на васкуларни тонус (слично као инхибитори ангиотензин конвертирајућег ензима) и редукују ефекат катехоламина (слично као бета блокатори) [139]. Тако утичу инхибиторно на ремоделовање и хипертрофију вентрикула [140]. Потенцирањем ефекта азот монооксида (NO) и инхибирањем ефекта липидне инсудације у васкуларни зид остварују протективни ефекат. Имају и улогу у регулацији коагулационих и фибринолитичких процеса [141].

Узевши у обзир све наведене чињенице, утицај различитих имуноесеја у детекцији натриуретских пептида, предложене су вредности са којима се уз велику тачност искључује срчана инсуфицијенција односно дисфункција левог вантрикула. За БНП предложена је плазматска вредност испод 100 pg/ml, за НТ-про-БНП 100 pg/ml за мушкараце и 150 pg/ml за жене, а за преко 75 година живота 450 г/мл [142].

НТ-проБНП се обично користи за искључивање дијагнозе срчане слабости болесника са диспнеом (значајна негативна предиктивна вредност), као и за даљи мониторинг (одговор на лечење) срчане слабости. Међутим, многе студије су показале да НТ-проБНП расте и у АФ [143,144,145,146]. Којом брзином НТ-проБНП расте након настајања АФ није испитивано. Доказано је да БНП расте унутар 4 сата од

почетка АФ, а да ли се то односи и на НТ-про БНП није дефинисано [147]. Shin [145] наводи да НТ-про БНП концентрација у АФ не корелише ни са дужином трајања АФ ни са дијаметром левог атријума. Средња вредност у различитим студијама се креће од 800-1000pg/ml [145]. Истраживања показују да концентрација НТ-проБНП пада после успешне кардиоверзије атријалне фибрилације [144, 145] . Осим тога, неке студије налазе да ниво НТ- проБНП предвиђа одржавање синусног ритма после кардиоверзије АФ [143] док друге студије то не налазе[148] .

Због комплексне напред изложене проблематике и литературне неусаглашености реализована је ова студија са циљем да се утврди повезаност волумена левог атријума и серумске концентрације НТ-проБНП код испитаника са различитим клиничким формама АФ.

2. ЦИЉЕВИ РАДА

Поред бројних истраживања објављених на ову тему, до данас не постоје јасно дефинисани критеријуми који би проценили улогу серумске концентрације НТпро-БНП и волумена левог атријума код различитих клиничких облика АФ, на успостављање и одржавање синусног ритма. Обзиром на ту чињеницу поставили смо следеће циљеве

1. Утврдити код пацијената са АФ заступљеност различитих клиничких облика и анализирати клиничке и ехокардиографске параметри.
2. Утврдити корелацију волумена ЛА и концентрације серумског НТ-проБНП код различитих клиничких облика АФ.
3. Анализирати серумске концентрације НТ-проБНП иницијално, 2 сата и 4 недеље по успостављању синусног ритма након медикаментне конверзије АФ.
4. Утврдити корелацију серумске концентрације НТ-проБНП са одржавањем синусног ритма након медикаментне конверзије.
5. Утврдити корелацију Индекса волумена левог атријума (ЛАВИ) са одржавањем синусног ритма након медикаментне конверзије

3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

1.1 Испитаници

Проспективном студијом обухваћени су пацијенти са АФ хоспитализовани на Интерној клиници КБЦ Приштина измештеног у Лапљем Селу. Протокол истраживања је одобрен од стране Етичког Комитета Клиничко-болничог центра Приштина, при чему је добијена писмена сагласност свих испитаника у сладу са Хелсиншком декларацијом.

Укључујући критеријуми су:

1. Пацијенти са АФ
2. Пацијенти до 75 године живота.

Искључујући критеријуми :

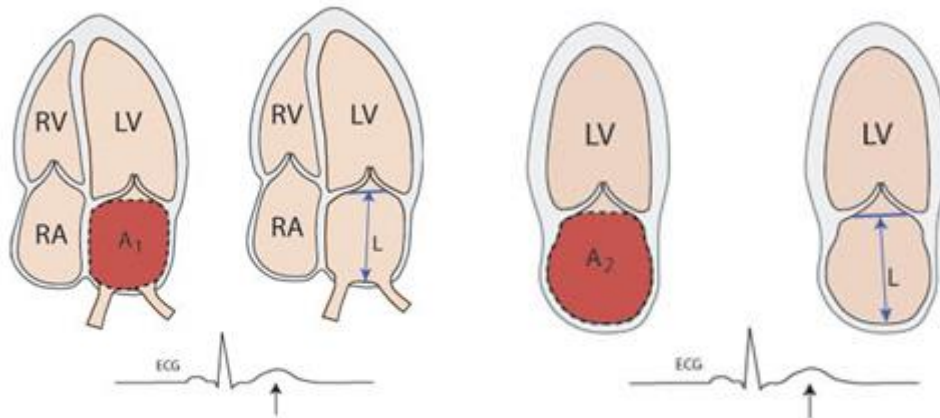
1. Стања која могу да доведу до значајног повишења НТ-проБНП у серуму: срчана инсуфицијенција, предоминантно деснострана срчана слабост као последица тромбоемболизма или због плућне хипертензије, ЛА > 50 mm, пацијенти са акутним коронарним синдромом, пацијенти са хипертрофијом леве коморе у склопу хипертензије или са аортном стенозом и пацијенти са реналном инсуфицијенцијом.

Након анамнестичких података урађен је физикални преглед са антропометријским мерењима- индекса телесне масе и површина тела. По пријему је сваком пацијенту урађен електрокардиограм и измерена вредност артеријског притиска и пулса. Измерене вредности систолног, дијастолног и пулсног притиска на пријему односно те иницијалне вредности коришћене су статистичкој анализи и тестовима корелације. Фреквенција вентрикула је одређивана на основу електрокардиографског записа на пријему и процењена је просечна фреквенција која је даље коришћена у статистичким анализама.

Свим пацијентима су урађене рутинске лабораторијске анализе (уреа, креатинин, електролити, липидни статус, гликемија, крвна слика) на спектофотометријском аналајзеру СІВА Exspress 550 у лабораторији Интерне Клинике КБЦ Приштина.

3.2. Ехокардиографски преглед

Пацијентима је урађена трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) на ехокардиографском апарату PHILIPS HD7, Bothell, Washington , USA, 2008 коришћењем сонде 2,5 MHz. Код пацијената код којих је успостављен синусни ритам ехокардиографија је рађена након медикаментне конверзије. Вредности свих ехокардиографских параметара тумачени су на основу препорука ASE. У парастерналном уздужном пресеку у М-моде техници мерена је димензија левог атријума (ЛА), горња граница по општим клиничким препорукама износи 40mm. Коришћењем модификоване *biplane area length* методе добијен је индекс волумена левог атријума LAVI (Left atrium volume index). *Biplane area length* метода подразумева преглед срца из апикалног пресека 4СН и 2СН који омогућава добру визуализацију ендокардне линије леве преткоморе. Потом се одређује ара исцртавањем ендокардијалне ивице левог атријума а границе су средина митралне валвуле и постериорни зид. Максимални волумен ЛА мери се у вентрикуларној енд-систоли, искључујући аурикулу и плућне вене. Волумен левог атријума је одређиван је по формули $(0,85 \times A1 \times A2) / L$, где је А1 ара измемерена у 4 СН, А2 ара из 2СН, док је L просек две дужине добијене из ортогоналног плана. Апсолутне вредности су индексирани према телесној површини. По препорукама Америчког Ехокардиографског Удружења вредности LAVI < 28ml/m² сматране су нормалним а вредности >28ml/m² су повећане. Од осталих ехокардиографских параметара одређивани су дебљина септума и задњег зида, ендсistolне и енддијастолне димензије леве коморе, ејекциона фракција леве коморе, фракција скраћења (IVS, ZZ, ESDLV, EDDLВ, EF, FS).



Слика 3. Обим леве преткоморе (*Area length* метод израчунавања ЛАВИ), A1 ареа ЛА измерена из пресека 4СН, A2 ареа ЛА из пресека 2 СН, L дужина атријума.

Одређивање НТ-проБНП је реализовано након селекције испитаника, одмах након пријема, затим 2 сата и 4 недеље након конверзије из антекубиталне вене. Крв је центрифугирана 1 сат а серум се чува на -80°C до анализе. Тест је рађен турбидиметријском методом на имунохемијском аналгајзеру Mini Vidas лабораторије на Интерној Клиници КБЦ Приштина.

24-часовни Холтер мониторинг рађен је након конверзије, затим 4 недеље након конвезије као и 6 месеци од првог прегледа на апарату Vision 5 L Holter Recorder, Burdick.Bothell, Washington.

Испитаници су подељени у 3 групе на основу препознатог облика АФ (перманентна, перзистентна и пароксизмална) и упоређиване су њихове клиничке и ехокардиографске (ЛАВИ) карактеристике као и вредност НТ-проБНП-а.

Трајање АФ дефинисано је на основу анамнестичких података и сви пацијенти су подељени у 4 групе. **I** група где је АФ трајала краће од 60 мин, **II** група када је трајала дуже од 60 минута а мање од 120 минута, **III** група су пацијенти где је АФ трајала дуже од 120 минута и **IV** групе дуже од 48 часова.

Медикаментна конверзија рађена је одмах након пријема на основу важећих препорука АНА/АСС/ЕСС (American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology)[17], најре применом лекова који успоравају спровођење кроз АВ чвор (Бета блокатори, Антагонисти Калцијума) а након тога применом

антиаритмика амиодароне или пропафенона. Начин примене лека (перорална или интравенска) зависио је од хемодинамских карактеристика испитаника и одговора на иницијално лечење. Истовремено на основу процене тромбоемболијског ризика примењена је антикоагулантна терапија, иницијално Fraxiparin а у каснијем току зависно од коморбидитета и типа АФ настављена антиагрегациона или антикоагулантна перорална терапија (варфарин).

Током трогодишње евалуације испитаника са АФ праћене су и компликације код све три групе пацијената (тромбоемболијске компликације периферних артерија, моздани удар, транзиторни исхемијски атак), одржавање успостављеног синусног ритма и са иницијално урађеним параметрима урађена је корелација, ради процене валидности изабраних маркера као критеријума селекције пацијената који су на ризику од рекурентне АФ и тромбоемболијских компликација.

3.1 Статистичка анализа

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза.

Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви.

За тестирање хипотезе о значајности разлике средњих вредности нумеричких обележја коришћен је за независне узорке Studentov t тест и једнофакторска анализа варијансе – ANOVA а када дистрибуција вредности обележја није испуњавала захтеве нормалне расподеле коришћене су непараметарске методе Mann-Whitney, U test- тест суме рангова, и Kruskal-Wallis-ов тест. За тестирање разлике два зависна узорка коришћен је Wilcoxon-ов тест еквивалентних парова а за више од дв зависна узорка коришћен је Friedmanov тест.

За тестирање хипотезе о разлици учесталости коришћен је hi-kvadrat i Fisher-ov тест тачне вероватноће. За испитивање повезаности коришћен је Pearsonov коефицијент линеарне корелације а када дистрибуција вредности обележја није испуњавала захтеве нормалне расподеле коришћен је Spearman-ov коефицијент корелације.

ROC анализа је коришћена за одређивање дијагностичке тачности за континуирано обележје а ROC крива (крива оперативне карактеристике) за приказ односа сензитивности и специфичности.

Вредности тестова са вероватноћом $p < 0.01$ сматране су високо статистички значајним, а вредности $0.01 < p < 0.05$ сматране су статистички значајним.

За статистичку обраду резултата коришћен је софтверски програм *SPSS Statistics 21*.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Основне клиничке карактеристике испитиваних болесника

Истраживањем је обухваћено 50 узастопних испитаника са АФ и за све су прикупљени релевантни подаци испитиваних варијабли. 50 пацијената са атријалном фибрилацијом подељено је на основу клиничких форми атријалне фибрилације (АФ) на три групе

I група - Пароксизмална атријална фибрилација 60% (30 пацијената)

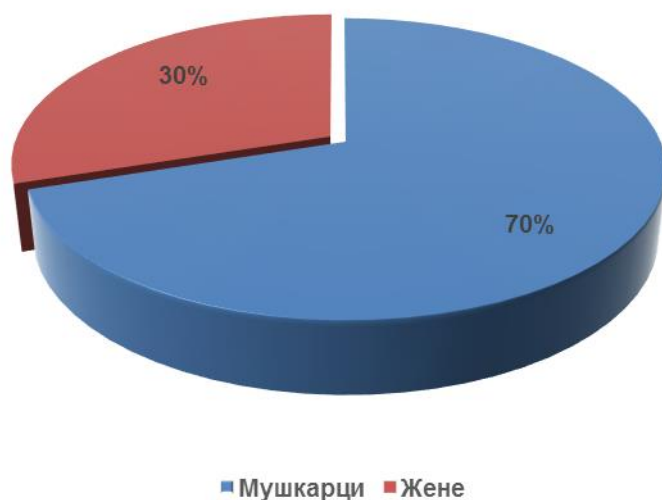
II група - Перманентна атријална фибрилација 30% (15 пацијената)

III група - Перзистентна АФ 10% (5 пацијената)



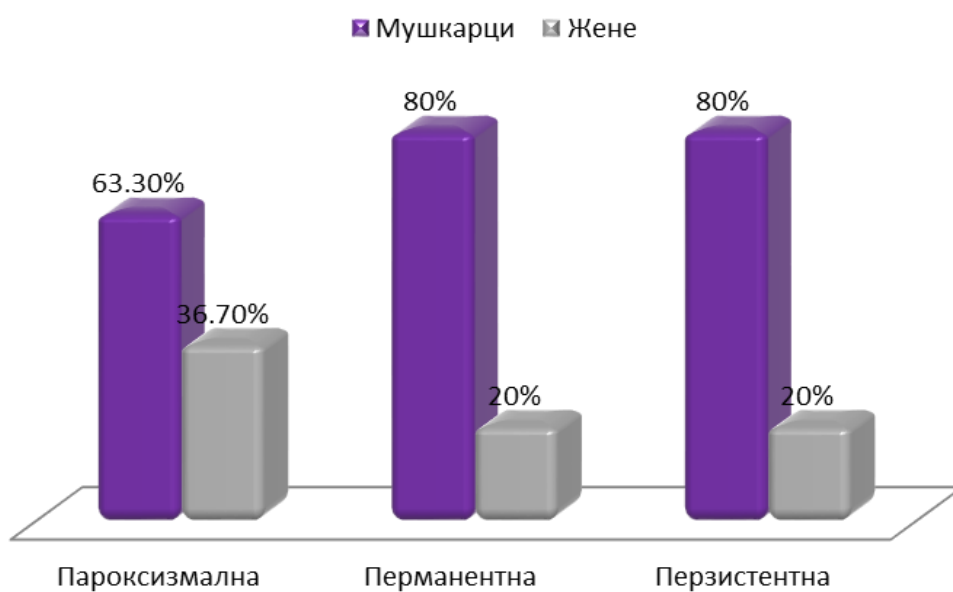
Графикон 1. Заступљеност различитих клиничких облика АФ

Међу испитиваним пацијентима било је 70% мушкараца и 30% жена.



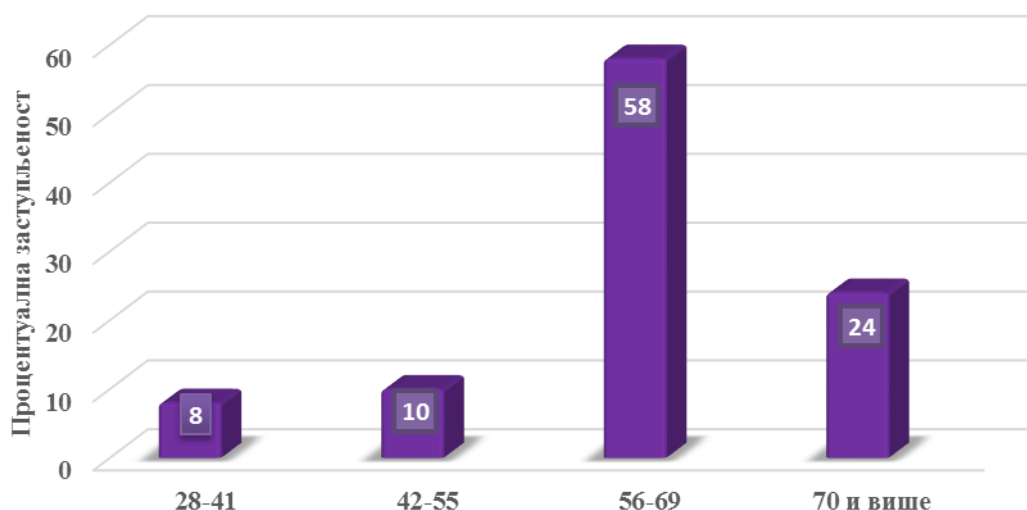
Графикон 2. Полна структура код испитаника са АФ

Графикон 3. приказује полну структуру у различитим клиничким формама АФ. Већа учесталост мушког пола је код перманентне и перзистентне АФ по 80%, док је код пароксизмалне заступљеност мушког пола нешто мања 63%. Учесталост мушког пола код перманентне и перзистентне атријалне фибрилације не разликује се статистички значајно у односу на пароксизмалну атријалну фибрилацију ($\chi^2=1.587$, $DF=1$, $p=0.208$)



Графикон 3. Полна структура код различитих форми атријалне фибрилације

На графикону 4. дата је анализа заступљености АФ у различитим старосним групама. Уочава се да је учесталост АФ већа у старијим старосним групама. Највећи проценат болесника са АФ припада доброј групи од 56-69 године (58%). Број изнад 70 година је нешто нижи јер се ради о одабраној старосној граници до 75 године живота.

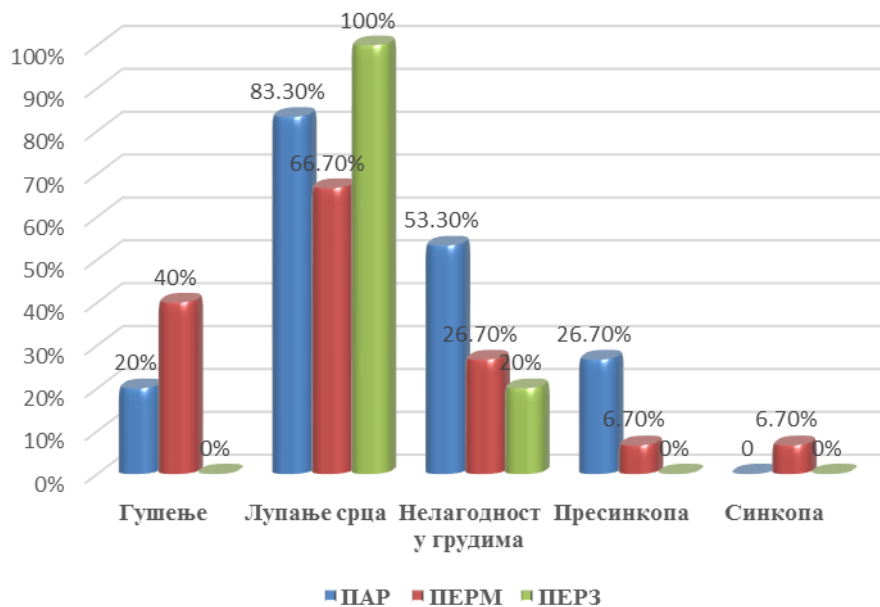


Графикон 4 . Заступљеност атријалне фибрилације у различитим добним групама

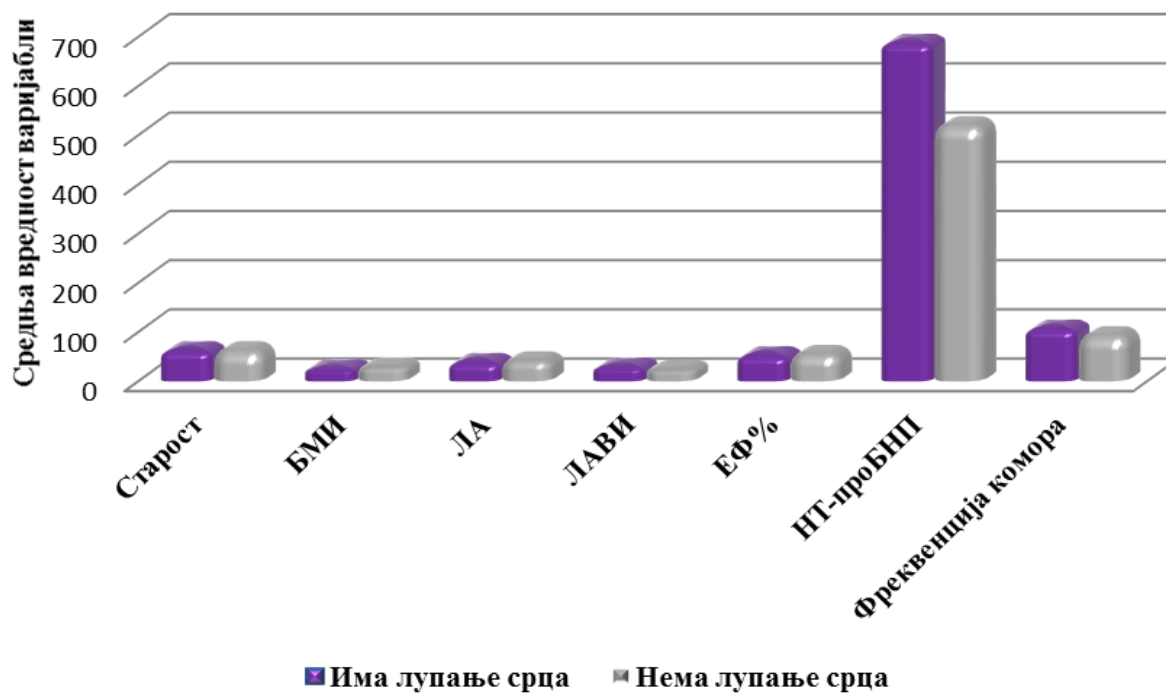
Графикон 5. приказује параметре добијене из анамнестичких података пацијената и анализира симптоме: присутност гушења, лупање срца, нелагодност у грудима, присуство синкопе или пресинкопе. Најзаступљенији у све три групе је осећај лупања срца (83% пацијената са пароксизмалном АФ) , затим нелагодност у грудима (53 % пароксизмалне АФ), потом гушење (20%) док су пресинкопа и синкопа ретке и заступљене су једино код перманентних форми АФ(6,7%). Симптом гушења је имао највећу учесталост у групи са перманентном АФ (40%), мања заступљеност гушења била је код пароксизмалне АФ а код пацијената са перзистентном АФ гушење као симптом није било присутно. Нема статистички значајне разлике у учесталости гушења између перманентне у односу на остле облике АФ ($p=0.083$). Симптом нелагодности у грудима јавио се код 42 % пацијената. Највећа учесталост појаве нелагодности у грудима јавила се код пацијената са пароксизмалном АФ 53%, док је код перманентне 27% и перзистентне 20%. Симптом нелагодности у грудима код пароксизмалне АФ је статистички значајно учесталији у односу на остале облике АФ ($p<0.05$). Пресинкопа

се јавила код 18% пацијената. Највећа учесталост појаве пресинкопе је била код пацијената који су имали пароксизмалну АФ 27%, док је код перманентне 7% а код пацијената са перзистентном АФ пресинкопа није била присутна. Учесталост пресинкопе код пароксизмалне АФ не разликује се статистички значајно у односу на остале облике АФ ($p=0.051$). Синкопа је била регистрована код 2% пацијената и јавила се само код пацијената са перманентном АФ, али ни њена учесталост се не разликује статистички значајно у односу на остале облике АФ ($p=0.300$). Од осталих тегоба присутно је замарање (3,3%), малаксалост(6,7%), дрхтавица (3,3%) и главобоља (3,3%) и то код пацијената са пароксизмалном АФ. 6% пацијената је потпуно асимптоматски.

Графикон 5. Анализа најчешћих симптома код различитих форми АФ



На графикону 6 . дати су клинички и ехокардиографски параметри пацијената који као иницијални симптом имају или немају осећај лупања срца. Од 50 пацијената са АФ 40(80%) има осећај лупања срца а 10(20%) негира. Уочава се да не постоји статистички значајна разлика у годинама старости (65 vs. 62,5, $p=0,635$), вредности БМИ (27 vs. 28,5, $p=0,544$), процењеној ЕФ (55% vs.55%, $p=0,619$) , дијаметру ЛА ($41,2 \pm 4,5$ vs $41,8 \pm 5,1$, $p=0,730$) , ЛАВИ (31,0 vs. 23,5, $p=0,619$), вредностима НТ-пробНП (690 vs.520, $p=0,520$) па чак и у средњој вредности фреквенције вентрикула (109 vs. 93,1, $p=0,175$).



Графикон 6. Анализа старости, БМИ, дијаметра ЛА, ЛАВИ, ЕФ , NT-про БНП и средње фреквенције леве коморе код пацијената са АФ који имају и немају лупање срца

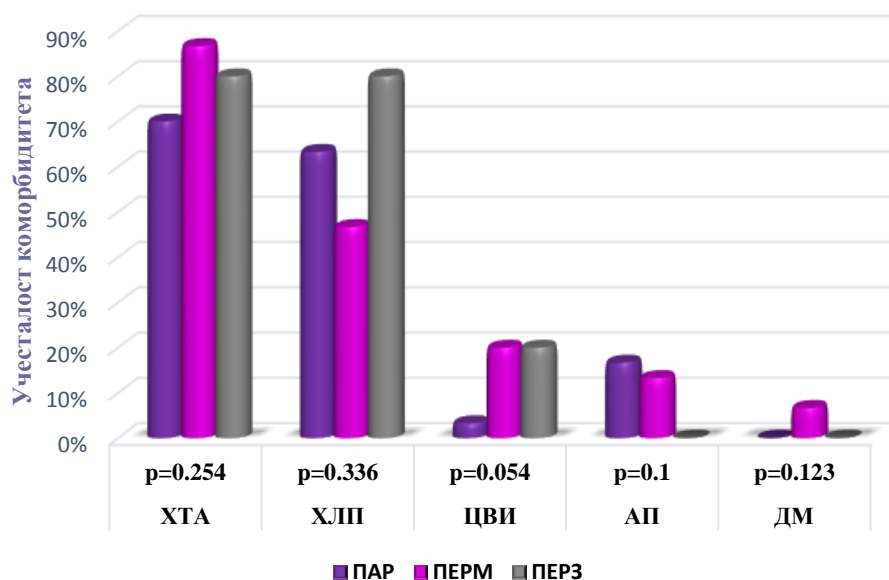
Анализа предиспонирајућих фактора који пацијенти наводе на иницијалном прегледу дала је следећу табелу. Најзаступљенији предиспонирајући фактор у све три групе је хипертензија (код перзистентне АФ код 80% пацијената), други је постојање аритмије од раније и као значајан чинилац је и присуство атријалне фибрилације у породици. Поремећај ритма од раније био је присутан код 50% пацијената. Највећа учесталост поремећаја ритма је забележена код пацијената са перманентном 73% и перзистентном АФ 60%, док је најмања учесталост поремећаја ритма била код пацијената са пароксизмалном АФ 37%. Поремећај ритма од раније код пароксизмалне АФ има статистички значајно најмању учесталост у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=5.333$, $DF=1$, $p<0.05$), док је статистички највећа учесталост присутна код перманентне АФ ($hi-kvadrat=4.667$, $DF=1$, $p<0.05$). Позитивна породична анамнеза о присутној аритмији заступљена је код 24% пацијената. Највећа учесталост била је код пацијената са перманентном АФ 47%, док је знатно мања учесталост код пацијената са пароксизмалном 13% и перзистентном АФ 20%. Позитивна породична анамнеза има

статистички најмању учесталост код пароксизмалне АФ ($hi-kvadrat=4.678$, $DF=1$, $p<0.05$), а код перманентне има статистички значајно највећу учесталост у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=6.036$, $DF=1$, $p<0.05$). Навика пушења је била заступљена код 20% пацијената. Учесталост пушача је била скоро једнако заступљена код пароксизмалне 23% и перманентне АФ 20%, а у групи са перзистентном није било пушача. Не постоји статистички значајна разлика у заступљености пушача код различитих форми АФ ($hi-kvadrat=1.389$, $DF=1$, $p=0.239$). Навика конзумирања алкохола била је присутна код 24% пацијената. Учесталост конзумирања алкохола код пацијената са пароксизмалном АФ је 20%, са перманентном АФ 40%, а у групи са перзистентном АФ није било пацијената који конзумирају алкохол. Учесталост конзумирања алкохола не разликује се статистички значајно код перзистентне и осталих облика АФ ($hi-kvadrat=1.754$, $DF=1$, $p=0.185$)

Табела 1. Фактори ризика за настанак АФ код различитих клиничких форми атријалне фибрилације

Фактори ризика	Пароксизмална	Перманентна	Перзистентна	р
Хипертензија	46.7%	66.7%,	80%	0.254
Аритмија од раније	36.7%	73.3%	60%	< 0.05
Породична анамнеза	13.3%	46.7%	20%	< 0.05
Алкохол	20%	40%	0%	0.185
Пушење	23.3%	20%	0%	0.239

На следећем графикону анализирано је присуство коморбидитета у све три клиничке форме АФ.



Графикон 7. Учесталост коморбидитета код пацијената са различитим клиничким формама АФ

Хипертензија је била присутна код 76% пацијената. Сви клинички облици АФ су имали високу учесталост хипертензије : пароксизмална 70%, перманентна 87%, и перзистентна АФ 80%. Учесталост хипертензије код перзистентне АФ не разликује се статистички значајно у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=1.229$, $DF=1$, $p=0.2549$). Разлика иницијалних података (табела 1) и крајњих података (графикон 7) указује на нелечену, препознату или недијагностиковану хипертензију као значајан предиспонирајући фактор у настајању посебно пароксизмалне АФ (46% vs. 70%). Хиперлипорпротеинија (ХЛП) је била присутна код 60% пацијената. Највећа учесталост ХЛП присутна је код пацијената са перзистентном АФ 80%, док је мања учесталост ХЛП била код пацијената са пароксизмалном 63% и перманентном 47%. Не постоји статистички значајна разлика у заступљености ХЛП код перзистентне у односу

на остале две форме АФ ($hi-kvadrat=0.926$, $DF=1$, $p=0.336$). Највећа учесталост Диабетес мелитуса биле је код пацијената са перманентном АФ 20%, мања код пацијената са пароксизмалном АФ а код пацијената са перманентном није дијагностикован дијабетес мелитус. Учесталост диабетес мелитуса код перманентне АФ не разликује се статистички значајно у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=2.381$, $DF=1$, $p=0.123$). Цереброваскуларни инсулт (ЦВИ) је дијагностикован код 10% пацијената. Учесталост ЦВИ је била једнака код пацијената са перманентном и перзистентном АФ 20%, док је мања учесталост ЦВИ била код пацијената са пароксизмалном АФ. Учесталост ЦВИ код пароксизмалне АФ је на граници статистичке значајности у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=3.704$, $DF=1$, **$p=0.054$**). Симптоми коронарне болести-ангина пекторис (АП) било је присутно код 14% пацијената. Учесталост ангинозних тегоба је била приближна код пацијената са пароксизмалном 17% и перманентном АФ 13%, док је код пацијената са перзистентном АФ није била заступљена. Учесталост ангинозних тегоба код перзистентне АФ не разликује се статистички значајно у односу на остале облике АФ ($p=1.0$)

Табела 2. приказује средње вредности испитиваних клиничких параметара пацијената: старост, БМИ, обим кука, обим струка. Средња старосна доб пацијената са пароксизмалном АФ је 60.6 ± 12.4 год., са перманентном $65.0 \pm 5,6$ год. и са перзистентном средња старосна доб је 61.4 ± 10.7 година. Нема статистички значајне разлике у старосној доби ове три групе пацијената. Између пацијената са пароксизмалном АФ, перманентном и перзистентном постоји статистички значајна разлика медијана обима струка ($hi kvadrat = 6.370$, $DF=2$, $p < 0.05$). Разлика медијана обима струка је статистички значајна између пацијената са пароксизмалном и перманентном АФ ($p=0.039$), али није статистички значајна између пацијената са перманентном и перзистентном АФ ($p=0.356$), нити између пацијената са пароксизмалном и перзистентном атријалном фибрилацијом ($p=0.056$). Није нађена статистички значајна разлика ни у вредности БМИ испитиваних пацијената.

Табела 2. Средње вредности клиничких параметара пацијенат код различитих форми АФ

	Пароксизмална	Перманентна	Перзистентна	р
Телесна тежина (kg)	79.3±13	86.4±9.8	83.8±12.5	0.180
Старост (године)	60.6±12.4	65.0±5.6	61.4±10.7	0.45
Телесна висина (cm)	175	172	168	0.94
Обим кука (cm)	104	107	111	0.348
Обим струка (cm)	99.5	101.0	103.0	<0.05
БМИ	26.9±4.4	29.5±4.2	28.1±4.9	0.180

На следећој табели дате су вредности систолног и дијастолног артеријског притиска, средње вредности пулног притиска и средње коморске фреквенције код различитих клиничких форми АФ.

Табела 3. Клиничке карактеристике испитаника (систолни, дијастолни, пулсни притисак и фреквенција вентрикула) код различитих клиничких форми АФ

	Пароксизмална	Перманентна	Перзистентна	р
Систолни притисак(mmHg)	140.0±23.0	147±16.2	144±20.7	0.543
Дијаст. притисак. (mmHg)	84.0±12.5	88.7± 9.9	88.0±8.4	0.401
Пулсни притисак (mmHg)	56.0±14.3	58.7±13	56.0±18.2	0.384
Фреквенција комора (/min)	119.2±31.9	85±21.2	87.2±29.9	< 0.001

Аритметичке средине систолног, дијастолног и пулног притиска не показују значајне разлике. Међутим, постоји статистички значајна разлика у медијани фреквенције вентрикула ($p < 0.001$) код пацијената са ове три форме АФ. Разлика медијане фреквенције је статистички значајна између пацијената са пароксизмалном и перманентном атријалном фибрилацијом (122,5 vs. 90, $p=0.01$), али није статистички

значајна између пацијената са перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом (90.0 vs.100.0, $p=1$), нити између пацијената са пароксизмалном и перзистентном атријалном фибрилацијом(122.5 vs. 100, $p=0.056$).

На следећој табели 4. дата је корелација између вредности систолног, дијастолног притиска, пулног притиска и фреквенције левог вентрикула код различитих клиничких облика зависно од дужине трајања АФ. Налази се статистички значајна осредња негативна повезаност између дужине трајања атријалне фибрилације и фреквенције вентрикула код перманентне АФ. Осим тога уочава се да постоји негативна повезаност између вредности систолног, дијастолног и пулног притиска код перманентне АФ док је та повезаност позитивна код пароксизмалне и перзистентне АФ. Код дужег трајања АФ испитаника са перманентном АФ, вредности систолног, дијастолног и пулног притиска су ниже док су код пароксизманлне и перманентне (које су краћег трајања) вредности притисака више.

Табела 4. Корелација између вредности притиска, систолног дијастолног, пулног притиска и фреквенције вентрикула са трајањем АФ према клиничким облицима

АФ	Варијабла	Корелација	Систолни притисак	Дијастолни притисак	Пулсни притисак	Фр. коморе
Пароксизмална	Трајање	r	0.124	0.076	0.144	0.257
	АФ	p	0.515	0.691	0.449	0.171
Перманентна	Трајање	r	-0.298	-0.082	-0.140	-0.646
	АФ	p	0.281	0.771	0.618	0.009
Перзистентна	Трајање	r	0.158	0.472	0.162	0.527
	АФ	p	0.800	0.422	0.794	0.361

У табели 5. дати су биохемијски параметри испитаника. Анализиране су вредности хемоглобина, еритроцита, леукоцита, урее, креатинина, холестерола, гликемије и триглицерида. Уочава се да не постоји статистички значајна разлика испитиваних параметара сем вредности гликемије. Између медијана вредности

гликемије код пацијената са пароксизмалном, перманентном и перзистентном АФ постоји статистички значајна разлика ($hi\ kvadrat = 6.217, DF=2, p < 0,05$). Постоји статистички значајна разлика у вредности гликемије између пароксизмалне и перзистентне атријалне фибрилације ($p=0,018$) као и између пацијената са перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом ($p=0,023$) али нема статистички значајне разлике међу пацијентима са пароксизмалном и перманентном атријалном фибрилацијом ($p=0.647$).

Табела 5. Биохемијски параметри испитаника са различитим клиничким формама АФ

	Пароксизмална	Перманентна	Перзистентна	p
Хемоглобин гр/Л	135±10.8	137±12.9	141.0±12.3	0.531
Еритроцити ($\times 10^{12}$)	4.3±0.5	4.3±0.4	4.7±0.5	0.258
Леукоцити ($\times 10^9$)	9.8±16.1	6.9±2.2	6.7±1.1	0.931
Тромбоцити ($\times 10^9$)	217±55	205.9±28.8	243.6±43.2	0.275
Гликемија(mmол/L)(Ме)	5.8	5.8	5.1	<0,05
Уреа(mmол/L)	6.5	7.1	6.1	0.732
Креатинин(μ mol/L)	74.0	96.0	92.0	0.549
Холестерол(mmол/L)	5.6	5.6	4.8	0.781
Триглицериди(mmол/L)	1.9	1.7	1.8	0.810

4.2. Ехокардиографски параметри

Следећа табела анализира ехокардиографске параметре испитиваних пацијената. Анализирани су енддијастолни дијаметар левог вентрикула (ЕДДЛВ) и ендсistolни

(ЕСДЛВ), дебљина интервентрикуларног септума (ИВС) и задњег зида левог вентрикула, дијаметар левог атријума (ЛА) у М моду, индекс волумена левог атријума (ЛАВИ), Волумен левог атријума, Ејекциона фракција (ЕФ%) и фракција скраћења(ФС).

Табела 6. Ехокардиографски параметри испитиваних пацијената

	Пароксизмална	Перманентна	Перзистентна	р
ЕДДЛВ(mm)	51.4±3.3	52.3±3.5	52.2±3.0	0.670
ЕСДЛВ(mm)	34.5	39.0	36.0	0,254
ИВС(mm)	11,1±1.2	11.6±1.5	11.2±0.5	0.458
ЗЗ(mm)	10	10	10	0.150
ЛА(М моде)	39.5±3.8	45.7±3.5	39.6±2.1	0.001
ЛАВИ ml/m ²	25	36	35	0.001
Волумен ЛА ml	53.±15.4	78.9±17.9	72.2±10.7	0.001
ЕФ (%)	56.7±3.3	52.7±3.4	56.8±5.8	0.01
ФС (%)	32.2±6.7	27.3±6.6	30.4±6.2	0.498

Анализом наведених параметара уочава се да постоји статистички значајна разлика у дијаметру ЛА (мерено из М мода) између пацијената са пароксизмалном и перманентном атријалном фибрилацијом ($F=15.908$, $df =2/49$, $p<0.001$), као и између пацијената са перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом ($p=0.01$), али није статистички значајна између пацијената са пароксизмалном и перзистентном АФ ($p=0.996$). Затим, постоји сигнификантна разлика у Индексу Волумена Левог Атријума (ЛАВИ). Медијана ЛАВИ код пацијената са пароксизмалном је 25 ml/m², са перманентном 36 ml/m² а код перзистентне је 35 ml/m². Статистички значајна разлика налази се између пацијената са пароксизмалном и перманентном атријалном фибрилацијом ($p=0.01$), и између пацијената са пароксизмалном и перзистентном атријалном фибрилацијом ($p=0.032$) али није статистички значајна међу пацијентима са

перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом ($p=0.793$). Анализа аритметичких средина волумена ЛА код пацијената са пароксизмалном, перманентном и перзистентном налази се статистички значајна разлика ($p<0,001$). Између пацијената са пароксизмалном и перманентном АФ постоји статистички значајна разлика ($p<0,001$) а разлика волумена између пароксизмалне и перманентне АФ је на граници статистичке значајности ($p=0,055$). Нема статистички значајне разлике у волуменима ЛА између испитаника са перманентном и перзистентном АФ ($p=0,697$). Не постоји статистички значајна разлика у енддијастолним и ендсistolним параметрима левог вентрикула, мерама интервентрикуларног септума и задњег зида.

Постоји статистички значајна разлика у ЕФ испитиваних група ($F=6.581$, $df=2/49$, $p=0.01$). Аритметичка средина ЕФ са пароксизмалном АФ је $56.7\pm 3.3\%$, код оних са перманентном нешто нижа $52.7\pm 3.4\%$ и са перзистентном АФ је $56.8\pm 5.8\%$. Разлика аритметичких средина ЕФ је статистички значајна између пацијената са пароксизмалном и перманентном АФ ($p=0.003$), али није статистички значајна између пацијената са перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом ($p=0.07$) нити између пацијената са пароксизмалном и перзистентном атријалном фибрилацијом ($p=0.998$).

Табела 7. Анализа дужине трајања различитих клиничких форми АФ и ехокардиографских параметара

АФ	Варијабла	Корелација	ЛА	ЛАВИ	ЕДДЛВ	ЕСДЛВ	ЕФ
Пароксизмална	Трајање	r	0.112	0.554	-0.029	0.136	0.110
	АФ	p	0.556	0.001	0.878	0.474	0.564
Перманентна	Трајање	r	0.487	-0.058	0.273	0.039	-0.148
	АФ	p	0.066	0.837	0.325	0.890	0.599
Перзистентна	Трајање	r	0.791	0.949	-0.369	-0.108	0.264
	АФ	p	0.111	0.014	0.541	0.863	0.668

Легенда *ЛА-дијаметар ЛА у М моде, ЛАВИ- Индекс волумена левог атријума, ЕСДЛВ-Ендсistolни дијаметар леве коморе, ЕДДЛВ- Енддијастолни дијаметар леве коморе, ЕФ-Ејекциона фракција.

Из претходне табеле види се да код пароксизмалне АФ постоји статистички значајна осредња ($r=0,054$, $p=0,001$) позитивна повезаност између Индекса волумена левог атријума (ЛАВИ) и трајања АФ док код перзистентне АФ постоји статистички јака позитивна повезаност ($r=0.949$, $p=0.014$). Статистички значајну корелацију ($r=0.613$, $p<0.001$) између трајања АФ и волумена ЛА налазимо и када се анализирају параметри свих пацијената са АФ. Не постоји статистички значајна корелација у дужини трајања различитих облика АФ са осталим ехокардиографским параметрима.

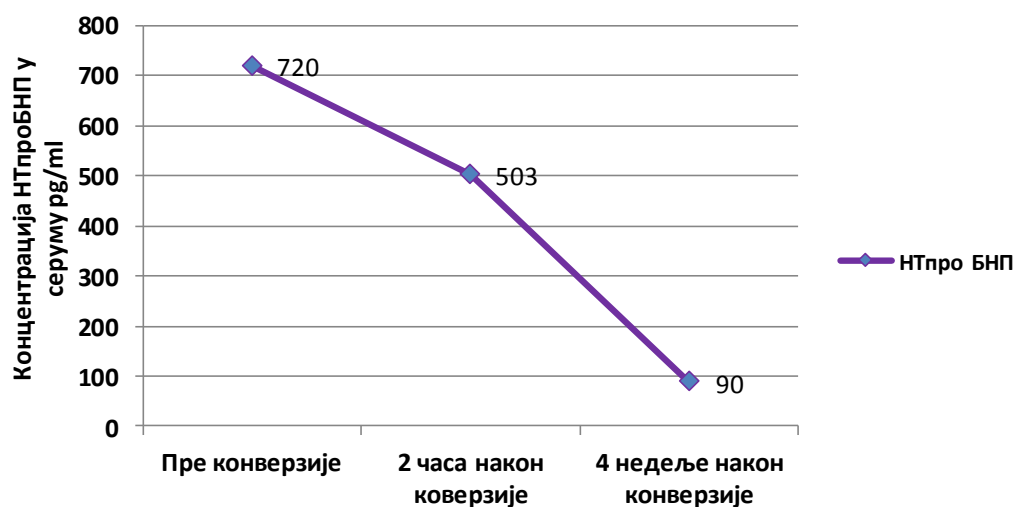
4.3 Анализа серумске концентрације НТ-про БНП

Медијана вредности НТ- проБНП код пацијената са пароксизмалном атријалном фибрилацијом износи 720pg/ml (20-2521), са перманентном АФ 493pg/ml (247-1434) и са перзистентном атријалном фибрилацијом 644pg/ml (305.0-1207.0). Разлика медијана вредности НТ-проБНП на пријему није статистички значајна према клиничком облику атријалне фибрилације ($hi\ kvadrat=1.419$, $D\Phi=2$, $p=0.492$). На графикону бр 8. дате су вредности НТ-про БНП испитиваних пацијената.



Графикон 8. Средње вредности НТ-про БНП (иницијалне) код различитих форми АФ

Вредности НТ-проБНП су карактеристичног тока у функцији времена (пре конверзије, 2 сата после конверзије и 4 недеље након коверзије).



Графикон 9. Средње концентрације НТ-про БНП у серуму пре, 2 сата и 4 недеље након конверзије

Медијана вредности НТ-проБНП пре медикаментне конверзије пацијената са атријалном фибрилацијом износила је 720 pg/ml (опсег 20.0-2521 pg/ml), 2 сата након конверзије 503 pg/ml (опсег 57-2013.0 pg/ml) и 4 недеље након конверзије износила је 90 pg/ml(20.0-646 pg/ml). У посматраном периоду дошло је до статистички значајне промене вредности НТ-проБНП између свих посматраних времена ($p < 0.001$). Вредности НТ-проБНП , 2 сата после конверзије статистички су значајно ниже у односу на вредности пре конверзије ($Z=2.949$, $p=0.003$). Вредности НТ-проБНП, 4 недеље после медикаментне конверзије статистички су значајно ниже у односу на вредности пре конверзије ($p=0.001$) и значајно су ниже у односу на вредности 2 сата након медикаментне конверзије($p=0.001$).

Анализом иницијалних вредности серумског НТ-проБНП и одржавања успостављеног синусног ритма није нађена статистички значајна позитивна корелација. ($r=0.055$, $p=0.705$).

На табели 8. дата је корелација ЛАВИ и волумена ЛА са НТ-проБНП. Уочава се да постоји статистички значајна осредња позитивна повезаност између ЛАВИ и концентрације НТ-про БНП у серуму код пацијената са перманентном АФ ($r= 0,571$, $p=0,026$), али нема корелације волумена ЛА и ЛАВИ са серумским НТ-про БНП код

пацијената са пароксизмалном ($r=0,118$, $p=0,535$) и перзистентном АФ ($r=0,600$, $p=0,285$).

Табела 8. Корелација НТ-про БНП са волуменом ЛА и ЛАВИ код различитих форми АФ

	Варијабла	Корелација	ЛАВИ	Волумен ЛА
Пароксизмална	НТ-про БНП	r	0.118	-0.035
		p	0.535	0.855
Перманентна	НТ-про БНП	r	0.571	0.483
		p	0.026	0.068
Перзистентна	НТ-про БНП	r	0.600	0.700
		p	0.285	0.188

Анализа серумске концентрације НТ-про БНП и времена трајања атријалне фибрилације код свих пацијената који имају АФ (50), табела 9, показује да не постоји статистички значајна позитивна повезаност ($r= 0.055$, $p= 0.705$). Не постоји статистички значајна позитивна повезаност ни када се анализира вредност НТ-проБНП и по групама код пароксизмалне ($r=0.240$, $p=0.201$), перманентне ($r=0, 444$, $p=0.907$) и перзистентне атријалне фибрилације ($r= 0.369$, $p= 0.541$).

Табела 9. Корелација између дужине трајања АФ и НТ-проБНП према клиничким облицима АФ

Клинички облици АФ	Број	r	p
Пароксизмална	30	0.240	0.201
Перманентна	15	0.444	0.097
Перзистентна	5	0.369	0.541

Табела 10. показује корелацију НТ-проБНП са вредностима систолног, дијастолног притиска, пулног притиска и са средњом фреквенцијом комора. Из табеле се види да је корелација притиска (систолног, дијастолног и пулног притиска) код пароксизмалне АФ негативна а корелација са средњом фреквенцијом комора позитивна. Постоји статистички значајна корелација ($r=0,023$, $p=0,009$) код перманентне АФ између вредности концентрације НТ-проБНП у серуму и фреквенције комора. Више концентрације НТ-про БНП у серуму корелишу са вишом фреквенцијом комора.

Табела 10. Корелација НТ-проБНП са вредностима систолног, дијастолног и пулног притиска код различитих форми АФ

Варијабла		Корелација	Систолни АП	Дијастолни АП	Пулсни притисак	Фреквенца коморе
		r	-0.157	-0.094	-0.162	0.024
Пароксизмална	НТ-про БНП	p	0.409	0.622	0.391	0.901
		r	0.299	0.324	0.194	0.023
Перманентна	НТ-про БНП	p	0.281	0.771	0.618	0.009
		r	0.500	0.949	0.308	0.300
Перзистентна	НТ-про БНП	p	0.391	0.014	0.614	0.624

Повезаност концентрације НТ-проБНП у серуму са вредностима утврђених клиничких параметара дата је на табели 11. Постоји статистички значајна осредња позитивна корелација између година старости и концентрације НТ-проБНП у серуму ($r=0,329$, $p=0,020$). Није нађена статистички значајна корелација са БМИ, вредностима СНА2DS2-VASc и вредности серумског креатинина.

Табела 11. Повезаност између концентрације НТ-проБНП у серуму и клиничких параметара

	r	p
Старост	0.329	0.020
БМИ	-0,081	0,574
Креатинин	-0,189	0,190
СНА2ДС2-VAСскор	0,025	0,861

Анализа медијане вредности НТ-про БНП у иницијалном мерењу код особа мушког пола износи 637pg/ml (3,0 -2521,0), а у особа женског пола 692 (20,0-2320) pg/ml. Статистичком анализом није нађена значајна разлика у вредностима НТ-про БНП код особа мушког и женског пола.(U=217,0, r =0,335)

Табела 12. Повезаност концентрације НТ-про БНП у серуму са испитиваним ехокардиографским параметрима

	r	p
ЕДДЛВ	0,115	0,545
ЕСДЛВ	-0,109	0,566
ЕФ %	-0,057	0,696
Е/А	-0,138	0,437

Није нађена повезаност између вредности НТ-про БНП у серуму и вредностима енддијастолног (ЕДДЛВ), ендсistolног (ЕСДЛВ) дијаметра левог ventрикула, процењене ЕФ% и односа Е/А добијених ехокардиографским мерењима. Уочава се негативна корелација вредности ЕФ и односа Е/А са вредностима НТ-проБНП у серуму код пацијената са пароксизмалном АФ (тј. код оних пацијената код којих је успостављен регуларни ритам), тј. нижа ЕФ иде са вишим вредностима НТ-проБНП као и однос Е/А који је мера дијастолне функције левог ventрикула.

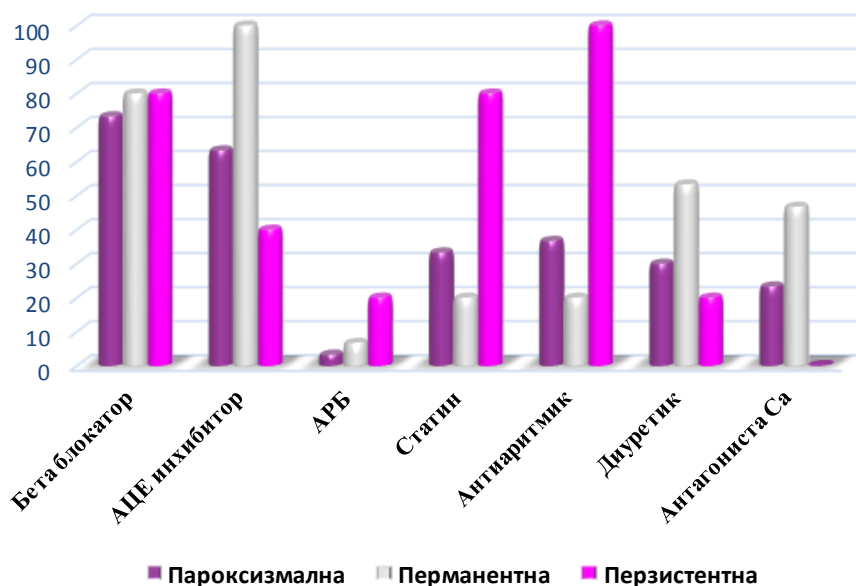
Од 30 пацијената код којих је успостављен синусни ритам током наредних годину дана праћења 6 је имало је рекурентну АФ. У следећој табели анализирани су вредности ЛА, ЛАВИ, иницијалне вредности НТ-проБНП, вредности 2 сата након медикаментне конверзије и 4 недеље након успостављеног синусног ритма. Уочава се да су димензије антеропостериорног дијаметра ЛА и ЛАВИ већи код пацијената са рекурентном АФ али нема статистички значајне разлике ($p=0,150$ и $p=0,176$). Анализирани вредности НТ-про БНП у сва три мерења су више код пацијената са рекурентном АФ али ни ту није нађена статистичка значајност. То указује да су ове варијабле од значаја за одржавање синусног ритма али нису искључиве детерминанте, тј. процес одржавања синусног ритма је комплексан и на њега утичу бројни хемодинамски и биохемијски фактори.

Табела 13. Повезаност дијаметра ЛА, ЛАВИ, и концентрације НТ-проБНП са одржавањем успостављеног синусног ритма

	Синусни ритам	Рекурентна АФ	p
ЛА М-моде(mm)	39	39,7	0.150
ЛАВИ(ml/m²)	23	30,5	0,176
НТ-проБНП(pg/ml)I	696	1033	0,108
НТ-проБНП(pg/ml)II	510	761	0,622
НТ проБНП(pg/ml)III	93	129	0,979

4.4 Терапија

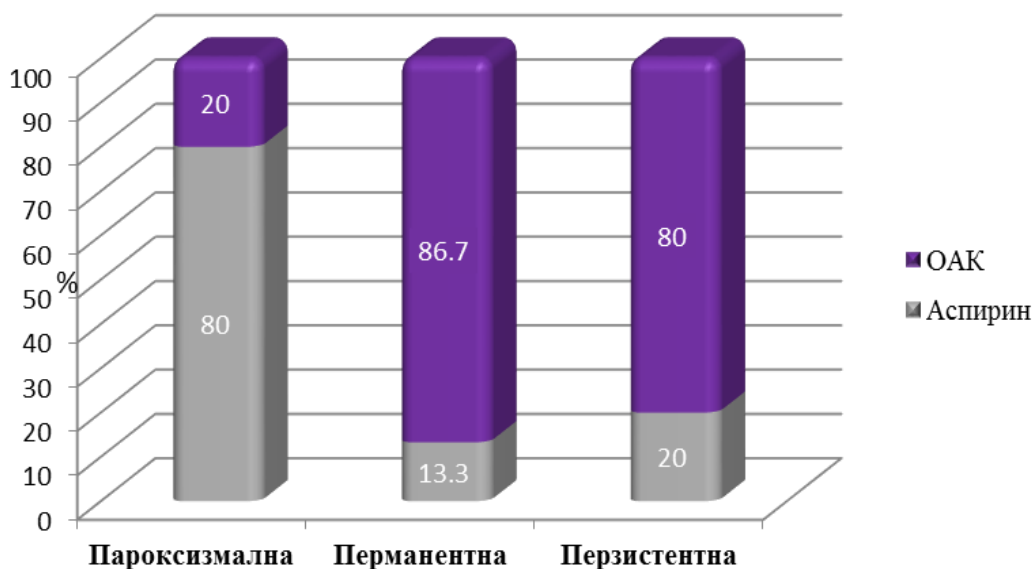
Анализа примењене терапије дата је у графикону бр 10.



Графикон 10. Учесталост примене појединих лекова код различитих форми АФ

Бета блокатори су примењени код 76 % пацијената и високо су заступљени у све три групе: код пацијената са перманентном и перзистентном АФ 80% а незнатно мање-73% су заступљени у групи са пароксизмалном АФ. Учесталост употребе бета блокатора код пароксизмалне АФ не разликује се статистички значајно у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=0.292, DF=1, p=0.589$). Блокатори рецептора ангиотензина (енгл. angiotensin I converting enzyme = АЦЕ инхибитори) су примењени код 72% пацијената. Учесталост примене АЦЕ је највећа код пацијената са перманентном АФ 100%, нешто мања код пароксизмалне 63% и најмања учесталост је била код перзистентне АФ 40%. Употреба АЦЕ инхибитора код перманентне АФ има статистички значајно највећу учесталост у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=8.333, DF=1, p<0.01$). Блокатори ангиотензинских рецептора (енгл. Angiotensin II receptor blockers or inhibitors ARB) су заступљени код 6% пацијената. Највећа учесталост је била код пацијената са перзистентном АФ 20%, код перманентне 7% и код пароксизмалне 3%. Учесталост примене АРБ код перзистентне АФ не разликује се статистички значајно у односу на остале облике АФ ($p=0.276$). Диуретици су заступљени код 36% пацијената. Учесталост употребе диуретика је највећа код

пацијената са перманентном АФ 53%, мања је учесталост код пароксизмалне 30% и перзистентне АФ 20%. Не постоји статистички значајна разлика у примени диуретика код перманентне у односу на остале форма АФ ($hi-kvadrat=2.794$, $DF=1$, $p=0.095$). Антиаритмици су примењени код 38% пацијената. Учесталост употребе антиаритмика је навећа код пацијената са перзистентном АФ 100%, знатно мања код пароксизмалне 37% и најмања код перманентне АФ 20%. Употреба антиаритмика код перзистентне АФ има статистички значајно највећу учесталост у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=9.064$, $DF=1$, $p<0.01$). Статини су примењени код 34% пацијената. Учесталост употребе статина је навећа у групи код пацијената са перзистентном АФ 80%, знатно мања код пароксизмалне 33% и најмања код перманентне АФ 20%. Употреба статина код перзистентне АФ има статистички значајно највећу учесталост у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=5.239$, $DF=1$, $p<0.05$). Антагонисти калцијума (Антагонисти Са) су примењени код 28% пацијената. Учесталост примене је навећа код пацијената са перманентном АФ 47%, мања код пароксизмалне 23% а код перзистентне ни један пацијент није на терапији антагонистима Са. Примена антагониста Са код перманентне АФ не разликује се статистички значајно у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=3.704$, $DF=1$, $p=0.054$).



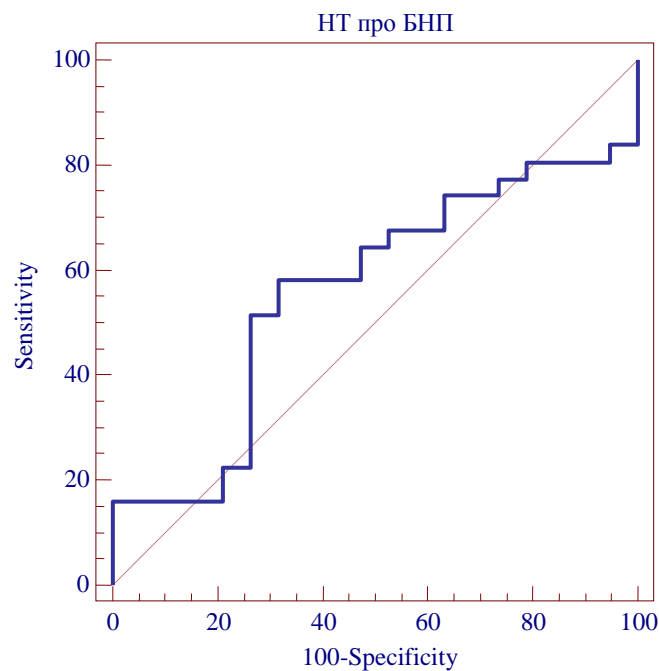
Графикон 11. Учесталост примене антиагрегационе и оралне антикоагулантне терапије (ОАК) код различитих форми АФ

Аспирин је примењен код 54% пацијената. Највећа учесталост је код пацијената са пароксизмалном АФ 77%, мања учесталост код пацијената са перзистентном 40% и

најмања код перманентне АФ 13%. Употреба аспирина код пароксизмалне АФ има статистички значајно највећу учесталост у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=15.513$, $DF=1$, $p<0.01$) а статистички значајно најмању учесталост код пацијената са перманентном АФ ($hi-kvadrat=14.267$, $DF=1$, $p<0.01$). ОАК је заступљена код 46% пацијената. Најмања учесталост била је код пацијената са пароксизмалном АФ 20%, док је заступљеност знатно већа код перманентне 87% и перзистентне 80%. ОАК је код пароксизмалне АФ има статистички значајно најмању заступљеност у односу на остале облике АФ ($hi-kvadrat=20.411$, $DF=1$, $p<0.01$).

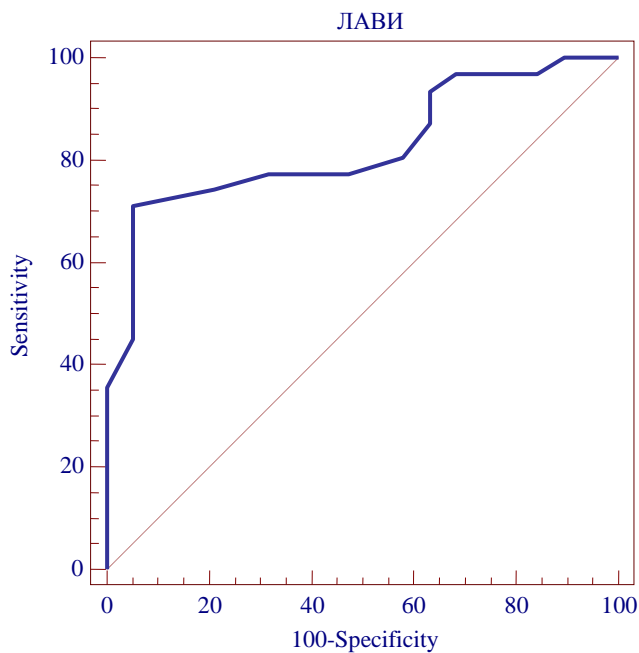
4.5 Прогностички значај Индекса волумена левог атријума (ЛАВИ) и концентрације НТ-проБНП у серуму на успостављање и одржавање синусног ритма

На основу података добијених у овој студији конструисане су ROC криве.



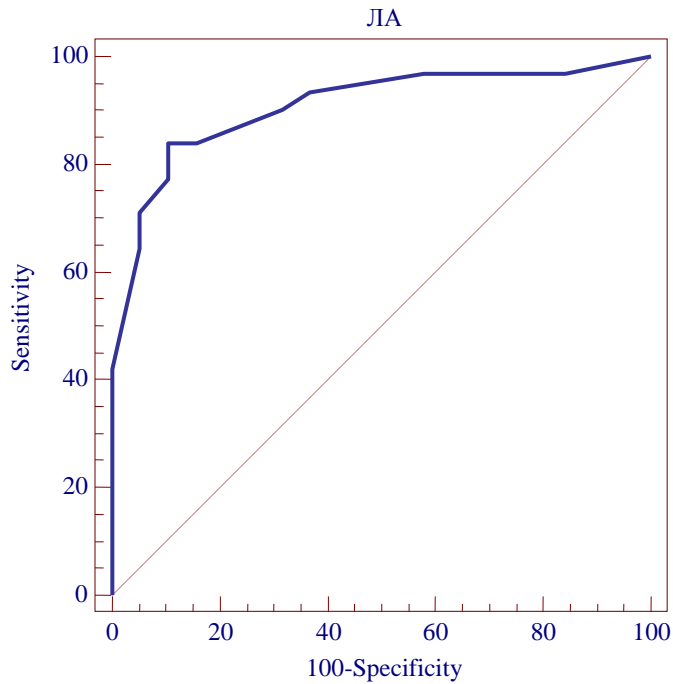
Графикон 12. ROC крива серумске концентрације НТ-проБНП у серуму у односу на успостављање регуларног синусног ритма

Од 50 пацијената са АФ код 30 је успостављен регуларни ритам. Анализа успостављеног синусног ритма у односу на концентрацију НТ-про БНП у серуму показала је да је оптимална гранична вредност 680 pg/ml са сензитивношћу 58,1% и специфичношћу од 68,4%. Међутим, AUC=0,560 тако да на основу тога може се закључити да сама вредност НТ-проБНП нема прогностичку вредност.



Графикон 13. ROC крива Индекса волумена левог атријума (ЛАВИ) у односу на успостављање синусног ритма

На основу вредности Индекса волумена левог атријума (ЛАВИ) и успешности успостављеног синусног ритма код пацијената са АФ оптимална гранична вредност је $< 30\text{ml/m}^2$ са сензитивношћу 71% и специфичношћу 94,7%. AUC =0,825, 95% CI,692-0,918



Графикон 14. ROC крива дијаметра левог атријума у односу на успостављање синусног ритма код пацијената са АФ

На основу вредности дијаметра ЛА у односу на успех успостављања синусног ритма оптимална гранична вредност ЛА је $< 41\text{mm}$, са сензитивношћу 83,9% и специфичност 89,5%. AUC је 0,907, 95%CI, 0,791-0,971 . Дијаметар ЛА се показао као најкориснији дијагностички параметар.

5. ДИСКУСИЈА

Атријална фибрилација је најчешћа дуготрајна аритмија код одраслих особа и недавно је због велике распрострањености проглашена за аритмију миленијума. То је прогресивна болест а клиничке студије и искуство говоре да када се једном јави има својство да постане одржива и временом постаје све резистентнија на кардиоверзију. Међутим, још увек не постоји јединствен приступ у процени изгледа на успех у успостављању и одржавању синусног ритма код болесника са различитим клиничким формама атријалне фибрилације.

У центру пажње свакако су промене у левом атријуму и то пре свега "ремоделовање левог атријума" које се односи на временски зависно прилагођавање кардијалних миоцита на дејство спољашњих фактора стреса у циљу одржавања хомеостазе. Оно што се може морфолошки дефинисати јесу димензије левог атријума, и вредности његовог волумена (који се може израчунати), али бројне студије су показале да осим структурног ремоделовања, аутокрини и паракрини систем атријума значајно утиче на ток АФ [149]. У том процесу ремоделовања описује се пораст концентрације нивоа Атријалног натриуретског Пептида (АНП), Можданог Натриуретског пептида (БНП), Ангиотензина II, Трансформинг фактора бета (Transforming grow faktor β) и Алдостерона [150]. Циљ овог истраживања је да укаже на абнормалности атријалне ендокрине функције, одређивањем концентрације NT-про БНП у серуму код пароксизмалне, перманентне и перзистентне атријалне фибрилације и праћење концентрације NT-проБНП пре, 2 сата након конверзије и месец дана након успостављања синусног ритма и да се утврди корелација са морфолошким променама левог атријума.

До сада је објављено више студија које су испитивале ендокрину функцију левог атријума, апелин [151], АНП [151], БНП [151], NT-проБНП [143,144,145] у којима постоје контраверзни подаци. Мало је студија које су истраживале повезаност волумена левог атријума са вредностима NT-про БНП и ефекта медикаментне конверзије АФ на вредност NT-про БНП у серуму .

5.1. Демографске карактеристике пацијента са различитим формама атријалне фибрилације

Од 50 пацијената са атријалном фибрилацијом 60% је са пароксизмалном, 30% је са перманентном а 10% са перзистентном атријалном фибрилацијом. Структура заступљености различитих форми АФ је различита у студијама зависно од дизајна студије и селекције пацијената. У једној великој студији Chianga [152] објављеној 2012. године која је обухватила 9816 пацијената са АФ из 831 града из 26 земаља 26% је било са пароксизмалном, 23,8% са перзистентном и 49,6% са перманентном АФ. На нашем поднебљу рађена је студија која је испитивала повезаност АФ са тромбоемболијским догађајима [153] и показује заступљеност 60,5% пароксизмалне, 20,4 % перзистентне и 19,1% перманентне АФ.

Међу испитиваним пацијентима било је 70% мушкараца и 30% жена и то се слаже са налазима у литератури који указују да је АФ код мушкараца чешћа 1,5 пута у односу на жене [19]. У литератури се налази податак да је тај однос мушараца и жена је још и већи код " lone АФ "и креће се 3-4 :1 [154]. Та повећана учесталост " lone АФ" код мушкараца подиже сумњу да је АФ непрепозната X везана рецесивна болест, код мушкараца са негативном породичном историјом (а мајка и сестре су здрави преносиоци)[154]. Анализа полне структуре и у нашем истраживању и према типу АФ показује да мушки пол доминира у све три форме АФ (графикон 3).

Framinghamska студија показује да ризик појаве атријалне фибрилације зависи од животног доба и за сваке две деценије живота, почевши од 30-е године ризик се повећава за 2% [5] . Сличне податке добили смо и у овој студији. У добној групи од 28-41 године је 8% пацијената, од 42-55 година је 10% пацијената. Највећи проценат пацијената припада старосној групи од 56-69 година чак 58%. Мали број пацијената старости преко 70 година објашњава се тиме што смо имали јасно селектовану групу пацијената старости до 75 година (Графикон 4).

5.2 Предиспонирајући фактори атријалне фибрилације

Узроци атријалне фибрилације су различити анатомски или функционални поремећаји који доводе до повећања запремине преткомора, повећања притиска у њима, промене структурних особина миокарда као и промене тонуса аутономног нервог система.

Акутни узроци обично изазивају пролазну АФ. Ту спадају акутни инфаркт миокарда, миокардитис, перикардитис, плућна емболија, акутна обољења али и унос веће количине алкохола или кофеина, хипертиреоза, феохромоцитом, анемија, струјни удар. У нашој студији су обухваћени строго селектовани пацијенти без придруженог озбиљнијег кардиоваскуларног обољења.

Хронични узроци најчешће изазивају упорну аритмију која дуго траје и често се понавља. Према подацима 70-80% атријалних фибрилација праћено је обољењима срца као што су валвуларне мане, коронарна болест, артеријска хипертензија, хипертрофичне и дилатативне кардиомиопатије, тумори срца, хронична обструктивна болест полућа и сл [19]. Анализа предиспонирајућих фактора који наши пацијенти наводе на иницијалном прегледу показује да је најзаступљенији предиспонирајући фактор у све три групе хипертензија (код перзистентне чак 80%). Артеријска хипертензија као врло распрострањена болест, често претходи АФ и сматра се да би ерадикација хипертензије елиминисала око 14 % атријалних фибрилација [19]. Други фактор је постојање аритмије од раније. Подаци из литературе указују [19] да (посебно код младих)" атријална фибрилација може да буде удружена са другим преткоморским аритмијама као што су нодална, атријална или атриовентрикуларна *reentry* тахикардија. 30% особа са синдромом преексцитације комора и пароксизмалним тахикардијама има и спонтане епизоде атријалне фибрилације" [19]. У нашем истраживању 50% пацијената имало је неки поремећај ритма од раније. Код пароксизмалне АФ поремећај ритма од раније има статистички значајно најмању учесталост ($p < 0.05$), док је статистички највећа учесталост присутна код перманентне АФ ($p < 0.05$).

Генетска условљеност атријалне фибрилације није довољно испитана. Међутим, 24% наших пацијената има позитивну породичну анамнезу о присутној аритмији. Позитивна породична анамнеза има статистички значајно највећу учесталост код пацијената са перманентном АФ ($p < 0.05$) и 46% пацијената те групе наводи да су чланови уже породице лечени због "прескакања срца". Brugada и сар. су још 1997. године први описали генетски локус на хромозому 10q22-24, у једној шпанској породици са 26 чланова од којих је 10 имало АФ, који се преноси аутозомно доминантно [65]. Детектоване промене на појединачним генима омогућиле су да се стекне увид у електрофизиолошке промене које предиспонирају настанак АФ, али је врло вероватно да је АФ последица дејства више гена, који самостално или у комбинацији мењају атријалну структуру и функционалне особине атријума [154].

40% пацијената са перманентном АФ наводи да конзумира алкохол док у групи са пароксизмалном само 20%. Улога алкохола као фактора ризика за настанак АФ је контраверзна. Алкохол има директно токсични ефекат на миокард, доводи до активације симпатикуса и може довести до повећање брзине интра-атријалног спровођења [4,153]. Хронична употреба алкохола доводи до фиброзе миокарда, дилатације и промена аутономног нервног система [73]. Међутим, по резултатима Framingham Heart Study [5], конзумација алкохола без обзира на количину, током десетогодишњег истраживања није означена као фактор ризика за АФ ($HR=1.05$; 95%, $CI 0.96-1.16$).

Пушење доводи до фиброзе која је јасно дефинисани фактор за развој АФ [70]. У групи са перманентном АФ 23.3% је пушача а у групи са перзистентном је 20%. Сличну заступљеност пушача у испитиваној групи пацијената са перманентном АФ налазе и Kim и сар. 27,5% [155]. Анализом наших података налазимо да нема статистички значајне разлике у заступљености конзумације алкохола и навике пушења између испитиваних група.

5.3 Клиничка слика атријалне фибрилације

Неуједначен и убрзан рад срца може да изазове различите симптоме као што су замарање, палпитације, малаксалост, вртоглавицу па и синкопу. Познато је да је најчешће презентација АФ у тренутку постављања дијагнозе лупање срца. Остали мање типични симптоми су нелагодност или бол у грудима, гушење или отежано дисање. Осим тога према истраживањима 15-30% особа је асимптоматско[156]. То је значајно са практичног становишта, када се сматра да је АФ решена, па на основу одсуства клиничких симптома и синусног ритма на рутинском електрокардиограму, неки лекари обустављају ОАК у страху да пацијента не излажу непотребној терапији.

У нашем истраживању анализа симптома показује да је најзаступљенији симптом у све три групе осећај лупања срца (код 83% са пароксизмалном АФ), затим нелагодност у грудима са статистички значајном учесталошћу код пароксизмалне АФ ($p < 0.05$), потом гушење (20%) док су пресинкопа и синкопа ретке и заступљене су једино код перманентних форми АФ (6,7%). Од осталих тегоба присутно је замарање (3,3%), малаксалост (6,7%), дрхтавица (3,3%) и главобоља (3,3%) и то код пацијената са пароксизмалном АФ. Salam и сар.[156] у студији објављеној 2014. године износе податке анализе на 3850 пацијената са АФ хоспитализованих током 10 година, и налазе да је изостанак палпитације као презентујућег симптома пацијената са АФ независан предиктор интрахоспиталног морталитета. Ми смо анализирали палпитацију срца као посебан симптом, и у нашој испитиваној групи 80%(40) пацијената имало је лупање срца а 20 % (10) је било без лупања срца. Нема статистички значајне разлике између ове две испитиване групе у старосној доби, вредности БМИ, вредности НТ-проБНП, дијаметру ЛА, и вредностима ЛАВИ па чак и у средњој вредности фреквенције вентрикула. У литератури се налази објашњење да је могуће да су код пацијената који не осећају палпитације, њихови сензорски рецептори оштећени дуготрајном аритмијом са релативно ниском максималном вентрикуларном фреквенцијом или услед присуства периферне неуропатије (нпр. код дијабетичара)[156]. Подаци Fibrillation Registry Assessing, Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) Registry of AF студије, међутим, показују да су палпитације чешћи симптом код пацијената млађе

добне групе (испод 65 године), док су диспноа и замор заступљенији код старијих пацијената[157].

Од свих 50 испитаника 3 је потпуно асимптоматски и то чини 6%. Број асимптоматских пацијената у литератури се креће од 6% [156] до 12%[158]. Осим тога, велики број студија је показао да отприлике 65% документованих епизода АФ (транстелефонским монитором или након имплантације песмејкера) су асимптоматске[156]. Недавно је доказано да су те субклиничке епизоде АФ удружене са сигнификантним порастом исхемичког možданог удара или системског емболизма [159]. Подаци из AFFIRM студије [158] публиковане 2005. године показују да је од 4060 пацијената са АФ чак 12% од почетка било асимптоматски, и да асимптоматски имају мање озбиљну срчану болест али имају чешће ЦВИ. Значи да одсуство симптома не треба да значи различит третман таквих пацијената, јер не доприноси бољој прогнози асимптоматских пацијената, и свакако да орална антикоагулантна терапија мора би предложена таквим пацијентима.

5 4. Коморбидитети код различитих форми атријалне фибрилације

Болесници са АФ имају мултипле кардиоваскуларне факторе ризика и бројне коморбидитете. Најучесталија је хипертензија уз физичку неактивност и дислипидемију [152]. Анализа коморбидитета наше студије (графикон 7) показује да је хипертензија присутна код 76% пацијената, и сви клинички облици АФ су имали високу учесталост хипертензије: 70% пароксизмална, 87% перманентна и 80% перзистентна АФ. Учесталост хипертензије се не разликује значајно зависно од форме АФ ($hi-kvadrat=1.229$, $DF=1$, $p=0.2549$). Слични подаци о заступљености хипертензије налази се у истраживању Chianga [152]: 74% код пароксизмалне, 73,2% перзистентне и 71,6% перманентне. Wozakowska [160] налази 63% а La Mori 72% хипертензивних пацијената код испитиваних пацијената са АФ[161].

Хиперлипопротеинемија (ХЛП) је у нашем истраживању заступљена код 60% пацијената, највећа учесталост нађена је код пацијената са перзистентном 80%, док је мање забележена код пацијената са пароксизмалном 63% и 47% перманентном АФ.

Није нађена статистички значајна разлика у заступљености ХЛП код различитих форми АФ ($hi-kvadrat=0.926$, $DF=1$, $p=0.336$). Слични подаци су и у литератури па је код пароксизмалне дислипидемија заступљена у 50,4%, 48,2% код перзистентне и 44,4% перманентне [152]. Хиперхолестеролемија, према наводима у литератури, [4] може довести до краткотрајних, а касније сталних, промена у мембранама ћелија атријалних миоцита изазивањем оштећења ендотела у микроциркулацији. Овај механизам може довести до електричног ремоделовања и клиничке манифестације пароксизмалне АФ [4]. Али још не постоји чврст доказ директне повезаности висине холестерола и АФ. Ни у Framinghamској студији [5] дислипидемија а ни иједна њена компонентна није идентификована као фактор изика за настанак АФ.

Симптоматологија коронарне болести присутна је код 14% пацијената. Учесталост је била приближна код пацијената са пароксизмалном 17% и перманентном 13%, док није била присутна у групи са перзистентном АФ. Заступљеност ангинозних тегоба статистички се не разликује зависно од облика АФ ($p=1.0$). Подаци из литературе [19] указују да коронарна болест повећава ризик од атријалне фибрилације 2 до 4 пута. Chiang налази скоро подједнаку заступљеност коронарне болести код све три клиничке форме АФ око 30% [152], Wozakowska [159] наводи да 19% са перзистентном АФ има коронарну болест а у AFFIRM [157] студији 30% са АФ има коронарну болест.

Највећа учесталост Дијабетес мелитус (ДМ) била је код пацијената са перманентном АФ 20%, а нешто мањи проценат код пацијената са пароксизмалном 7%, док у групи са перзистентном АФ нема дијабетичара. Међутим, не постоји статистички значајна разлика у заступљености дијабетес мелитуса код перманентне и осталих форми АФ ($hi-kvadrat=2.381$, $DF=1$, $p=0.123$). Епидемиолошки подаци показују да АФ и дијабетес често коегзистирају. Због својих микроваскуларних компликација, коронарне болести и хипертензије, дијабетес промовише појаву АФ. Још увек није јасан начин на који дијабетес може директно, електрофизиолошки гледано, да доведе до стварања субстрата за настанак аритмије. У доступној литератури учесталост се креће од око (7%) код перзистентне АФ [158] до 19-23% [152]. У једној ретроспективној епидемиолошкој студији Movaheda и сар. [162] која је обухватила више од 800 000 пацијената, дијабетес је дијагностикован као независан фактор ризика ($HR=2,13$, 95% CI 2,10-2,16) за АФ. Међутим, то није потврђено Framinghamском студијом [4] тако да се дијабетес не сматра фактором ризика за АФ. Са овако контрадикторним

запажањима две епидемиолошке студије које обухватају популацију сличних карактеристика, тешко је закључити да ли дијабетес треба сматрати независним маркером ризика за развој АФ[4].

Цереброваскуларни инсулт (ЦВИ) је дијагностикован код 10% пацијената. Неочекивано, учесталост ЦВИ је била једнака код пацијената са перманентном и перзистентном АФ 20%, док је мања учесталост ЦВИ била код пацијената са пароксизмалном АФ. Учесталост ЦВИ код пароксизмалне АФ је на граници статистичке значајности у односу на остале облике АФ ($p=0.054$). Подаци из литературе су различити па се тако налази заступљеност ЦВИ [152] код 17,6% са перманентном АФ, 11,7% са пароксизмалном и код 10,8% са перзистентном АФ. Студија Потпаре и сар. налази да је тромбоемболијске компликације имало 38,4% са пароксизмалном АФ, 8,1% са перзистентном и 52,3% пацијената са перманентном АФ [153]. Ови разнолики подаци показују да облик АФ није независан предиктор повећаног тромбоемболијског ризика (ТЕ), односно појаве ТЕ компликације код болесника са АФ не зависи од тога да ли је аритмија пароксизмална, перманентна или перзистентна. Такве резултате је показала и Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation (EHS-AF) која је прва испитивала повезаност ТЕ компликација и клиничких облика АФ [153,17].

5.5 Разлике у клиничким карактеристикама болесника код перманентне, перзистентне и пароксизмалне АФ

Болесници са атријалном фибрилацијом који имају различите клиничке форме АФ, се у овој студији не разликују значајно по старости ($60,6\pm 12,4$ vs. $65,0\pm 5,6$ vs. $61,4\pm 10,7$) вредностима БМИ, телесној висини, телесној тежини али постоји статистички значајна разлика у вредностима обима струка (табела 2) између испитиваних група и статистички значајна разлика у вредности гликемије између ове три испитиване групе (табела 5). Пацијенти према вредностима БМИ припадају преадипозним пацијентима са БМИ у распону $26,9\pm 4,4$ kg/m² са пароксизмалном АФ, до $29,5\pm 4,2$ kg/m² са перманентном АФ. У склопу тог повишеног БМИ, виших вредности гликемије ($5,8$ mmol/L vs. $5,1$ mmol/L), разлике у обиму струка ($99,5$ cm vs. 101 cm vs. 103 cm) уз

повишене вредности холестерола (5,6mmol/L), и повишених вредности триглицерида (1,9mmol/L) долази се до закључка о улози гојазности и метаболичког синдрома у настанку и одржавању АФ. Гојазност је озбиљан здравствени проблем чија се преваленца повећава а истраживања и студије показују да се гојазност јавља као посебан фактор ризика за АФ. У поређењу са особама нормалне тежине, гојазне особе имају 2-4 пута повећан ризик за настајање АФ[163]. Испитивања на пацијентима који су подвргнути кардиоторакалној хирургији, налазе да је постоперативни ризик за развој АФ 1,2-2,4 пута већи код гојазних у односу на негојазне пацијенте [164]. Ризик за АФ расте прогресивно са порастом БМИ. Међутим, истраживања Zhanga и сар. [165] о удружености гојазности и АФ налазе веома значајну повезаност вредности обима струка и АФ, што раније није истраживано. Налазе да је гојазност повезана са свим типовима АФ, новонасталом, пароксизмалном и перманентно/перзистентном али је та повезаност ниска за новонасталу АФ а висока код перманентно/перзистентне АФ. Осим тога указују да је обим струка у бољој корелацији са АФ него вредности БМИ. То објашњавају тиме да је обим струка и у ранијим истраживањима имао бољу повезаност са бројним кардиоваскуларним обољењима а осим тога повезан је и са *sleep apnea* синдромом који такође доводи до АФ. Сличне податке налазимо и у још једној проспективној студији на хипертензивним пацијентима која је показала да пацијенти са АФ у односу на оне у синусном ритму имају статистички значајно већи обим струка (99,9 cm vs. 97±11cm, p=0,048)[166]. Механизам којим гојазност доводи до АФ није у потпуности јасан али се истиче кумулативни ефекат електричних поремећаја, структурних промена и инфламације који воде интерстицијалној фибрози и доприносе стварању проаритмијског супстрата. Гојазност је удружена и са 2-4 пута повећаним ризиком за увећања леве преткоморе, а удружена са хипертензијом утиче на дијастолну функцију, повећава притисак у атријуму и доводи до ремоделовања. Сем тога, истраживања једног центра на малом броју пацијената (n=63) указују на значајну разлику у електрофизиологији атријалних миоцита и миоцита у пределу пулмоналних вена између гојазних и негојазних пацијената. Гојазни имају краћи атријални и пулмонални рефрекатарни период у односу на негојазне особе, и тако јасно указују на проаритмијски субстрат. Маркери инфламације, који су повишени код гојазних особа, су такође добар пут за разјашњење односа гојазности и патогенезе АФ. Масноћа у перикарду, која прекрива ткиво атријума, последњих година је посебно интересантна,

и истражује се њен однос са гојазношћу, експерсијом адипоцитокина и корелација са маркерима инфламације[163].

Табела бр 3. показује да нема статистички значајне разлике у вредностима систолног, дијастолног и пулног притиска испитиваних пацијената. Међутим, постоји статистички значајна разлика у просечној фреквенцији вентрикула леве коморе испитиване три групе пацијената са АФ. Очекивано највећа фреквенција је код пароксизмалне $119,2 \pm 31,9$ /мин, затим код перзистентне $87,2 \pm 29,9$ /мин и најниже вредности су код перманентне АФ $85 \pm 21,27$ мин ($p < 0,001$).

Анализа вредности систолног, дијастолног и пулног притиска и фреквенције вентрикула (табела 4) у односу на дужину трајања АФ показује статистички значајну осредњу негативну повезаност између фреквенције вентрикула и дужине трајања код пацијената са перманентном АФ ($r = -0,646$, $p < 0,01$). Значи да је контрола фреквенције добра код пацијената са перманентном АФ. Пацијенти са дужим трајањем перманентне АФ имају и ниже вредности систолног, дијастолног и пулног притиска. Код пароксизмалне и перманентне постоји позитивна корелација и краће трајање АФ иде са већим вредносима и притиска и пулса.

Анализа осталих биохемијских и хематолошких параметара код пацијената не показује статистички значајну разлику у вредности хемограма, урее, креатинина, липидног статуса.

5.6 Разлике у ехокардиографским параметрима пацијената са пароксизмалном, перманентном и перзистентном АФ

Анализом ехокардиографских параметара пацијената са различитим клиничким формама АФ (табела 5) уочава се да не постоји статистички значајна разлика у вредностима ендсистолног (ЕСВЛК), енддијастолног (ЕДВЛК) дијаметра леве коморе, дебљини септума и задњег зида и вредности ФС%(Фракција скраћења) али постоји статистички значајна разлика у вредностима дијаметра левог атријума (ЛА М моде), волумена левог атријума, и индекса волумена левог атријума (ЛАВИ) и ејекционој фракцији (ЕФ %) леве коморе.

Дуго година је ехокардиографски процењена ЕФ% леве коморе коришћена је као најзначајнији предсказатељ кардиоваскуларних исхода. Међутим подаци Framinghamsке [121] и Cardiovascular Health Study [122] истичу значај увећаног антеро-постериорног дијаметра леве преткоморе у прогнози кардиоваскуларних исхода и проглашавају га "весником" АФ [123]. Нормалне вредности ЛА у М-моде техници су према препорукама Европског Ехокардиографског Удржења 40 mm. Анализа димензија ЛА у М-моде код пацијената са различитим формама АФ показују значајну разлику, (39,5±3,8mm vs. 45,7±3,5mm vs.39,6mm) $p < 0,001$, с тим да постоји статистички значајна разлика између пацијената са пароксизмалном и перманентном АФ ($p < 0,001$), као и између пацијената са пароксизмалном и перзистентном АФ ($p = 0,01$), али није нађена статистички значајна разлика између пацијената са перманентном и перзистентном АФ ($p = 0,996$). Сличне податке налазимо и у литератури из студије Dittrich и сар.[167] који су обухватили 3465 пацијената и наводе да је дијаметар ЛА за 6 mm већи код оних са АФ у односу на оне у синусном ритму.

ЛА није симетрична, уобличена тродимензионална структура па и њено увећање није униформно. Због тога мерење само антеро-постериорног дијаметра леве коморе у М-моде ехокардиографској анализи чини се недовољно сензитивним за процену величине ЛА. Волумен левог атријума (ЛАВ) је много сензитивнији метод за процену величине ЛА атријума. Дводимензионалном анализом применом *biplan* технике обезбеђује се много прецизније мерење величине ЛА чије су вредности компарабилне са вредностима волумена ЛА које се добијају магнетном резонанцом (MR) или компјутеризованом томографијом (СТ)[153]. Нормалан ЛАВИ је 22±6 ml/m² (по препоруци Америчког Ехокардиографског Удружења-ASE)[154]. Из табеле 5 види се да постоји статистички значајна разлика у вредности волумена ЛАВИ између пацијената са пароксизмалном и перманентном (25ml/m² vs. 36ml/m²) $p = 0,01$, и између пацијената са пароксизмалном и перзистентном АФ (25ml/m² vs. 35ml/m²) $p = 0,032$ али не постоји статистички значајна разлика у вредности ЛАВИ код пацијената са перзистентном и перманентном АФ. Медијана ЛАВИ код пацијената са перманентном АФ се креће у распону од 23-53ml/m², што је нешто нижа вредност него ону коју код перманентне АФ налазе Kim и сар. [155] 51,2±18,7ml/m², а може се објаснити строжијом селекцијом пацијената коју су укључени у студију. Пацијенти са пароксизмалном АФ имају ЛАВИ

19-53ml/m² што значи да волумен ЛА није једини фактор у успостављању регуларног ритма.

ЛАВИ је у новије време препознат као кардиоваскуларни биомаркер [127] који рефлектује хронично повећан притисак пуњења леве коморе, и значајан је и као један од хемодинамских параметара а предзнак је општег кардиоваскуларног морбидитета и морталитета независно од година, пола и осталих кардиоваскуларних фактора. Улога ЛАВИ је испитивана не само код пацијената са АФ већ и код пацијената у синусном ритму, код пацијената након прележаног инфаркта миокарда, у срчаној инсуфицијенцији. Испитивање млађих пацијената у синусном ритму, који су праћени просечно 6,8 година (доби 47,3 године) показало је да је преживљавање сигнификантно ниже код пацијената са ЛАВИ $\geq 24\text{ml/m}^2$ и да је ЛАВИ $\geq 24\text{ml/m}^2$ једини независан ехокардиографски показатељ повећаног ризика кардиоваскуларне смрти, срчаног попуштања, АФ, možданог удара и миокардног инфаркта [168]. ЛАВИ већи од 32ml/m^2 је удружен са повећаним ризиком možданог удара независно од година и осталих фактора ризика за цереброваскуларну болест [128]. Повећан волумен ЛА је такође предиктор možданог удара код старијих особа који су у синусном ритму и без историје исхемичких неуролошких догађаја, АФ или валвуларне срчане болести [123]. Ту је и податак из литературе да је ЛАВИ $\leq 28\text{ml/m}^2$ снажан предиктор нормаланог стрес ехокардиограма [169]. И поред свих ових предности није заступљен у рутинској ехокардиографији јер постоје одређена ограничења. Атријуми су смештени дубље у грудном кошу па квалитет слике није увек оптималан. Неправилан геин може да утиче на квалитет слике, а скраћена преткомора прегледом из 4СН и непажљива планиметрија могу да утичу на резултате добијених мерења.

Анализа волумена ЛА са осталим параметрима који су праћени код пацијената налази статистички осредњу позитивну повезаност са временом од почетка аритмије што значи да дуже трајање аритмије доводи до већег волумена левог атријума. ($r=0,613$, $p<0,001$). Сличну повезаност дужине трајања АФ са ЛАВИ налази се и у литератури [155,167]. Занимљива је анализа механизма увећања атријума као последица АФ. Прва истраживања на анималним моделима показала су да нагло настала АФ узрокује најпре пораст притиска у ЛА уз повећање зидног стреса, и смањење растегљивости коморе [81]. Хемодинамска испитивања на људима показала су да након електричне конверзије АФ долази до наглог пораста кардијалног индекса и пада средњег плућног

капиларног притиска . Међутим, супротно, код пацијената са хроничном АФ након конверзије притисак у ЛА се враћа на нормалне вредности . Изгледа да почетно повећање притиска у атријуму резултује постепеним повећањем волумена левог атријума док се притисак не нормализује. Други могући механизам може да се односи на опадање активне атријалне компоненте вентрикуларног пуњења за који се зна да је отприлике 20%. Уколико је венски прилив атријума константан, средњи притисак у атријуму мора да порасте да би се одржао исти ниво вентрикуларног пуњења, што даље доприноси увећању атријума. Увећање левог атријума , као што се наводи у литератури, повећава рефрактарност на конверзију у синусни ритам [81].

Процењена ејекциона фракција (ЕФ%) леве коморе статистички је значајно нижа код пацијената са перманентном у поређењу са пацијентима са пароксизмалном АФ ($52,7\pm 3,4\%$ vs $56,7\pm 3,3\%$), $p=0,003$. Међутим, не постоји статистички значајна разлика у процењеној ЕФ између пацијената са перманентном и перзистентном ($p=0,079$), нити између пацијената са пароксизмалном и перзистентном АФ ($p=0,998$). Chiang и сар.[152] налазе нижу ЕФ код перманентне у односу на пароксизмалну АФ ($53,3\%$ vs. $58,5\%$), и перзистентну ($53,3\%$ vs. $54,3\%$) АФ. Kim и сар. анализирајући пацијенте са перзистентном АФ и са очуваном систолном функцијом налазе ЕФ $57,9\pm 6,9\%$ [155] а Wozakowska [160] у анализи пацијената са перзистентном АФ описује ЕФ $57,3\pm 6,1\%$.

Нижа вредност ЕФ код пацијената са перманентном АФ објашњава се ефектом АФ на систолну функцију леве коморе. Пре свега изостанак атријалне контракције доводи до смањеног ударног волумена што доводи до активације неурохуморалног система уз пораст натриуретских пептида, активације симпатикуса, долази до повишења плазма-ренинске активности и повишења алдостерона. Осим тога у условима супрафизиолошке срчане фреквенције слаби систолна функција, пада систолни артеријски и расте дијастолни притисак у вентрикулима. Нађене су морфолошке и функционалне абнормалности коронарне циркулације, абнормалан субендокардијални и субепикардијални проток и оштећен је коронарни резервни проток [170,171]. Постоји и повећана потрошња енергије, редукција енергетских складишта у миокарду и оштећење митохондријалних структура [172,173]. Уколико дуго траје неконтролисана срчана фреквенција може довести до појаве симптома и знакова попуштања срца чак иако је претходно функција срца била нормална и овакво стање се назива "тахикардијом изазвана кардиомиопатија"-ТИК. Први пут је описана још 1913. године код младог

мушкарца са АФ и брзом фреквенцијом комора који је добио необјашњиву дилатацију ЛВ и срчану инсуфицијенцију(СИ)[97,100]. Каснија истраживања су потврдила да перзистентна тахикардија може узроковати СИ током тешких бивентрикуларних поремећаја ритма, а њихова елиминација поправља хемодинамске и клиничке манифестације ових синдрома [97,174,175]. Сматра се реверзибилном јер може доћи до побољшања или нормализације систолне функције после одговарајућег лечења тахикардије [96,97,98]. Тахикардијом индукована кардиомиопатија може обухватити било коју старосну доб. Инциденција ТИК је непозната, највећи број истраживања су мале ретроспективне студије или серије које најчешће укључују пацијенте са АФ. Код пацијената са АФ, приближно 25-50% од оних са срчаном инсуфицијенцијом имају одређен степен ТИК. На пример истраживања Rodrigeza [102] показују да 75% пацијената са АФ имају ТИК а код Rodefilda [103] око 56%. Клиничари треба да посумњају на ТИК када је срчана инсуфицијенција удружена са перзистентном тахикардијом. Зато је битна адекватна контрола срчане фреквенције код пацијената са АФ, а укључује фреквенцију вентрикула између 60-80/мин у миру и 90-115/мин у току умерене физичке активности [104]. Вредности веће од ових сматрају се тахикардијом, посебно код пацијената са систолном дисфункцијом.

5.7. Анализа НТ-проБНП код пацијената са пароксизмалном, перманентном и перзистентном атријалном фибрилацијом

Лева преткомора утиче на пуњење левог вентрикула преко својих мултиплих функција: има ефекат резервоара током систоле леве коморе, проводник је крви у време ране дијастоле и активно се контрахује у касној дијастоли. Леви атријум има такође и улогу сензора волумена и то ослобађањем натриуретских пептида (НП) из зидова атријума као одговор на истезање. Истраживања последњих година [153,160,170] показују да су и пароксизмална и перзистентна и перманентна АФ удружена са повећаном активношћу неурохуморалног система и када нема вентрикуларне дисфункције. Истраживане су концентрације Атријског Натриуретски Пептида (АНП), Бреин Натриуретског Пептида (БНП) и Н–терминалног фрагмента БНП (НТ-про БНП) код пацијената са АФ [153,176,177,178] и доказано је да су концентрације НП повећане

у АФ[143,144,145]. Осим тога концентрација НП сигнификантно пада или се нормализује после успостављања регуларног синус ритма и вредности остају стабилне под условом да се АФ не понавља. О пореклу НП је дуго расправљано јер се сматрало да је њихово главно место секреције вентрикул па су НП прво и коришћени за утврђивање степена, прогнозе и у лечењу срчане инсуфицијенције. Међутим, рад Inoue и сарадника [151] који су испитивали концентрацију НП (АНП и БНП) код "lone АФ" и то анализом узорака из аорте, коронарног синуса и катетеризацијом интервенстрикуларне вене су јасно указали да је атријум складиште ендокрине функције и да током АФ долази до појачане секреције пре свега БНП [150].

Тачан окидач који доводи до ослобађања НП још увек није јасно дефинисан али волумно оптерећење, интракардијални притисак и механичко истезање зида левог атријума се сматрају главним узроком њихове активације[150]. Осим тога издваја се и теорија да АФ у суштини представља изоловану атријалну кардиомиопатију [46] као и налази експерименталних студија да у тако "слабом" атријалном миокарду имамо појачану генску експресију натриуретских пептида и појачану екскрецију који су у вези са процесима хипертрофије [151]. С обзиром на физиолошка својства, пораст НП, у АФ се може сматрати корисним механизмом који тежи да поврати и одржи хомеостазу кардиоваскуларног система. Али неуроухуморални ремоделинг не штити атријуме од структуралних и функционалних ефеката АФ, као ни од електрофизиолошких и тромбоемболијских консеквенци.

Наши резултати (графикон 7) показују да је медијана вредности НТ-про БНП код пацијената са пароксизмалном атријалном фибрилацијом 720 pg/ml (20-2521 pg/ml), са перманентном 493 pg/ml (247-1434) и са перзистентном АФ 644 pg/ml (305,0-1207,0) и нема статистички значајне разлике у медијани вредности између различитих форми АФ. У литератури [148] се средња вредност НТ-про БНП креће у распону од 800-1100 pg/ml. Али и у нашем истраживању, као и у резултатима Shina [145] имамо изненађујуће високе вредности НТ-проБНП код пацијената са пароксизмалном АФ и нормалном ЕФ. Максимална вредност у истраживању Shin и сар. износи 3112 pg/ml док је наша максимална вредност 2521 pg/ml. Plitt i сар.[178] који су анализирали тежину АФ (да ли је пароксизмална или стална током 7 дана праћења) налазе да је код перманентне АФ вредност 963 pg/ml и да постоји јасна корелација у тежини АФ и вредности натриуретских пептида. Резултати из ARISTOTLE студије[176] показују да

је медијана НТ-про БНП концентрације 714 pg/ml и да постоји строга корелација вредности НТ-про БНП и облика АФ. Вредности су статистички значајно веће у групи пацијента са перманентном/перзистентном АФ у поређењу са пароксизмалном [176]. Одсуство статистички значајне разлике у концентрацији НТ-проБНП код различитих форми АФ у нашем истраживању може се објаснити не тако великом дисперзијом вредности дијаметра левог атријума, и строгим селекцијом пацијената старости до 75 година и без придружене бубрежне инсуфицијенције.

НТ-про БНП вредности падају после успешне кардиоверзије АФ [148]. Danisek и сар. налазе да медијана вредности пада са 970 на 471 pg/ml 24 часа након кардиоверзије [144] а Shin и сар. налазе да је и 11 дана након кардиоверзије НТ-про БНП виши код пацијената који су у синусном ритму у поређењу са здравом контролном групом, евентуално услед "ошамућеног миокарда" или асимптоматских епизода краткотрајне АФ [145]. Полуживот НТ-про БНП је 60-120 мин и због тога смо испитивали вредности НТ-про БНП пре, 2 сата након медикаментне конверзије и 4 недеље након конверзије пацијената. Медијана вредности НТ-про БНП сигнификантно пада након успостављања синусног ритма (СР), са 720 pg/ml на 503 pg/ml ($p=0,003$). Након 4 недеља у СР вредности НТ-про БНП су у даљем паду и 4 недеља након конверзије вредности су статистички значајно ниже него два сата након успостављања регуларног синусног ритма 503 pg/ml vs. 90 pg/ml ($p=0,001$) и у односу на вредности пре медикаментне конверзије ($p=0,001$). Ниво натриуретских пептида и у студијама других аутора падају након кардиоверзије [151,144,145,179,180]. Најчешће је у студијама испитивана концентрација АНП а само се неколико студија бави анализом вредности БНП и НТ-про БНП. Nishino и сар. налазе да опоравак хормоналне функције левог атријума, процењен плазма концентрацијом натриуретских пептида, долази у току једног дана после конверзије код пацијената са АФ која је трајала дуже од 6 месеци [181]. Друге студије наводе да се опоравак хормоналне функције јавља у року 40 минута [182], 60 минута [183], 4 часа [184] и у току једног дана [185] након конверзије. Ми налазимо сигнификантан пад концентрације НТ-проБНП 2 часа након медикаментне конверзије, а самим тим што је рађена фармаколошка а не DC конверзија избегнут је и ефекат електричног оштећења срца које додатно може имати ефекат на оправак механичке а можда и хормоналне функције атријума. Осим тога, конвертовани су пацијенти са пароксизмалном АФ (па и дужина трајања АФ је краћа) него у ранијим

студијама тако да и то може објаснити значајан пад НТ-про БНП након успостављања синусног ритма.

Поставља се питање механизма пада НТ-проБНП након конверзије јер су истраживања показала да се дијаметар левог атријума и систолна функција (преко фракције скраћења) не мењају се одмах након кардиоверзије. Оно што се налази у доступној литератури, и на садашњем нивоу знања, указује да асинхрона контракција миокарда атријума има ефекат истезања на влакна атријалних миоцита и може имати улогу у стимулацији продукције НП. Други аутори који су заговорници да је АФ у суштини атријална кардиомиопатија то објашњавају транзиторном инхибицијом секреције натриуретских пептида. Осим тога улога у секрецији пре свега АНП се повезује и са промењеном функцијом G протеина који посредује у секрецији АНП а осим тога утиче и на рад јонских канала и зато може утицати на електричну стабилност мембрана миоцита, па може имати улогу и у настајању АФ[186,187].

Концентрација НТ-про БНП у серуму је у статистички значајној корелација (табела 8.) са вредностима ЛАВИ код пацијената са перманентном АФ ($p=0,026$), али не и код остале две клиничке форме АФ. Више вредности ЛАВИ праћене су већим концентрацијама НТ-проБНП код пацијената са перманентном АФ. Подаци из литературе су слични нашим. И док Wozakowska [177] и сар. у истраживању групе пацијената са перзистентном АФ, код којих је успостављен СР, не налазе повезаност између концентрације НТ-проБНП и БНП ни са једним ехокардиографским параметром (ЛА, ЕФ%, ЕДДЛВ, ЕСДЛВ), Kim и сар.[155], код пацијената са перманентном АФ налазе сигнификантну корелацију између БНП и величине ЛА ($r=0,653$) и ЛАВИ ($r=0,775$).

Анализа серумске концентрације НТ-проБНП и времена трајања атријалне фибрилације код свих пацијената који имају АФ (50) (табела 9) показује да не постоји статистички значајна позитивна повезаност ($r= 0.055$, $p= 0.705$). Не постоји статистички значајна позитивна повезаност ни када се анализира вредност НТ-проБНП и по групама код пароксизмалне ($r = 0.240$, $p = 0.201$), перманентне ($r =0,444$, $p=0.907$) и перзистентне атријалне фибрилације ($r = 0.369$, $p = 0.541$). Подаци у литератури су различити. Shin и сар. [145] не налазе никакву корелацију између концентрације НТ-про БНП у серуму и трајања АФ. Слични су резултати Wozakowske и сар. која не налази сигнификантну разлику у концентрацији БНП у групи са пароксизмалном и

перзистентном АФ разлика [177]. Међутим, Kim и сар. налазе да је независан предиктор нивоа БНП у серуму управо дужина трајања АФ [155]. Та корелација дужине трајања АФ и концентрације БНП па и НТ-про БНП у серуму пре се може се објаснити ефектом дуготрајно повећаног притиска пуњења у вентрикулима и повишеног атријалног притиска него због саме дужине трајања АФ. Да би се утврдио тачан однос између плазма БНП и НТ-проБНП и дужине трајања АФ, каснија истраживања требала би да омогуће да се серијски одређиване вредности БНП у плазми се повежу са структурниом и функционалним променама у срцу током АФ[155].

Анализа повезаности клиничких параметара са концентрацијама НТ-проБНП у серуму дата је у табелама 10,11 и 12. Налазимо статистички значајну корелацију између година живота и концентрације НТ-проБНП у серуму ($r=0,329$, $p=0,020$)(табела 10). Што се тиче осталих клиничких параметара постоји статистички значајна корелација ($r=0,023$, $p=0,009$) између средње фреквенције вентрикула код перманентне АФ и вредности НТ-проБНП. Више концентрације НТ-проБНП у серуму корелишу са вишом фреквенцијом комора ($r=0,023$, $p=0,009$). То је већ делимично објашњено у горњем делу текста, а могло би се поткрепити чињеницом да брза фреквенција вентрикула доводи до асинхроног истезања атријалних миоцита што је један од главних стимулуса за секрецију натриуретских пептида. Ово би могло бити искоришћено у процени успешности терапије код пацијената са перманентном АФ и вредности НТ-проБНП користити као маркер у успешности регулације средње фреквенције комора боље него Холтер мониторинг. Сличног је закључка и Plitt који наводи да као релативно приступачна метода и опште коришћен тест, НТ-проБНП може бити користан у процени тежине АФ а у сврху оптимизовања терапије, слично као што је иницијално коришћен за процену срчане инсуфицијенције [175].

Нису нађене статистички значајне корелације са вредностима осталих ехокардиографских параметара, вредностима БМИ, концентрацијом креатинина у серуму, вредностима систолног и дијастолног притиска као и у добијеним вредностима СНА2DS2-VASc скорa. Подаци из литературе су разнолики. Wozakowska [174] и сар. налазе такође сигнификантну корелацију са годинама живота али налазе корелацију и са вредностима артеријског притиска. Kim и сар.[155] налазе сигнификантну корелацију са индексом масе левог вентрикула (ИМЛВ), дијаметром ЛА и ЛАВИ (горе већ наведено), Индексом волумена десног атријума (РАВИ) и такође са трајањем АФ.

Подаци из ARISTOTLE студије показују да су више вредности НТ-проБНП код старијих особа и код пацијената са вишим вредностима CHADS2 и CHA2DS2VASc скорa. Rossi и сар.[177] налазе статистички значајну корелацију са волуменом левог атријума, ЕФ% , и вредностима ендотелина -1 у серуму.

5.8. Прогностички значај волумена левог атријума и НТ-проБНП у серуму на успостављање и одржавање синусног ритма

Резултати неких студија указују да иницијалне вредности НТ-про БНП имају прогностички значај у одржавању успостављеног синусног ритма док друге то не налазе. Mollman и сар.[143] налазе да вредности НТ-про БНП > 900 pg/ml сигнификантно предвиђају рекурентну АФ у току 4 недеље после DC конверзије АФ, користећи континуирани Холтер мониторинг током 4 недеље. Sanna и сар.[188] налазе да је иницијална вредност НТ-про БНП независан предиктор рекурентне АФ 6 месеци након DC кардиоверзије и налазе да ниво НТ-проБНП изнад 1707 pg/ml има специфичност 92% и сензитивност 36% у предвиђању рекурентне АФ. Међутим Danicsek и сар. [144] налазе да иницијални НТ-про БНП не предсказује да ли ће пацијенти остати у синусном ритму после кардиоверзије. Shin и сар.[145] налазе да је НТ-про БНП виши (1570,5 pg/ml vs. 973,6 pg /ml) код пацијената који ће имати рекурентну АФ, али та разлика нема статистички значајност ($p=0,23$). Слични су резултати Vuoba и сар. који налазе иницијалну разлику у вредности НТ-проБНП (2996 pg/ml vs.1647 pg/ml) код пацијената који ће коначно развити АФ, али та разлика нема статистички значајност[146].

Резултати нашег истраживања показују да је од 50 пацијената са АФ медикаментна конверзија била успешна код 30 пацијената. Од њих 30 конвертованих 6 је поново "упало" у АФ током наредних годину дана. Наши резултати показују да је иницијална вредности НТ-проБНП код пацијената који су остали у синусном ритму након медикаментне конверзије 696 pg/ml а код особа које су поново упале у АФ је 1033,0 pg/ml (табела 13). Јасно да су иницијалне вредности код оних који су имали рекурентну АФ веће али не постоји статистички значајна разлика ($p=0,108$, $U =41,0$). Урађена ROC кривуља вредности НТ-про БНП у серуму и успостављеног синусног ритма

показује да је гранична вредност 680 pg/ml, али су и сензитивност 58,1% и специфичност 68,4% ниске тако да се не може користити у дијагностичке сврхе.

Знак структурног ремоделовања левог атријума је атријална дилатација. А улога АФ у промени димензија већ је разјашњена у бројним студијама које су претходно неведене [81,189]. Из многих проспективних студија и на великом броју испитаника утврђена је повезаност између антеропостериорног (АП) дијаметра леве преткоморе прегледом у М-мод техници и ризика од развијања АФ [121,18]. У Framinghamској студији, фиксно повећање антероспостериорног дијаметра левог атријума за 5мм повећава за 39% ризик за развој АФ [121]. У Cardiovascular Health Study [122], пацијенти у синусном ритму са антеропостериорним дијаметром > од 5,0 cm имали су за око 4 пута већи ризик за развој АФ током периода праћења [190,191]. Исто тако истраживала се успешност медикаменте и DC конверзије АФ у односу на димензију и волумен ЛА [192,193,194,195]. Mattioli и сар.[194] налазе да је средња вредност антероспостериорног дијаметра ЛА код пацијената који су се спонтано се конвертовали у синусни ритам $42 \pm 3\text{mm}$, код медикаментно конвертованих у синусни ритам износи $43 \pm 3\text{mm}$ док је средња вредност димензија ЛА код којих је успешно урађена DC конверзија је $44 \pm 3\text{mm}$. Резултати нашег истраживања показују да је средња вредност антеропостериорног дијаметра пацијената код којих је успела медикаментна конверзија $39,5 \pm 3,8\text{mm}$. ROC крива анализе дијаметра левог атријума и одржавања синусног ритма показују да је оптимална гранична вредност левог атријума за медикаментну конверзију у синусни ритам $< 41\text{mm}$. Добијена вредност је нешто нижа него што су подаци из литературе али се то може објаснити самом селекцијом пацијената јер смо имали добну групу до 75 година, а један од битних елемената који утичу на димензију левог атријума је старост пацијената, па старије добне групе имају и иницијално веће димензије левог атријума.

Последњих година, као бољи маркер димензија левог атријума користи се индекс волумена левог атријума (ЛАВИ). Однос димензија левог атријума и волумена није линеаран и запремина ЛА представља бољу меру у односу на антеропостериорни пречник у предвиђању исхода укључујући и АФ [196,191]. Бројне студије су у својим истраживањима дале и ту "дискриминаторску вредност" волумена левог атријума који утиче на лоше кардиоваскуларне исходе. Вредности се крећу од $>27\text{ml/m}^2$ за ризик од настајања АФ код пацијената са хипертрофичном кардиомиопатијом у истраживању

Losi и сар. [192] до $\geq 34\text{ml/m}^2$ у истраживањима Tani и сар.[191] у сличној испитиваној групи, док Tsang и сар.[197] наводе вредност $\geq 32\text{ ml/m}^2$ у групи са благом дијастолном срчаном дисфункцијом за комбиновани исход и то АФ, инфаркт миокарда, срчану инсуфицијенцију, коронарну реваскуларизацију, транзиторни исхемијски атак, мождани удар или кардиоваскуларну смрт. Наше истраживање показује да је средња вредност волумена левог атријума пацијената и код којих је успостављен синусни ритам $27,6 \pm 8,5\text{ml/m}^2$ а код пацијената са перманентном АФ $38 \pm 8,3\text{ml/m}^2$. ROC кривуља волумена левог атријума и успостављеног синусног ритма показује да је вредност 30 ml/m^2 оптимална гранична вредност, што је у литератури и подржано.

5.9. Анализа примењене терапије

Лечење АФ захтева најпре препознавање и лечење предиспонирајућег фактора и придружених обољења, и иницијално коришћење тзв. upstream терапије (АЦЕ инхибитори, АРБ, статини) када је то неопходно. Након процене тромбоемболијских ризика и одговарајуће тромбофилаксе, иде се на контролу ритма или контролу фреквенције.

Лечење испитаника који су строго селектовани у нашој студији, вођено је важећим препорукама (АСС/АНА,ESC)[17]. Након процене хемодинамског статуса, тромбоемболијског ризика и препознавања присутних коморбидитета прописана је одговарајућа антикоагулацијска/антиагрегацијска терапија (према вредностима CHA2DS2VASc скорa). Иницијално су примењени лекови који успоравају спровођење кроз АВ чвор а након тога ординирани су антиаритмици (амиодароне или пропафен). Током хоспитализације успостављен је регуларни ритам код 30 (60%) пацијената.

Ремоделовање левог атријума је реверзибилно и посебно је уочљиво у раним фазама структурних и функционалних измена ЛА [150,198]. Студије су показале да се на дијаметар и функцију ЛА може утицати применом одређених лекова [199,200] или успостављањем синусног ритма [201]. Теоретски, сваки лек који редукује артеријски притисак, који може да успори или да побољша дијастолну дисфункцију,

може имати користан ефекат и на ремоделовање ЛА [150] тако да се лекови који делују на Ренин-Ангиотензин-Алдостерон Систем (РААС) чине посебно корисним на ремоделовање ЛА, преко њиховог ефекта на регулацију артеријског притиска. Анализа примењене терапије код наше испитиване групе указује на високу заступљеност АЦЕ инхибитора и то код 100% у групи са перманентном, код 63% са пароксизмалном и 40% са перзистентном АФ. Подаци из литературе сугеришу на значајну корист примене АЦЕ инхибитора. У двоструко слепој плацебо-контролисаној студији, нађено је сигнификантно смањење волумена левог атријума (за 9,7ml/m²) међу онима који су активно лечени кваниприлом [202]. Осим тога доказано је да АЦЕ инхибитори имају значајан и користан ефекат на истезање левог атријама, интерстицијалну фиброзу, инфламацију и електрично ремоделовање [150]. Заправо, АЦЕ инхибитори превенирају први атак и рекурентне епизоде АФ пре свега код пацијената са хипертензијом [203] и дисфункцијом леве коморе [204,205].

Блокатори ангиотензинских рецептора (енгл. angiotensin II receptor blocker or inhibitors ARB) АРБ терапијски су заступљени су код 20% пацијената перзистентном АФ, 6,7% код пароксизмалне и 3,3% код перманентне АФ. У литератури се налази податак да су пацијенати са перзистентном АФ третирани блокаторима ангиотензинских рецептора (АРБ) у комбинацији са амиодароном имали мању рекуренцију АФ, у поређењу са групом која је лечена само амиодароном [206]. Мета анализа 11 рандомизованих контролисаних студија (n=56,309) показала је да су АЦЕ инхибитори и АРБ једнако ефикасни у превенцији нове или рекуренцији АФ (око 28%) али је корист већа код пацијената са срчаном слабошћу, дисфункцијом леве коморе и ранијом АФ [207]. Чак и у случају "*lone AF*", где теоретски немамо атријалну фиброзу ни дисфункцију левог вентрикула, примена АЦЕ инхибитора умањује ремоделовање ЛА и потенцијално редукује рекурентне епизоде АФ после успешне конверзије у синусни ритам [150].

Ефект бета блокатора на сам процес ремоделовања левог атријума и супримирање АФ нису детаљно истражени али имамо податке из студија да меторолол и карведилол могу умањити ремоделовање левог вентрикула [150]. Метопролол дат у дози 100 до 200 мг дневно био је користан у превенцији рекуренције АФ код пацијената са перзистентном АФ који су успешно конвертовани у синусни ритам (било медикаментно или DC) [208]. Бета блокатори су високо заступљени у све три групе у

нашој студији : 78% код пароксизмалне у превенцији рекурентних епизода АФ , 80% код перманентне у сврху одржавања фреквенције вентрикула и 80% код пацијената са перзистентном најчешће у комбинацији са антиаритмиком за одржавање ритма.

Антагонисти Са се користе у АФ за контролу срчане фреквенције. У литератури се срећу контраверзни подаци о улози Антагониста Са у превенцији АФ деловањем на процес ремоделовања. Теоретски, инфлукс калцијума током епизоде АФ је делом одговоран за електрично ремоделовање које води перзистентној АФ, тако да би редукција инфлука калцијума требала да превенира епизоде АФ. У VEPARAF студији поређен је ефекат верапамила у комбинацији са другим антиаритмцима пре електричне конверзије [209]. Током тромесечног праћења 27,5% имало је рекурентну АФ. Верапамил је редуковао рекуренцију АФ уз амиодарон или флекаинид са 35 на 20%. Друго истраживање о превенцији АФ након кардиоверзије (PAFAC) са 848 пацијената испитивало је ефекат кинидина, соталола, верапамила и плацеба на одржавање ритма након успешне кардиоверзије [209]. Учесталост рекурентне АФ је била 83% код пацијената на плацебу, 67% за соталол а а 65% за кинидин и верапамил. Слични резултати добијени су студији супресије пароксизмалне атријалне тахиаритмије (SOPAT) која је испитивала ефекат истих лекова као у PAFAC студији на пароксизмалну АФ. У мањој студији Zardo и сар.на 82 пацијената са перзистентном АФ су испитивали ефекат верапамила на одржавање постигнутог синусног ритма у односу на плацебо, и не налазе корист од примене верапамила и у групи са пропафеном и амиодароном. Истраживања су показала да верапамил нема протективни ефекат ни на превенцију постоперативне АФ и то потврђују и четири рандомизоване студије са укупно 541 пацијента које су пратиле постоперативну АФ и показују да верапамил нема већи бенефит у односу на контролну терапију [209]. У нашој студији Антагонисти Са су примењени код 28% пацијената. Учесталост примене је највећа код пацијената са перманентном АФ 47%, мања код пароксизмалне 23% а код перзистентне ни један пацијент није на терапији антагонистима Са. Учесталост терапије антагонистима Са не показује статистички значајну разлику у односу на облике АФ ($p=0.054$) у нашој студији.

Статини имају више корисних ефеката укључујући антиисхемијско, антиинфламаторно, антиоксидантно и изгледа антиаритмичко дејство. Сиу и сар. су испитивали 62 пацијента са перзистентном АФ. После 44 месеца праћења пацијенти

који су били на терапији статинима имали су сигнификантно мању рекуренцију АФ. Могуће да статини своје антиаритмијско дејство остварују преко деловања на ниво полинезасићених масних киселина и преко антиоксидативног ефекта и доводе до стабилизације ћелијске мембране [150,206]. Статини су примењени код 34% пацијената. Учесталост употребе статина је највећа у групи пацијената са перзистентном АФ 80%, знатно мања код пароксизмалне 33% и најмања код перманентне АФ 20%. Постоји статистички значајно највећа учесталост примене код перзистентне АФ $p < 0.05$.

Антиаритмици амиодароне и пропафен су примењени код 38% пацијената. Учесталост употребе антиаритмика је највећа код пацијената са перзистентном АФ 100%, знатно мања код пароксизмалне 37% и најмања код перманентне АФ 20%. Употреба антиаритмика код перзистентне АФ има статистички значајно највећу учесталост у односу на остале облике АФ ($p < 0.01$). Током праћења нисмо имали озбиљне нуспојаве примене амиодарона.

Осим ремоделовања ЛА, последњих десетак година применом трансторакалне и трансезофагеалне ехокардиографије, све се више истиче улога и значај транзиторне атријалне дисфункције- *stunning*, или тзв. "ошамућеног миокарда атријума" након успостављања регуларног синусног ритма на појаву тромбоемболијских компликација [210]. Ехокардиографски параметри ошамућеног миокарда су спонтани ехо контраст у левом атријуму, Сnižена брзина протока крви у Аурикули Левог Атријума (АЛА), Сnižена фракција пражњења АЛА, и промене у брзини А таласа митралног протока у касној дијастоли. У суштини долази до опадања механичке функције ЛА и АЛА након успостављања регуларног ритма, а смањене брзине протока крви стварају предуслов за настајање тромба. Потенцијални механизми који доводе до овако ошамућеног атријалног миокарда су тахикардијом индукована атријална кардиомиопатија и хронична атријална хибернација. Истраживања су показала да је "ошамућеност" индивидуална и зависи од дужине трајања АФ, величине атријума, и основне срчане болести. АФ трајања краћег од 1 сата или не доводи до атријалне "ошамућености" или долази до опоравка за пар минута. Код АФ која је трајала дуже 1-2 недеље механичка дисфункција обично се повлачи за 24 часа, а после кардиоверзије хроничне АФ повлачи се у току 2 до 4 недеље код већине пацијента. Показано је на анималним моделима и малим студијама на људима да соталол, верапамил и дофетилид умањују "ошамућености" ЛА и "штите" ЛА од ове

компликације. Верапамил свој протективни ефекат остварује спречавањем нагомилавања калцијума у цитосолу атријалних миоцита [210]. Свеобухватније познавање атријалне дисфункције биће од користи у селекцији пацијената за примену антикоагулантне терапије после кардиоверзије као и у дужини њене примене.

ОАК је заступљена код 46% пацијената. 86,7% пацијената са перманентном АФ је на редовној ОАК а код перманенте 80%. Код осталих није прописана због постојања апсолутних или релативних контраиндикација. Током три године праћења пацијената са перманентом АФ нисмо имали компликације примењене ОАК у смислу крварења нити је било тромбоемболијских компликација. Према препорукама вредности INR су контролисане да буду између 2-3.

Антиагрегацијска терапија, аспирин у дози од 100 мг, је примењен код 54% пацијената. Највећа учесталост је код пацијената са пароксизмалном АФ 77%, мања учесталост код пацијената са перзистентном 40% и најмања код перманентне АФ 13%. Употреба аспирина код пароксизмалне АФ има статистички значајно највећу учесталост у односу на остале облике АФ $p < 0.01$, а статистички значајно најмању учесталост код пацијената са перманентном АФ $p < 0.01$. Код пацијената код којих је прва манифестација АФ била Транзиторни исхемијски атак или ЦВИ, као и они који су и пре укључења у студију вођени као пароксизмална рекурентна АФ укључена је ОАК.

Велики допринос овог истраживања је управо анализа заступљености ОАК на нашим просторима. Не постоје подаци о примењеној ОАК код пацијента са АФ па иако је број пацијената недовољно репрезентативан за укупан број људи на овим просторима, податак да више од 85% пацијената са перманентном АФ има ОАК показује јасан помак у лечењу АФ.

Циљ ове студије била је да свој допринос истраживању улоге натриуретских пептида и волумена ЛА у прогнози АФ. Наша истраживања показују да је АФ независан узрок повишене концентрације НТ-про БНП у серуму. Изоловане вредности НТ-про БНП у серуму у нашем истраживању немају прогностички значај на успостављање синусног ритма код пацијената са АФ, али могу бити од помоћи у оцени постигнуте контроле срчане фреквенције код перманентне АФ и бити водила даље терапије. Разлог недовољно јасног прогностичког значаја НТ-про БНП у успостављању синусног ритма можда лежи у чињеници да је АФ мултифакторијална, и да укључује

различита патолошка стања као што су инфламација, хиперкоагулабилност, ендотелијалну дисфункцију, генетску предиспозицију и тд. Осим тога прати је широк спектар компликација укључујући рекурентне епизоде АФ, тромбоемболијске догађаје, срчана слабост и др. Даље праћење испитаника ове студије заслужује научни интерес са циљем расветљавања ендокрине преткоморске функције у атријалној фибрилацији.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Имајући у виду циљеве и резултате овог истраживања можемо да закључимо следеће:

1. Пароксизмална атријална фибрилација је најчесталија клиничка форма у испитиваној групи пацијената.
2. Индекс волумена левог атријума (ЛАВИ) одређени ехокардиографским прегледом је у позитивној корелацији са дужином трајања АФ.
3. Антеропостериорни дијаметар левог атријума, волумен левог атријума и Индекс волумена левог атријума (ЛАВИ) имају статистички значајно веће вредности код испитаника са перманентном у односу на пацијенте са пароксизмалном АФ, док су вредности ЕФ% статистички значајно ниже
4. Нема статистички значајне разлике у иницијалним концентрацијама НТ-про БНП између различитих клиничких форми АФ
5. Вредности НТ-проБНП су статистички значајно ниже од иницијалних након успостављања синусног ритма
6. Индекс волумена левог атријума (ЛАВИ) и просечна вентрикуларна фреквенција су независни предиктори концентрације НТ-проБНП у серуму код испитаника са перманентном АФ
7. Гранична вредност ЛАВИ за успостављање синусног ритма медикаментном конверзијом пароксизмалне форме атријалне фибрилације у нашој студији је 30 ml/m²
8. Атријална фибрилација је независан узрок повећане концентрације НТ-проБНП с обзиром на строгу селекционираниост испитаника. Серумске концентрације НТ-про БНП немају прогностички значај на успостављање и одржавање синусног ритма, али су користан маркер у процени оптималне коморске фреквенције у перманентној атријалној фибрилацији.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. 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; 285:2370-2375
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74:236-241
3. Levy S, Sbragia P. Remodeling in atrial fibrillation. Arch Mal Coeur. 2005; 98:308-12
4. Marcin R, Dziuba M, Chudzik M et al. Risk factors for atrial fibrillation: Not always severe heart disease, not always so "lonely". Cardiology Journal. 2010, Vol 17, (5),437-442
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke. 1991;22:983-988
6. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med, 2008;358:2667-2677
7. Hohnlonser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF). A randomised trial. Lancet. 2000;356:1789-1794
8. Page RL. Clinical Practice. Newly diagnosed atrial fibrillation. N Engl J Med 2004; 351:2408-16
9. Lip GY, Beevers DG. ABCs of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. BMJ 1995;311:1361-3
10. Zimetbaum P. An argument for maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2005;111:3150-6
11. 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; 98:946-948
12. Wyse DG. Rhythm management in atrial fibrillation : less is more. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(10):1703-1706
13. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154:1449-145
14. Stewart H, Hart CL, Hole DJ, Mc Murray JJ. A population- based study of the long-term-risk associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med. 2002,113:359-364

15. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: Review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med.* 2003;139:1018-1033
16. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:S429-S456
17. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HL, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary : 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854-906
18. Nattel S, Opie LH. Controversies in atrial fibrillation. *Lancet* 2006; 367:262-272
19. Potpara T. Atrijana fibrilacija-monografija. Biblioteka Academica. 2004 godine, str 18-23.
20. Moe GK, Rheinboldt WD, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1964;200-220
21. Allesissiae MA et al. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In. Zipes DP, Jalife J. (Ed.) *Cardiac electrophysiology and arrhythmias.* New York: Grune & Stratton, 1985:256-276
22. George Wyse D. Rhythm management in atrial fibrillation: less is more. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1703-1706
23. Grujić M. Srčane aritmije. Medicinski fakultet u Beogradu. 2009. str:128-132
24. Haissagurre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of the cases. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:743-751
25. Calkins H, Brugada J, Douglas L et al. HRS/EHRA/ESAC Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace* 2007; 9(6): 335-379
26. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation.* 1996;34:412-422
27. Ho Sy, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovascular Electrophysiol* 1999;10:1525-1533
28. Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffman M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1352-1356

29. Savelieva I, Kakooouros N. et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Par I : primary prevention. *Europace* 2011;13:308-328
30. Kallergis E.M. et al. Atrial fibrillation: A progressive atrial myopathy or distinct disease? *International Journal of Cardiology* 2014; 171:126-133
31. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105 : 2753-2759
32. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA*,1976; 235:39-41
33. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C – reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation* 2001;104: 2886-91
34. Tim T. Issac, Hisham D, Nasser M L. Role of inflammation in initiation and perpetuation of Atrial fibrillation. *Journal of the A C of Cardiology* 2007; 50(21):2021-2028
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1994;331:417-24
36. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling:the potential role of inflammation and oxidative stres. *Med Sci Monit* 2003;9 RA 225-229
37. Dernellis J, Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation:evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiologica* 2001;56:375-80
38. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94:(4):508-510
39. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L. Hamodraka E, et al. Relation of elevated C-reactive protein and Interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:764-767
40. Watanabe T, Takeishi Y, Hirono O, Itoh M, et al. C-reactive protein elevation predicts the occurrence of atrial structural remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2005; 20:45-49
41. Aviles RJ, Martin DO, Apperson- Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10
42. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Castenuovi A, et al.The 174G/C Interleukin-6 Polymorphism Influences. Postoperative Interleukin-6 Levels and Postoperative Atrial Fibrillation. Is Atrial Fibrillation an Inflammatory Complication? *Circulation* 2003;108:195-199
43. Roldan V, Marin F, Martinez JG, Garcia-Herola A. et al. Relation of interleukin-6 levels and prothrombin fragment 1+2 to a point-based score for stroke risk in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95:881-882

44. Sata N, Hamada N, Norinouchi T, Amitanti S, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004; 45:441-445
45. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lyp GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-2082
46. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-1184
47. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation. Possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res.* 2003;111:137-142
48. Aviles R, Martin D, Apperson- Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10
49. Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004; 93:1176-8
50. Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:1100-7
51. Conway DS, Bugins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;148:462-6
52. Roldan V, Marin F, Blann AD et al. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003;24:1373-80
53. Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki Y, et al. Thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor in endocardium of rapidly paced rat atria. *Circulation* 2003;108:2450-2
54. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ and Wolf PA. Independent risk factor for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham heart Study. *Journal of the American Medical Association*, 1994; 271(11):840-844
55. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study), *American Journal of Cardiology*. 1994; 74(3):236-241
56. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR et al. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study, *European Heart Journal*, 2012;33(7):904-912
57. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR et al. N- Terminal pro-b-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the cardiovascular health study, *Circulation*, 2009;120(18):1768-1774
58. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(5):565-571

59. Wanahita N, Messerli H, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, and Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity-results of a meta analysis, *American Heart Journal*,2008;155(2):310-315
60. Sankaranarayanan R , Kirkwood G, Dibb K, Garratt C. Comparison of atrial fibrillation in the young versus that in elderly:A Review, Hindawi Publishing Coropration Cardiology Research and Practice, 2013
61. Mont L, Tamborero D, Elosua R et al.Physical activity height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10(1):15-20
62. Mont L, Sambola A, Brugada J, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation,*European Heart Journal*, 2002;23(6):477-482
63. Abdulla J, Nielsen RJ. Is the risk of atrial fibrillation higher in athlets than in general population?A systematic review and meta- analysis. *Europace*, 2009;11(9):1156-1159
64. Wolf I. Familial auricular fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 1943; 229:396-398
65. Brugada R, Tapscott GZ, Czernuszewicz et al. Identification of a genetic locus for a familial atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 1997;336(13):905-911
66. Sinner MF, Ellinor PT, Meitinger T, Benjamin EJ and Kaab S. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past , present and future. *Cardiovascular Research*. 2011; 89(4):701-709
67. Olson TM, Alekseev AE, Liu XK et al.Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. *Human Molecular Genetics*. 2006;15,14:2185-2191
68. Olson TM, Alekseev C, Moreau et al. KATP channel mutation confers risk for vein of Marshall adrenergic atrial fibrillation. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*,2007;14(2):110-116
69. Ollivotto I, Cecchi F, Casey A, Dolaro A, Traverse JH and Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation*. 2001;104 (21):2517-2524
70. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine, *Heart*. 2007; 93(9):1056-1063
71. Frost I and Vestergaarad P. Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and health study.*American Journal of Clinical Nutrition*.2005; 81(3):578-582
72. Ettinger PO,Wu CF, de la Cruz CJr,Weisse AB, Ahmed SS, and Regan TJ.Arrhythmias and the "holiday heart" alcohol associated cardiac rhythm disorders. *American Herat Journa.*,1978,95 (5):555-562
73. Balbao CEB, de Paola AV,and Fenelon G. Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths.*Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*.2009;3(1):53-63

74. Christensen A L, Rasmussen LH, Baker GM, YH Lip G., Dethlefsen C, Larsen TB. Seasonality, incidence and prognosis in atrial fibrillation and stroke in Denmark and New Zealand, *BMJ Open*. 2012; 2:e001210
75. Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, et al. Seasonal variation hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population-based study. *Epidemiology* 2002;13:211–15
76. Brotman DJ, Deitcher SR, Lip GY, Martzdorff AC. Virchow's triad revisited. *South Med J* 2004; 97:213-14
77. Watson T, Shantsila G, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009,373:155-166
78. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-59
79. Goldsmith IR, Blann AD, Patel RI, Lip GY. Von Willebrand factor, fibrinogen, and soluble P-selectin levels after mitral valve replacement versus mitral valve repair. *Am J Cardiol* 2000; 85:1218-22
80. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anal Histopathol* 1993; 422:67-71
81. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990;82:792-97
82. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6-12
83. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* 1999;30:2019-24
84. The Stroke Prevention In Atrial Fibrillation Investigators committee on echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998,128:639-47
85. Blac IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:451-57
86. Rastegar R, Harnik DJ, Weidemann P, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:603-10
87. Wang YC, Lin JL, Hwang JJ et al. Left atrial dysfunction in patients with atrial fibrillation after successful rhythm control for > 3 months. *Chest* 2005;128:2551-56
88. Turgut N, Akdemir O, Turgut B, et al. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation hematologic and cardiologic investigations. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:15-20

89. Habara S, Dote K, Kato M, et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28:2217-22
90. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest* 2003;124:1670-74
91. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, et al. Expression of the von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1436-42
92. Kumagai K, Fukuchi M, Ohta J, et al. Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural remodeling. *Circ J* 2004;68:321-27
93. Heppel RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407-11
94. Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA, et al. Atrial fibrillation and the prothrombotic state in the elderly: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:413-17
95. Lakshminarayanan K, Solid A, Collins J, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2007;37(8):1967-1969
96. Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P. Tachycardiomyopathy: Mechanisms and clinical implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:760-763
97. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J med* 2003; 114:51-55
98. Tadashi F., Takeshi Y, Shinya S, Hiroaki S et al. Characteristics of Congestive Heart Failure Accompanied by Atrial Fibrillation With Special Reference to Tachycardia –Induced Cardiomyopathy *Circ J* 2007;71: 936-940
99. Gronefeld GC, Hohnloser SH. Quality of life in atrial fibrillation: an increasingly important issue. *European Heart J* .2003; 5: H25-H33
100. Gossage AM, Braxton Hicks JA. On auricular fibrillation. *QJM*. 1913;6:435-440
101. Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG, et al. Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart. *Proc N Engl Cardiovascular Soc*. 1962; 20:39-40
102. Rodriguez LM, Smeets JL, Xie B, et al. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;72:1137-1141
103. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clinic Proc*. 2000;75: 790-795

104. Fuster V, Ryden LA, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-1266
105. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262:907-13
106. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63
107. Camm AJ, Kirchhof P, Lyp GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369-429
108. Lip GHY, Fat H, Lane AD. Atrial fibrillation, *Lancet*; 2012; 379: 648-661
109. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011. Published online Nov 14. DOI:10.1056/NEJMoa1109867
110. Fountain RB, Holmer DR, Chandrasekaran K, et al. The protect AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006; 151:956-61
111. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833
112. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
113. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
114. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation, clinical correlates and prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(8):725-731
115. Hart RG, Benavente O, McBride R and Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta analysis. *Annals of Internal Medicine*, 1999;131(7):492-501
116. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MV and Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation, *Journal of the American Medical Association*, 2001; 285(22):2864-2870
117. Blackshear JL: SPAF III Trial: Of risk stratification and minimal effective warfarin intensity, *CERP*. 1998;2:49-51

118. Koefoed BG, Feddersen C, Gullow AL, Petersen P. Effect of fixed minidose warfarin, conventional dose warfarin and aspirin on INR and prothrombin fragment 1+2 in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 1997;77:845-48
119. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
120. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817
121. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham heart study. *Circulation* 1994;89:724-30
122. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2001;87:1051-7
123. Biswajit P. Left atrial Volume - A New Index in Echocardiography . *JAPI.* 2009;57:463-465
124. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Echocardiography. 2005; 18 (12):1440-1463
125. Pearlman JD, Triulzi MO, King ME, Abascal VM, Newell J, Eymann AE. Left atrial dimensions in growth and development: normal limits for two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1168-74
126. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Eerner JA, Holly AN, The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 1979;98:742-51
127. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9
128. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-43
129. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, Park SW, Bailey KR, Pellika PA. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2207 -12
130. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischaemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clinic Proc* 2004; 79:1008-14

131. Henry J, Pearce J. The possible role of cardiac stretch receptors in the introduction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956;131:572-594
132. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N et al. Purification and complete amino acid sequence of beat-rat atrial natriuretic polypeptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;119:93-940
133. Sudoch T, Minamino N, Kangawa K et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81
134. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991;17:1152-1155
135. Clerico A, Emdin D. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of natriuretic peptide. *Clin Hem* 2004; 50:33-50
136. Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1558-1964
137. Alhagen U, Lindstedt G, Eriksson H et al. Utility of amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Chem* 2003;49(8):1337-1346
138. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89:745-751
139. Huht PJ, Richards AM, Nicolls MG et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP) a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47:287-296
140. Clerico A, Lervasi G, Mariani G et al. Clinical relevance of measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab R* 1999;31:487-498
141. Bajrić M, Baraković F, Sinanović N, Mršić D. Klinička upotreba natriuretskih peptida u srčanoj insuficijenciji. *Revijalni prikaz. Acta Med Sal* 2008; 37(2):174-9
142. Anonymous Executive summary of the guidelines of the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ASICM). *Eur J Heart* 2005; 26:384-417
143. Mollman H, Weber M, Elssasser A et al. NT-pro BNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. *Circ J* 2008; 72:921-925
144. Danicek V, Theodorovich N, Barchaim S et al. Sinus rhythm restoration after fibrillation: the clinical value of N-terminal pro BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:955-960
145. Shin DI, Jaekel K, Schley P et al. Plasma levels of NT-proBNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. 2005;94: 795-800

146. Buob A, Jung J, Siaplaouras S et al. Discordant regulation of CRP and NT-pro BNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29: 559-563
147. Tsuchida K, et al. Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion. *J Cardiol* 2004;44:1-11
148. Jayachandran T, Johnson F. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide And Atrial Fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009; 9(1):1-4
149. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis ME et al. Effect of sinus rhythm restoration after cardioversion on Apelin and Brain Natriuretic Peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;105:90-94
150. Casaclang-Verzosa G, Gersh B, Tsang T. Structural and functional remodeling of the left atrium clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*; 2008 51:1-11
151. Inoue Shin-Ichi, Murakami Yo, Sano K et al. Atrium as a source of brain Natriuretic Polypeptide in Patients With Atrial Fibrillation *Journal of cardiac Failure.* 2000 ;35(5)1256-62
152. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice. Insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:632-639
153. Potpara T, Grujić M, Vujisić-Tešić B i sar. Povezanost oblika atrijalne fibrilacije sa pojavom tromboembolijskih komplikacija. *Vojnosanitetski pregled* 2009;66(11):887-891
154. Potpara TS, Lyp GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is come ? *Int J Clin Pract* 2011;65(4):446-57
155. Byung Jin Kim, Sang Jun Hwang, Ki Chul Sung et al. Assessment of factors affecting plasma BNP levels in patients with chronic atrial fibrillation and preserved left ventricular systolic function *International Journal of Cardiology.* 2007;(118):145-150
156. Salam AM, Gersch BJ, AlBinali HA et al. The prognostic implications of lack palpitations in patients hospitalized with atrial fibrillation: observations from a 20-year registry *Int J Clin Pract* 2014;68(1):122-129
157. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V et al. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J* 2006;152
158. Flaker GC, Belew K, Beckman K et al. Asymptomatic atrial fibrillation: Demographic features and prognostic information from the atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study *Am Heart J* 2005;149:657-63
159. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9

160. Wozakowska-Kaplon B, Batkowiak R et al. B-type peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation-clinical significance. *Kardiol Pol* 2010;68(7):781-786
161. LaMori JC, Mody SH, Gross HJ et al. Burden of comorbidities among patients with atrial fibrillation *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013;7(2):53-62
162. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal Mm. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*, 2005;105:315-318
163. Magnani W J, Hylek M E, Apovian M C. Obesity Begets Atrial Fibrillation. A contemporary summary. *Circulation* 2013;128:401-405
164. David S.H Bell, James H O'Keefe. Metabolic syndrome and postoperative atrial fibrillation (POAF), *European Heart Journal* 2009;30:1167-1168
165. Zhang X, Zhang S, Li Y, Detrano RC et al. Association of obesity and atrial fibrillation among middle -aged and elderly Chinese. *International Journal of Obesity* 2009;33:1318-1325
166. Tsiachris D, Tsioufis C et al. Left atrium size and incidence of new-onset atrial fibrillation in essential hypertension. A 6 years prospective study. *European Heart Journal* 2011;32 suppl.166
167. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Am Heart J* 1999;137(3):381-3
168. Leung DY, Chi C, Aliman C et al. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm *Am J Cardiol* 2010;105(11):1635-9
169. Alsaileek AA, Osranek M, Fatema K, McCully RB et al. Predictive value of normal left atrial volume in stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1024-28
170. Spinale FG, Grine RC, Tempel GE, et al. Alterations in myocardial capillary vasculature accompany tachycardia-induced cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 1992;87:65-79
171. Shannon RP, Komamura K, Shen YT, et al. Impaired regional subendocardial coronary flow reserve in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *Am J Physiol* 1993;265:H801-H809
172. Coleman HN, Taylor RR, Pool PE, et al. Congestive heart failure following chronic tachycardia. *Am Heart J*. 1971; 81:790-798
173. O'Brien PJ, Ianuzzo CD, Moe GW , et al. Rapid ventricular pacing in dogs to heart failure: biochemical and physiological studies. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:34-39
174. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 95:562-564
175. Velasquez Rodriguez E, Martinez Enriquez A. Dilated cardiomyopathy induced by ectopic atrial tachycardia. *Arch Inst Cardiol Mex*. 2000;70:292-300

176. Hijazi Z, Lars W, Siegbahn A et al. N-Terminal Pro-B –Type Natriuretic Peptide for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation, *J of Am Coll of Cardiology*; 2013; 61(22): 2274-84
177. Wozakowska-Kaplon B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93:1555-8
178. Plitt DC, Chung EH, Mounsey JP et al. Relation of Atrial Fibrillation Burden and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide The American Journal of Cardiology 2013;111:1315-1318
179. Bartkowiak R, Wozakowska-Kaplon B, Janiszewska G. Plasma NT-proANP in patients with persistent atrial fibrillation who underwent successful cardioversion. *Kardiologia pol.*2010;68:48-54
180. Therkelsen SK, Groenning BA, Kjaer A, Svendsen JH, Jensen GB. ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion-and their relationship to cardiac volume and function. *Intern Journal of Cardiology* 2008;127:396-399
181. Nishino M, Hoshida S, T1318anouchi J, Tatsuo I et al. Time to recover from Atrial Hormonal, Mechanical, and Electrical Dysfunction After Successful Electrical Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation.*Am J Cardiol* 2000;85:1451-1454
182. Vinch CS, Rashkin J, Logsetty G, Tighe DA, Hill JC, Meyer TE, Rosenthal LS, Aurigemma GP. Brain Natriuretic Peptide Levels Fall Rapidly after Cardioversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm. *USA Cardiology* 2004;102:188-193
183. Arakawa M, Miwa H, Noda Y, Ito Y, Kawabata K, Kagawa K, Nishigaki A, Kano A , Hirakawa S. Alternations in atrial natriuretic peptide release after DC cardioversion of non-valvular chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1995;16:977-985
184. Fujiwara H, Ishikura F, Nagata S, Beppu S, Miyatake K. Plasma atrial natriuretic peptide response to direct current cardioversion of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis *J Am Coll Cardiol* 1993;22:575-580
185. Petersen P, Kastrup J, Vilhelmsen R, Schutten HJ. Atrial natriuretic peptide in atrial fibrillation before and after electrical cardioversion therapy. *Eur Heart J*. 1988; 9:634-664
186. Mantymaa P, Vuolteenaho O, Marttila M, Ruskoaho H. Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro. *Endocrinology* 1993;133:1470-3
187. Rossi A, Enriquez-Sarano M et al. Natriuretic Peptide Levels in Atrial Fibrillation *J Am Coll Cardiol* 200;1256-62
188. Sanna T, et al. Baseline NT-proBNP Levels and Arrhythmia Recurrence in Outpatients Undergoing Elective Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation. A Survival Analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009;9:15-24
189. Petersen P, Kastrup J, Brinch K et al. Relation between left atrial dimension and duration of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:382-4

190. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455– 61.
191. Tani T, Tanabe K, Ono M, et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:644 – 8.
192. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94:895–900.
193. Wozakowska-Kaplon B. Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5 -year follow-up period. *Int J of Cardiol* 2005;101:47-52
194. Mattioli VA, Sansoni S, Lucchi GR et al. Serial Evaluation of Left Atrial Dimension After Cardioversion for Atrial Fibrillation and Relation to Atrial Function. *Am J Cardiol* 2000;85:832-836
195. Kim SK, Pak HN et al. Serological predictors for recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Korean Circ J* 2010;40:185-190
196. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP et al. Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Cardiol* 2006;47:2357-63
197. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1199 –205
198. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol*. 2003;101:2612-7
199. Madrid A.H., Bueno M.G.,Rebollo J.M, Marin I, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. 2002; 106,331-336
200. Yin Y, Dalal D, Liu Z, Wu J et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. Amiodarone plus losartan vs. Amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2006;27:1841-1846
201. Liu Z, Ling Z, Su L, WU Jinjin et al. The effect of different treatment strategies on left atrial size in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation- a prospective cohort study *J Interv card Electrophysiol* 2008;23:167-173
202. Tsang T.S., Barnes M.E. et al. Effects of quinapril of left atrial structural remodeling and arterial stiffness *Am J Cardiol* 2006; 97: 916-920
203. Wachtell K, Lehto M, Gerds E. Angiotensin II receptors blockade reduced new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction Hypertension(LIFE) study *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-719

204. Pedersen O.D., Begger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in the patients with ventricular dysfunction *Circulation* 1999;100:376-380
205. Murray K.T, Rothman J.N., Arbogast P.G. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFRIM. *Heart Rhythm* 2004;1: 669-675
206. Madrid A H , Bueno M.G.,Rebollo J.M. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation : a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-336
207. Healey J.S., Baranchuk A, Crystal E. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1832-1839
208. Kuhlkamp V., Schirdewan A, Stangl K., Homberg M. et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139-146
209. Lally JA, Gnall EM, Seltzer J, Kowey PR. Non-antiarrhythmic drugs in Atrial Fibrillation: A Review of Non-Antiarrhythmic Agents in Prevention of Atrial Fibrillation. *Cardiac Electrophysiol* 2007;18:1222-1228
210. Khan A Ijaz .Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *American Heart Journal* 2002;144:11-22

I. Аутор
Име и презиме: Маја Шипић
Датум и место рођења: 28.03.1966.
Садашње запослење: Асистент на Медицинском Факултету Универзитета у Приштини- Косовска Митровица
II. Докторска дисертација
Наслов: Прогностички значај волумена левог атријума и концентрације Н терминалног фрагмента Б типа натриуретског пептида у серуму код пацијената са атријалном фибрилацијом
Број страница: 97
Број слика: 2 слике, 14 графикона, 15 табела
Број библиографских података: 210
Установа и место где је рад израђен: КБЦ Приштина, Интерна Клиника- Болница "Краљ Милутин", Лапље Село, Медицински Факултет Приштина-Косовска Митровица
Научна област (УДК): Кардиологија
Ментор: Проф. др Зоран Марчетић
III. Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 28.10.2010
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. Др Синиша Димковић- председник Проф. Др Саша Совтић - члан Проф. Др Зоран Марчетић - члан Одлука бр.05-1988.1.11.2010 године
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф др Синиша Димковић - председник Доц. др Снежана Лазић – члан Проф. др Зоран Марчетић - члан Одлука бр.05-397-19.03.2014 године
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. Др Синиша Димковић- председник Доц. Др Снежана Лазић- члан Проф др Зоран Марчетић - члан
Датум одбране дисертације: 25.09.2014.године

