

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Соња В. Ралевић

Процена утицаја атријалне фибрилације
на квалитет живота и прогнозу пацијената
са ампутацијом доњег екстремитета због
болести периферних артерија

Докторска дисертација

Београд, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Sonja V. Ralević

Impact of atrial fibrillation on quality of life
and prognosis in patients with peripheral
arterial disease after lower limb amputation

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

Ментор: професор др Јован Перуничих, Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет, Универзитет у Београду

Чланови комисије:

1. Професор др Горан Станковић, дописни члан САНУ, Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет, Универзитет у Београду
2. Доцент др Небојша Радовановић, Клиника за кардиологију, Клинички центар Србије, Медицински факултет, Универзитет у Београду
3. Професор др Михаило Матић, професор у пензији

Захваљујем се:

ментору, професору Јовану Перуничичу од кога сам имала среће да учим и још увек учим,

проф. др Јелени Маринковић на стручним саветима за статистичку обраду података, љубазности, времену и жељи да увек помогне,

колегама и свим запосленим у Специјалној болници за рехабилитацију и ортопедску протетику на великој подршци и разумевању,

Драгани Павловић на помоћи у прикупљању података,

Ведрани Петровић на помоћи у превођењу на енглески,

пацијентима који су учествовали у истраживању на сарадњи,

доктору Xavier Badia на дозволи за коришћење упитника AF-Qol-18,

члановима комисије проф. др Горану Станковић, проф. др Михаилу Матић и доц. др Небојши Радовановић на издвојеном времену, подршци и конструктивним саветима,

и

својој дивној ћерки Мии.

Сажетак

Атријална фибрилација је најчешћа хронична аритмија у општој популацији. Удружена је са повећаним ризиком од морбидитета и морталитета а поред тога утиче на квалитет живота и физичку способност. Код особа које имају факторе ризика и/или установљену атеротромбозу, као што је болест периферних артерија, преваленција атријалне фибрилације је значајно већа у поређењу са општом популацијом. Код ових пацијената атријална фибрилација има негативан утицај на краткорочну и дугорочну прогнозу. У досадашњој литератури нема података о учесталости и значају атријалне фибрилације код пацијената након ампутације доњег екстремитета због болести артерија. Зато је циљ овог истраживања био да се утврди преваленција и утицај атријалне фибрилације на квалитет живота и дугорочну прогнозу ових пацијената.

Студија је била опсервациона, проспективна а укључени су консекутивни пацијенти са првом трансфеморалном или транстибијалном ампутацијом доњег екстремитета због болести артерија. Примарни исход током периода праћења је била смрт због кардиоваскуларних узрока (дефинисана као смрт од акутног инфаркта миокарда, акутног исхемијског можданог удара, ампутације другог екстремитета, руптуре анеуризме абдоминалне аорте или напрасна смрт која није другачије означена) а секундарни исход, нежељени кардиоваскуларни догађаји (акутни инфаркт миокарда, акутни исхемијски мождани удар и ампутација другог екстремитета).

Критеријуме за укључивање у студију је имао 291 пацијент. Из студије је искључено 9 пацијената код којих нису били доступни подаци о догађајима од интереса током периода праћења. Од 282 пацијента са ампутацијом доњег екстремитета (просечна старост 68 година, IQR 62,0-76,0 година), атријалну фибрилацију је имало 46 (16,3%) пацијената. Пацијенти са атријалном фибрилацијом су били значајно старији у односу на пацијенте без атријалне фибрилације (медијана 74,0, IQR 67,0-80,0 vs медијана 67,0, IQR 61,0-75,8 година,

$p=0,00$) и значајно чешће су имали хроничну срчану инсуфицијенцију (39,1% vs 18,2%, $p=0,00$) и валвуларну болест (17,4% vs 5,1%, $p=0,00$). Дијабетес и пушење су, са друге стране, били значајно ређи код пацијената са атријалном фибрилацијом у односу на пацијенте без атријалне фибрилације у овом истраживању (41,3% vs 72,0%, $p=0,00$ и 56,5% vs 76,3%, $p=0,01$). Пацијенти са атријалном фибрилацијом су значајно чешће имали претходни мождани удар у односу на пацијенте без атријалне фибрилације (28,3% vs 13,1%, $p=0,01$) а није било разлике у погледу претходне реваскуларизације миокарда и доњих екстремитета између ове две групе пацијената. У односу на пацијенте без атријалне фибрилације, пацијенти са атријалном фибрилацијом су чешће у терапији имали диуретик и нитрат (56,5% vs 38,5%, $p=0,02$ и 32,6% vs 18,8%, $p=0,04$) што је последица значајно чешће срчане инсуфицијенције у групи пацијената са атријалном фибрилацијом. Ризик од можданог удара процењен *CHA₂DS₂VASc* скором као и ризик од крварења (процењен *HAS-BLED* скором) је био значајно већи у групи пацијената са атријалном фибрилацијом ($p=0,01$ и $p=0,00$). Само нешто више од половине пацијената (54,3%) са атријалном фибрилацијом је било на оралној антикоагулантној терапији.

Пацијенти са атријалном фибрилацијом су најмање вредности скорa имали у димензијама физичка способност (медијана 50,0; IQR 26,6-60,9) као и сексуална активност (медијана 50,0; IQR 37,5-75,0) упитника AF-Qol-18 а најбољи скор су имали у психолошкој димензији (медијана 64,3; IQR 46,4-69,6). Пацијенти са атријалном фибрилацијом мушког пола, у односу на пацијенте женског пола, су имали значајно већи скор у димензијама физичка ($p=0,00$) и сексуална активност ($p=0,04$) као и укупни скор ($p=0,03$) упитника AF-Qol-18.

Током просечног периода праћења од 24 месеца (медијана 24,0; IQR 19,0-32,0 месеца), 28,3% пацијената са атријалном фибрилацијом је умрло од кардиоваскуларних узрока насупрот 17,8% у групи пацијената без атријалне фибрилације (HR 1,8; 95% CI 1,0-3,4) али то није било статистички значајно ($p=0,06$). Нежељене кардиоваскуларне догађаје током периода праћења је

имало 32,6% пацијената са атријалном фибрилацијом vs 22,0% пацијената без атријалне фибрилације (HR 1,9; 95% CI 1,0-3,3, p=0,03). Мултиваријантна Cox регресиона анализа је показала да пацијенти са атријалном фибрилацијом имају 2,3 пута већи ризик од нежељених кардиоваскуларних догађаја током периода праћења у односу на пацијенте без атријалне фибрилације (p=0,01). Осим атријалне фибрилације и дијабетес мелитус је био удружен са 2,1 пута већим ризиком од нежељених кардиоваскуларних догађаја током периода праћења (p=0,02). Није показано да атријална фибрилација утиче на повећање ризика од кардиоваскуларног морталитета у дугорочном праћењу али је постојао тренд ка статистичкој значајности (p=0,06) вероватно због малог броја пацијената укључених у истраживање.

У закључку, атријална фибрилација је честа код пацијената са ампултацијом доњег екстремитета и удружена је са повећаним ризиком од нежељених кардиоваскуларних догађаја у дугорочном праћењу. Апроксимативно, око половина пацијенти са ампултацијом доњег екстремитета је добијала адекватну терапију према препорукама за атријалну фибрилацију као и препорукама за болест периферних артерија.

Кључне речи: атријална фибрилација, болест периферних артерија, нежељени кардиоваскуларни догађаји, ампултација

Научна област: медицина

Ужа научна област: кардиологија

Abstract

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia in general population and is associated with associated with increased rates of morbidity and mortality, degraded quality of life and reduced exercise capacity. The prevalence of atrial fibrillation in patients with risk factors or established atherothrombosis, such as peripheral artery disease, is substantially higher compared with the general population. Furthermore, in this group of patients, atrial fibrillation is associated with a poor prognosis compared with patients without atrial fibrillation. To the best of our knowledge there is no data about the impact of atrial fibrillation on the long-term outcome of lower limb amputee (LLA) patients. Therefore, this study first aimed at estimating the prevalence of atrial fibrillation and second, assessing the impact of atrial fibrillation on the long-term outcome in this group of patients.

This observational prospective study included consecutive patients with peripheral artery disease after index major (transfemoral and transtibial) lower limb amputation. The primary endpoint was the cardiovascular death (defined as death from myocardial infarction, critical limb ischemia, stroke, heart failure, abdominal aortic aneurysm rupture and sudden death that was not otherwise specified) and secondary endpoint was a composite of adverse cardiovascular events at follow-up (acute myocardial infarction, lower limb amputation and ischemic stroke).

The study group included 282 patients (75.5% males), with a median age of 68.0 (IQR 62.0-76.0) years. Nine patients were lost to follow-up after hospital discharge. Of 282 LLA patients, 46 (16.3%) patients had atrial fibrillation. Patients who had atrial fibrillation were significantly older compared with patients without atrial fibrillation (median 74.0, IQR 67.0-80.0 years versus median 67.0, IQR 61.0-75.8 years, $p=0.00$) and more frequently had chronic heart failure (39.1% vs. 18.2%, $p=0.00$) and valvular heart disease (17.4% vs. 5.1%, $p=0.00$). Diabetes and smoking on the other hand were significantly less prevalent in patients with atrial fibrillation compared to those without atrial fibrillation (41.3% vs. 72.0%, $p=0.00$ and 56.5% vs.

76.3%, $p=0.01$, respectively). In this study, CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED risk scores were significantly different between the two groups, with a both scores higher in patient with atrial fibrillation compared to those without atrial fibrillation. Patients with atrial fibrillation had previous stroke more frequently compared with patients without atrial fibrillation (28.3% vs. 13.1%, $p=0.01$) but there was no significant difference in regard to previous revascularization of the heart and lower limb. Patients with atrial fibrillation were significantly often prescribes a diuretic and a nitrate compared with patients without atrial fibrillation (56.5% vs. 38.5%, $p=0.02$ and 32.6% vs. 18.8%, $p=0.04$) because these patients had chronic heart failure more frequently. Only 54.3% of patients with atrial fibrillation were on oral anticoagulation therapy.

Patients with atrial fibrillation had the lowest score in the domains physical (median 50.0; IQR 26.6-60.9) as well as sexual activity (median 50.0; IQR 37.5-75.0) of the AF-Qol-18 questionnaire, while they had the best score in the psychological domain (median 64.3; IQR 46.4-69.6). Male patients with atrial fibrillation in comparison with female patients had significantly higher scores in the domains physical ($p=0.00$) and sexual activity ($p=0.04$) and total score ($p=0.03$) of the AF-Qol-18 questionnaire.

At a median follow-up of 24.0 months (IQR 19.0-32.0), 28.3% patients with atrial fibrillation died of cardiovascular causes vs. 17.8% without atrial fibrillation (HR 1.8, 95% CI 1.0-3.4). During follow-up adverse cardiovascular events occurred in 32.6% patients with atrial fibrillation vs. 22.0% in patients without atrial fibrillation (HR 1.9, 95% CI 1.0-3.3, $p=0.03$). In multivariate Cox regression analysis, atrial fibrillation (HR 2.3, 95% CI 1.3-4.2, $p=0.01$) and diabetes (HR 2.1, 95% CI 1.1-3.9, $p=0.02$) were identified as independent predictors of adverse cardiovascular events during the follow-up. Our data demonstrated that atrial fibrillation is associated with long-term adverse cardiovascular events (a composite of ischemic stroke, myocardial infarction and lower limb amputation) but was not associated with cardiovascular mortality. A relatively small number of patients included could possibly explain a lack

of statistical significance in long-term cardiovascular mortality although a strong trend was observed ($p=0.06$).

In conclusion, atrial fibrillation is common in patients with lower limb amputation and associated with higher risk of adverse cardiovascular events during long-term follow-up. The data from this study shows that despite increased risk almost half of patients with atrial fibrillation do not receive guideline recommended therapy according to both guidelines for atrial fibrillation and for peripheral artery disease.

Key words: atrial fibrillation, peripheral arterial disease, adverse cardiovascular events, amputation

The scientific field: medicine

Field of academic expertise: cardiology

Садржај

1. Увод	
1.1 Епидемиологија и значај атријалне фибрилације.....	1
1.2 Дефиниција и дијагностика атријалне фибрилације.....	3
1.3 Класификација атријалне фибрилације.....	5
1.4 Патофизиолошки механизми атријалне фибрилације.....	6
1.4.1 Структурне абнормалности преткомора.....	7
1.4.2 Електрофизиолошки механизми.....	8
1.4.3 Аутономни нервни система.....	10
1.4.4 Генетски фактори.....	10
1.4.5 Фактори ризика за атријалну фибрилацију.....	11
1.5 Клиничка слика и компликације.....	16
1.6 Клиничка евалуација.....	21
1.6.1 Иницијална клиничка евалуација.....	21
1.6.2 Процена ризика од тромбоемболизма.....	23
1.6.3 Процена ризика од крварења.....	24
1.7 Квалитет живота.....	26
1.8 Лечење и клиничко праћење.....	28
1.9 Атријална фибрилација и болест периферних артерија.....	32
2. Циљеви истраживања.....	35
3. Материјал и методе.....	36
3.1 Субјекти истраживања.....	36
3.2 Инструменти мерења.....	37

3.3	Процедуре истраживања.....	41
3.4	Статистичка анализа.....	43
4.	Резултати.....	44
4.1	Социо-демографске и клиничке карактеристике свих пацијената.....	44
4.2	Карактеристике пацијената са атријалном фибрилацијом.....	50
4.3	Разлике клиничких карактеристика пацијената са и без атријалне фибрилације.....	54
4.4	Исход пацијената током дугорочног праћења.....	57
5.	Дискусија.....	64
6.	Закључци.....	74
7.	Литература.....	75

Прилози

Биографија аутора

1. Увод

1.1 Епидемиологија и значај атријалне фибрилације

Атријална фибрилација је најчешћа хронична аритмија која се јавља код око 1-2% опште популације. (1) Преваленција ове аритмије расте са годинама живота и креће се од 0,5% код особа старости 40 – 50 година до 5-15% код особа старости 80 година. Сматра се да је овај број и већи будући да значајан број пацијената има клинички “нему” атријалну фибрилацију која се прво манифестује компликацијама. Процењује се да ће се у наредних 50 година број особа са овом аритмијом удвостручити. (2,3) И најновији светски епидемиолошки подаци показују да ово обољење поприма размере глобалне епидемије. (4) Атријална фибрилација се чешће јавља код мушкараца у односу на жене. (1) Ризик да се код особе након 40.године живота јави ова аритмија је ~25% (26% код мушкараца и 23% код жена). (5)

Иако се помиње још у књизи Жутог цара (*Huang Ti Nei Ching Su Wen*) пре више од два миленијума, значајније интересовање за ову аритмију се јавило током 80-их и раних 90-их година прошлог века а интензивирано је последње две деценије. (6,7) Дуго времена је атријална фибрилација повезивана са митралном стенозом, честом компликацијом реуматском грознице. (7) Данас када је реуматска болест срца ретка, најчешћи коморбидитети атријалне фибрилације су хипертензија и исхемијска болест срца. (8) У малом броју случајева ова аритмија се може јавити код особа млађих од 65 година које немају познато кардиоваскуларно обољење – такозвана *lone* атријална фибрилација. (1)

Атријална фибрилација је веома важан јавно-здравствени проблем јер је удружена са повећаним ризиком од смрти, можданог удара и других тромбоемболијских догађаја, срчаном инсуфицијенцијом, честим хоспитализацијама, лошијим квалитетом живота, смањењем физичке способности и дисфункцијом леве коморе. (1) Независно од других познатих

предиктора повећава ризик од смрти за два пута и од можданог удара за чак пет пута. (9, 10) Ова аритмија је узрок хоспитализације сваког трећег пацијента хоспитализованог због поремећаја ритма, најчешће у акутном коронарном синдрому, погоршању срчане инсуфицијенције, због тромбоемболијских компликација или контроле фреквенце. (1) У односу на пацијенте без атријалне фибрилације, пацијенти са овом аритмијом се два пута чешће хоспитализују и три пута чешће имају понављане хоспитализације. (8)

Према је атријална фибрилација сама по себи веома ретко животноугрожавајућа, симптоми могу бити веома изражени и негативно утицати на квалитет живота. Осим директног утицаја, на лош квалитет живота пацијената са атријалном фибрилацијом утичу и нежељена дејства антиаритмика и интервенција. (11) Због тога је квалитет живота пацијената са овом аритмијом лошији у односу на квалитет живота здравих особа у општој популацији и пацијената који имају коронарну болест. (12)

Преваленција атријалне фибрилације, као и обољења периферних артерија, се повећава са годинама живота тако да су ове две болести често удружене. Осим тога деле бројне заједничке факторе ризика. (13) Због старења светске популације се очекује да ће представљати све већи здравствени и социо-економски проблем. Обе болести, атријална фибрилација и болест периферних артерија, су удружене са значајним кардиоваскуларним морбидитетом и морталитетом. Код пацијената који имају атријалну фибрилацију, истовремено присуство болести периферних артерија повећава ризик од лошег исхода, превасходно можданог удара. (13, 14, 15, 16) Да ли атријална фибрилација има исти утицај на пацијенте који имају болест периферних артерија мање је познато. Недавно објављена велика студија у коју је укључено 41882 пацијената са обољењем периферних артерија (укључујући и пацијенте са критичном исхемијом доњих екстремитета) је показала да су пацијенти са атријалном фибрилацијом имали лошији унутарболнички и

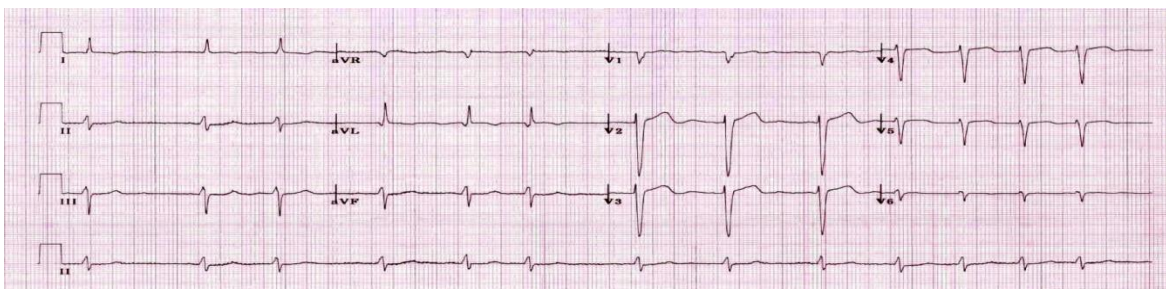
дугорочни исход у односу на пацијенте без атријалне фибрилације независно од других коморбидитета и стадијума васкуларне болести. (17)

1.2 Дефиниција и дијагностика атријалне фибрилације

Атријална фибрилација се дефинише као суправентрикуларна срчана аритмија са следећим карактеристикама:

- (1) потпуна ирегуларност *RR* интервала на електрокардиографском запису (*RR* интервали не следе понављајући образац због чега се још назива *arrhythmia absoluta*),
- (2) непостојање јасних *P* таласа на електрокардиографском запису (ретко се у неким одводима електрокардиограма, најчешће *V1*, може видети регуларна атријална електрична активност) и
- (3) дужина атријалног циклуса (када се види) тј. интервала између две атријалне активације је обично варијабилна и износи $<200\text{ms}$ (односно одговара фреквенци атријалних контракција $>300/\text{минути}$).

Сваку аритмију која која има ове електрокардиографске карактеристике и траје довољно дуго да је 12-канални електрокардиограф може забележити, или најмање 30 секунди, треба сматрати атријалном фибрилацијом (слика 1). (1, 9)



Слика 1. Атријална фибрилација на стандардној 12-каналној електрокардиографији

Атријална фибрилација прогредира од краткотрајних и ретких епизода до учесталих епизода дужег трајања. Током времена (година), већина

пацијената ће имати стални, хронични облик болести. Иако се клинички на основу неправилног пулса може посумњати на атријалну фибрилацију, за постављање дијагнозе ове аритмије неопходан је електрокардиографски запис. (1,8,9) За потврду дијагнозе ове аритмије се користе неkontинуиране и континуиране електрокардиографске методе а избор и трајање мониторинга је детерминисано клиничким значајем постављања дијагнозе. Дужи мониторинг се препоручује код пацијената са израженим симптомима, рекурентном синкопом и потенцијалним индикацијама за антикоагулантну терапију (нарочито после криптогеног можданог удара). (1)

Од неkontинуираних електрокардиографских метода најчешће се користи стандардни електрокардиограм који се може урадити током трајања симптома или више пута у току дана, Холтер мониторинг (у трајању од 24 сата до 7 дана) и транселефонски записи, уређаји које активирају пацијенти у случају појаве симптома као и екстрени *loop* рекордери. Процењује се да Холтер електрокардиографски мониторинг у трајању од 7 дана или дневно бележење електрокардиограма у време симптома може да документује атријалну фибрилацију код око 70% пацијената са овом аритмијом а њихова негативна предиктивна вредност се креће између 30 и 50%. (9)

Атријалну фибрилацију могу коректно да детектују и имплантабилни уређаји као што су двокоморски пејсмејкери и дефибрилатори који имају способност да континуирано бележе и преткоморску електричну активност. (1) Прелиминарни клинички подаци показују да бежични имплантабилни *loop* рекордери, који омогућавају континуирани електрокардиографски мониторинг током две године и аутоматски детектују атријалну фибрилацију анализом *RR* интервала, имају добру сензитивност али малу специфичност за детекцију атријалне фибрилације. (18) Компаративни подаци различитих мониторинг стратегија за детекцију атријалне фибрилације су оскудни. (1,9,19,20) У будућности ће се употребом персоналних, једноставних, минијатурних уређаја

за електрокардиографски мониторинг повећати детекција асимптоматских епизода атријалне фибрилације. (21,22,23)

Сматра се да је код особа старијих од 65 година потребан скрининг за атријалну фибрилацију. (21)

1.3 Класификација атријалне фибрилације

Према актуелним Европским и Америчким препорукама постоје следећи типови атријалне фибрилације у односу на клиничку презентацију и дужину трајања:

- (1) први пут дијагностикована атријална фибрилација (без обзира на дужину трајања или присуство и тежину симптома);
- (2) пароксизмална атријална фибрилација (спонтано се зауставља, обично унутар 48 сати а може трајати и до 7 дана; клинички је важан период од 48 сати јер је након овог времена вероватноћа спонтане конверзије ниска и мора се увести антикоагулантна терапија);
- (3) перзистентна атријална фибрилација (атријална фибрилација која траје дуже од 7 дана или захтева медикаментну или електричну кардиоверзију);
- (4) дуготрајна перзистентна атријална фибрилација (траје ≥ 1 године када се доноси одлука да се усвоји стратегија контроле ритма) и
- (5) перманентна атријална фибрилација (присуство аритмије прихваћено од стране пацијента (и лекара) и да се одустало од контроле ритма. Уколико се некада усвоји стратегија контроле ритма, аритмија се редефинише у дуготрајну перзистентну.

Ова класификација има клинички значај, превасходно за избор терапије. (1,8) Асимптоматска (клинички нема) атријална фибрилација се може дијагностиковати инцидентално или се манифестовати компликацијама као било који други тип атријалне фибрилације. (1) Термин валвуларна атријална

фибрилација се користи када постоји реуматска митрална стеноза, механичка или биопростетска срчана валвула или је рађена репарација митралне валвуле.

Корак напред у таксономији атријалне фибрилације је предложена етиолошка класификација са циљем да се побољша лечење пацијената персонализованом терапијом (табела 1). (25)

Табела 1. AFNET/ЕHRA класификација атријалне фибрилације

Тип атријалне фибрилације	Клиничка презентација
Моногенска АФ	АФ код пацијената са наследним кардиомиопатијама укључујући каналопатије
Фокална АФ	Пацијенти са честим, кратким епизодама пароксизмалне АФ. Често високо симптоматски, млађи пацијенти са јасним атријалним таласима (груба АФ), атријалном ектопијом и/или атријалном тахикардијом која прелази у АФ
Постоперативна АФ	АФ која се јавља након хируршке интервенције на срцу или плућима код пацијената са синусним ритмом пре интервенције и без анамнезе о АФ
Комплексни типови АФ^а	
Валвуларна АФ	АФ пре 80. године код пацијената са митралном стенозом или након хируршке интервенције на митралној валвули
АФ код старих	АФ која се први пут манифестује код особа \geq 80 година
Полигенска АФ	Овај тип АФ дефинише присуство честих генских варијанти удружених са раним настанком АФ у популацији
Некласификована АФ	АФ која не задовољава критеријуме осталих дефиниција.

AFNET-Atrial Fibrillation NETwork (Немачко удружење за АФ); *EHRA-European Heart Rhythm Association* (Европско удружење за срчани ритам); АФ-атријална фибрилација; ^а – код комплексних типова АФ може бити присутно неколико патофизиолошких механизма. Модификовано према референци 24. и 25.

1.4 Патофизиолошки механизми атријалне фибрилације

Атријална фибрилација је комплексна аритмија за чији настанак су одговорни различити патофизиолошки механизми који нису још увек у

потпуности расветљени. Проучавање ове аритмије отежава чињеница да не постоје адекватни експериментални модели. Генерално се сматра да су за настанак ове аритмије потребни окидач (тригер) и одговарајући супстрат. (1,8,26) Супстрат за ову аритмију су структурне и/или електрофизиолошке промене преткомора које доводе до абнормалног стварања и/или пропагације импулса. (8,26,27,28). Студије су показале да атријална фибрилација има прогресиван ток чему доприноси чињеница да и сама атријална фибрилација доводи до електричног и структурног ремоделовања - "атријална фибрилација одржава атријалну фибрилацију". (8,29,30)

1.4.1 Структурне абнормалности преткомора

Главна патохистолошка карактеристика преткомора пацијената са атријалном фибрилацијом, као и експерименталних анималних модела, је интерстицијумска фиброза и инфламаторни инфилтрат. (8,31,32,33) Ове промене се виде и код пацијената са пароксизмалном атријалном фибрилацијом код којих не постоји јасна структурна болест срца. (31) Практично било које срчано обољење може да доведе до структурног ремоделовања преткомора и комора. Преткоморе су сензитивније на профибротски сигнални пут јер имају већи број фибробласта у односу на коморе. (8) Интерстицијални миофибробласти су одговорни за неконтролисано стварање депозита екстрацелуларног матрикса који раздваја снопове кардиомиоцита. Сматра се да појачана интерстицијумска фиброза доприноси аритмијама индиректно јер чини пасивни супстрат за пропагацију електричних импулса (блокира импулс или дозвољава „дик-цак“ провођење). (33) Осим промена у интерстицијуму преткомора постоје и веома значајне промене кардиомиоцита које су документоване у експерименталним и клиничким студијама. Најпроминентнија промена атријалних кардиомиоцита је прогресивни губитак саркомера почевши од перинуклеарног подручја ексцентрично ка саркоплазми

(такозвана миоцитолита). Понекад је ово подручје попуњено гранулама гликогена. (34) Поред промена интерстицијума и кардиомиоцита виде се и оштећења митохондрија и ћелијских спојева што доводи до некрозе и апоптозе ћелија. (35)

И други фактори као што су генетски, инфламација и активација ренин-ангиотензин-алдостерон система утичу на диференцијацију и пролиферацију фибробласта у миофибробласте и појачано стварање везивног ткива у преткоморама. (8) Структурно ремоделовање преткомора резултује електричном дисоцијацијом између мишићних снопова и локалним поремећајем провођења олакшавајући стварање и одржавање атријалне фибрилације. Овај електроанатомски супстрат омогућава стварање малих *re-entry* кругова због чега ова аритмија постаје устаљена. (1)

1.4.2 Електрофизиолошки механизми

Електрофизиолошки механизми који учествују у настанку и одржавању атријалне фибрилације су комплексни и највероватније више њих коегзистира у сваком појединачном случају. (1,8) Осим супстрата, за настанак атријалне фибрилације неопходан је и окидач (тригер) а то је најчешће ектопично створени импулс. Ови импулси најчешће, у више од 94% случајева, настају у миоцитима око и у плућним венама због њихових јединствених анатомских и електрофизиолошких карактеристика. (29,30,36,37) Наиме, влакна миокарда око плућних вена и постериорног дела леве преткоморе су оријентисана у разним правцима и показују абнормални аутоматизам и окидачку активност која може да узрокује брзо фокално стварање електричних импулса. (1,8,26) Потенцијални извори абнормалне активности су и интерстицијалне ћелије (сличне пејсмејкер ћелијама у гастроинтестиналном тракту) и меланоцити из плућних вена. (38) Осим у плућним венама, ектопични фокални тригери могу настати у постериорном делу леве преткоморе, Маршаловом лигаменту,

коронарном синусу, доњој шупљој вени, интератријалном септуму или аурикулама преткомора. (8)

Након реполаризације, у нормалним околностима, акциони потенцијал миокарда преткомора је у стању мировног потенцијала. Премда нормалне ћелије преткомора имају пејсмејкерске јонске канале (*If*), преовладавају много већи *IK1* тако да нема аутоматизма у стварању електричних импулса. Појачани аутоматизам узрокује дисбаланс који настаје као последица смањења *IK1* и/или повећање *If*. Главни узрок ране накнадне деполаризације је продужено трајање акционог потенцијала што омогућава *L* типу калцијумских канала (*ICaL*) да се опораве од инактивације, омогућен је улазак јона калцијума и деполаризација. Касна накнадна деполаризација је узрокована абнормалним отпуштањем јона калцијума из саркоплазматског ретикулума у дијастоли. Специјални калцијумски канали саркоплазматског ретикулума који се називају ријанодински рецептори (*RyRs*) отпуштају калцијум као одговор на трансмембрански улазак калцијума. Ријанодински рецептори су нормално затворени током дијастоле али се могу отворити ако имају функционални поремећај или ако је саркоплазматски ретикулум препуњен јонима калцијума. Када се један јон калцијума отпусти током дијастоле, путем натријум-калијум измењивача улазе у ћелију 3 јона натријума што доводи до одложене накнадне деполаризације ћелије. (39)

За сада постоје две теорије којима се објашњава покретање и одржавање атријалне фибрилације: 1) теорија једног или више фокуса са брзим стварањем импулса и 2) теорија *re-entry* кретања електричних импулса. *Re-entry* механизам може да одржава атријалну фибрилацију брзим стварањем електричних импулса са неорганизованом (фибрилаторном) пропагацијом или стварањем мултиплих ирегуларних *reentry* феномена. Уколико постоји један фокус са брзим стварањем импулса или ротор ексцитација, фронтони таласа током пропагације могу наићи на рефрактерно ткиво што има за последицу ирегуларно или фибрилаторно провођење. (1,8,26,27)

1.4.3 Аутономни нервни систем

Аутономни нервни систем има значајну улогу у настанку и одржавању атријалне фибрилације. Студије на животињама као и клиничне студије су показале да стимулација аутономних срчаних ганглија које су локализоване у епикардном масном ткиву близу споја плућних вена, леве преткоморе и Маршаловог лигамента, доводи до репетитивних пражњења брзе атријалне активности. (40,41) Значај аутономног система у аритмогенези подржава и чињеница да код људи постоји циркадијална варијација у инциденци симптоматске атријалне фибрилације. (8) Ацетилхолин активира посебни калијумски канал ($I_{K,ACH}$) што доводи до хетерогеног скраћења акционог потенцијала и рефрактарности у преткоморама и повећава могућност *reentry* феномена. Стимулација симпатикуса повећава унутарћелијску концентрацију калцијума што повећава аутоматизам ћелија преткомора. (8) Механизми којима аутономни нервни систем утиче на појаву и одржавање атријалне фибрилације су веома комплексни: појачани аутоматизам, рана или одложена накнадна деполаризација и просторно хетерогено скраћење рефрактарности. (42,43)

1.4.4 Генетски фактори

Од првог описа фамилијарне атријалне фибрилације 1936. године од стране *Orgain*-а постигнут је велики напредак у разумевању наслеђивања и генетске основе ове аритмије. (44) Показано је да је велики број генских локуса удружен са атријалном фибрилацијом али је само мали број студија успео да идентификује варијанте гена за атријалну фибрилацију у породицама са аутозомно-доминантним наслеђивањем. (45,46,47) *Chen* са сарадницима је 2003. године идентификовао прву мутацију гена за калијумски канал *KCNQ1* одговорну за атријалну фибрилацију. (48) Атријална фибрилација се често

јавља и у другим наследним болестима као што су синдром скраћеног и продуженог *QT* интервала, Бругада синдром, хипертрофична кардиомиопатија, фамилијарна форма коморске пре-ексцитације, хипертрофична кардиомиопатија удружена са мутацијама *PRKAG* гена. (44) Осим тога, фамилијарна форма атријалне фибрилације се јавља и код постојања мутације гена за натријумски канал (*SCN5A*) и атријални натриуретски пептид. (49,50)

Осим генских, све више се проучава и значај епигенетских модификација (метилације ДНК, модификације хистона и микро РНК) за настанак атријалне фибрилације. (51,52)

1.4.5 Фактори ризика за атријалну фибрилацију

Бројни клинички, биохемијски и имиџинг маркери су удружени са повећаним ризиком од настанка атријалне фибрилације (табела 2). (8) Установљени, нови и потенцијални фактори ризика су приказани у табели 3. **Старост** и **пол** су два најјача предиктора атријалне фибрилације. (53) Инциденција и преваленција атријалне фибрилације зависе од година старости а преваленција атријалне фибрилације се удвостручава са сваком деценијом живота: <0.5% до 1.0% код особа старости 50 година, 1% до 4% код особа старости 65 година и 6% до 15% код особа старости 80 година. (54-58) Процењени ризик да особе старости 40-55 година током живота добију атријалну фибрилацију износи 22% до 26%. Мушки пол је, независно од других фактора ризика, повезан са 1,5 пута већим ризиком од настанка атријалне фибрилације. (54-58)

Повезаност **хипертензије** са атријалном фибрилацијом је добро позната. (59,60,61) Према је хипертензија повезана са релативно умереним ризиком (релативни ризик 1,2-1,5) од атријалне фибрилације, представља један од најзначајних фактора ризика за атријалну фибрилацију због велике преваленције хипертензије у општој популацији. (53) Процењује се да је

хипертензија одговорна за 14% свих случајева атријалне фибрилације. (61) Студије су показале и да је прехипертензија (сistolни крвни притисак 130–139mmHg) повезана са 1,28 пута већим ризиком од атријалне фибрилације у односу на нормалан крвни притисак и за 1,26 пута за сваки пораст крвног притиска од 20 mmHg. (60, 62)

Валвуларне болести срца, превасходно левостране стенотичне лезије, су повезане са 1,8 пута већим ризиком од атријалне фибрилације код мушкараца и са 3,4 пута већим ризиком код жена. (61)

Табела 2. Фактори ризика за атријалну фибрилацију

Клинички фактори	
Старост	Повећан пулсни притисак
Хипертензија	Европско порекло
<i>Diabetes mellitus</i>	Породична анамнеза
Исхемијска болест срца	Генетске варијанте
Обољења срчаних залистака	Пушење, алкохол
Кардиомиопатије	Мушки пол
Гојазност	Вежбање
Опструктивна <i>sleep apnea</i>	Хипо/хипертиреоза
Емболија плућа, пнеумонија	Хирургија срца и грудног коша
Хронична опструктивна болест плућа	Урођене болести срца
Биохемијски маркери	
Повишен <i>CRP</i>	
Повишен <i>BNP</i>	
Имицинг маркери	
Хипертрофија ЛК на ТТЕ	Смањено фракционо скраћење
Увећање леве преткоморе	Повећана дебљина зида ЛК

Модификовано према референци 8. *CRP*-С реактивни протеин; *BNP*-brain natriuretic peptide; ЛК-лева комора; ТТЕ-трансторакална ехокардиографија

Атријална фибрилација је често удружена са **срчаном инсуфицијенцијом** а преваленција атријалне фибрилације расте са тежином симптома срчане инсуфицијенције (<5% – 10% код пацијената са *NYHA* класом I, 10%–26% са *NYHA* класом II–III и 40%–50% са *NYHA* класом IV). (63)

Табела 3. Утицај фактора ризика на настанак атријалне фибрилације

Фактор ризика	Процењено повећање ризика	Коментар
Установљени		
Старост	≈2	По декади
Мушки пол	1.5	
Хипертензија	1.2-1.5	Крвни притисак >140/90mmHg
Валвуларна болест срца	1.8-3.4	
Систолна дисфункција ЛК	4.5-5.9	
Гојазност	1.39-2.35	
Алкохол	1.34-1.46	≥36g дневно
Нови		
Прехипертензија	1.28	Систолни КП 130-139mmHg vs <120mmHg На 20mmHg повећања
Повећан пулсни притисак	1.26	
Опструктивна <i>sleep apnea</i>	2.8-5.6	
Физичка активност	2.87	Кумулативно вежбање током живота >1500h
Дијастолна дисфункција	3.33-5.26	
Фамилијарни и генетски	1.85	АФ код једног родитеља
Хипертрофична кардиомиопатија	4-6	
Конгениталне болести срца	-	
Потенцијални		
Коронарна болест	-	Неконклузивни подаци
Хронична болест бубрега	1.3-3.2	Повећава степен ХБИ
Инфламација	1.47-1.77	НПВ нејасна
Перикардно масно ткиво	1.28-5.30	У односу на дебљину и волумен
Пушење	1.51-2.05	

Према референци 53. КП-крвни притисак; ЛК-лева комора; ХБИ-хронична бубрежна инсуфицијенција; НПВ-негативна предиктивна вредност.

Не само систолна већ и изолована дијастолна дисфункција је повезана са повећаном инциденцијом атријалне фибрилације, вероватно због заједничких фактора ризика као што су старост и хипертензија. (63,64,65)

У односу на особе са нормалним индексом телесне масе (<25kg/m²), особе са **прекомерном телесном масом** (индекс телесне масе 25-29,9kg/m²) имају 1,39-1,75 пута већи ризик а гојазне особе (индекс телесне масе ≥30kg/m²) 1,99-2,35 пута већи ризик од атријалне фибрилације. (66,67) За сваку јединицу повећања индекса телесне масе кориговани ризик настанка атријалне

фибрилације се повећава за 3% до 7%. (66) Одавно се зна да је акутно опијање удружено са појавом пароксизма атријалне фибрилације (такозвани синдром празничног срца). **Висок унос алкохола** (≥ 36 g/дан) носи 1,34 до 1,46 пута већи ризик од настанка атријалне фибрилације. (68,69,70)

Прекоморске аритмије су најчешће компликације код одраслих особа са **конгениталним срчаним аномалијама** и водећи су узрок морбидитета и хоспитализација ових особа. (53,71-75) Преваленција атријалне фибрилације је највећа код особа са атријалним/атриовентрикуларним септалним дефектом, Ебштајновом аномалијом, тетралогичом *Fallot*, једнокоморним срцем и левостраним опструктивним лезијама. (53,76) Томе сигурно доприносе хируршке интервенције, природне баријере у провођењу, хронични хемодинамски стрес и хипоксија. (53) Атријална фибрилација се јавља деценијама раније код особа са конгениталним срчаним аномалијама у односу на особе у општој популацији. (77)

Diabetes mellitus је удружен са 1,4 до 1,6 пута већим ризиком од атријалне фибрилације. (78,79,80) Пацијенти са *diabetes mellitus*-ом често имају и многе друге фактора ризика за атријалну фибрилацију (гојазност, опструктивна *sleep apnea*, дисфункција аутономног нервног система...). Независно од других фактора ризика, дуже трајање дијабетеса као и лоша контрола гликемије повећавају ризик од атријалне фибрилације. (78,81)

Хипертиреоза повећава ризик од атријалне фибрилације за 3 до 6 пута у односу на особе са нормалном функцијом штитасте жлезде. Такође постоји и јасна линеарна повезаност функције штитасте жлезде и атријалне фибрилације. Ризик од атријалне фибрилације се повећава са смањењем нивоа тиреотропног хормона (релативни ризик за атријалну фибрилацију је 1,1 код еутироидних особа, 1,2 код особа са субклиничком хипертиреозом и 1,4 код особа са субклиничком хипертиреозом и супримираним тиреотропним хормоном у односу на особе са нормалном функцијом штитасте жлезде). (53,82-85)

Иако умерена редовна **физичка активност** има корисно дејство на бројне кардиоваскуларне факторе ризика па и настанак атријалне фибрилације, бављење интензивним спортским активностима је повезано са већом преваленцијом атријалне фибрилације код ових особа. (86,87,88) Показано је да се код особа који се баве интензивним спортским активностима, пароксизми атријалне фибрилације јављају три пута чешће у стањима повишеног тонуса вагуса (постпрандијално, у току спавања или у миру) у односу на здраве особе. (91) Кумулативно вежбање током живота у трајању преко 1500 сати носи три пута већи ризик од настанка атријалне фибрилације и око два пута већи ризик од поновног јављања ове аритмије након катетерске аблације. (53,90,91)

Недавна истраживања су показала да је **пушење** повезано са око 2 пута већим ризиком од настанка атријалне фибрилације са дозно зависним ефектом (највећи ризик носи пушење преко 675 цигарета-година) као и поновним јављањем атријалне фибрилације након катетерске аблације. (92,93,94) Код особа са **опструктивном *sleep apnea*-ом** постоји 4 пута већи ризик од настанка атријалне фибрилације а преваленција ове болести је апроксимативно два пута већа код пацијената са атријалном фибрилацијом у односу на популацију кардиолошких болесника. (95-100)

Све је више доказа да је присуство, дебљина и волумен **перикардног масног ткива** независно повезано са преваленцијом и тежином (симптомима, дужем трајању, типу) атријалне фибрилације. (101,102,103)

У недавно објављеној студији, Rosenberg-а и сарадници су показали да је већа **телесна висина**, независно од пола, удружена са већим ризиком од атријалне фибрилације. (104) Многи од горе наведених фактора ризика утичу на појаву атријалне фибрилације посредством инфламације и оксидативног стреса. (105)

Докази за улогу **инфламације** су повишен ниво серумских маркера инфламације код особа са атријалном фибрилацијом, експресија

инфламаторних маркера у срчаним ткивима као и повољни ефекти анти-инфламаторних лекова у експерименталним моделима. И сама инфламација је повезана са другим патофизиолошким процесима као што су оксидативни стрес, апоптоза и фиброза што је значајно за стварање супстрата за атријалну фибрилацију као и са ендотелном дисфункцијом, активацијом тромбоцита и коагулационе каскаде што води тромбогенези и тромбоемболијским компликацијама атријалне фибрилације. (106)

Клиничке студије су показале да се у срчаном ткиву пацијената са атријалном фибрилацијом повећано стварају **реактивне кисеоничне врсте** (супероксид и H_2O_2) као и да постоји значајна повезаност реактивних кисеоничних врста са ризиком од атријалне фибрилације. (107,108,109) Због тога се сматра да ће у будућности антиоксидативна терапија имати улогу у превенцији атријалне фибрилације. (110)

Значајну улогу у настанку и одржавању атријалне фибрилације има и **ренин-ангиотензин-алдостерон систем**. Компоненте овог система се синтетишу локално у миокарду преткомора и повишене су код пацијената са овом аритмијом. (111) Показано је да блокатори ангиотензина II утичу на аритмогену активност плућних вена и електрично ремоделовање. (112,113)

1.5 Клиничка слика и компликације

Клинички спектар манифестација атријалне фибрилације је широк и креће се од асимптоматске форме до кардиогеног шока и можданог удара. Најчешћи симптоми ове аритмије су замор, палпитације, диспнеа и малаксалост. (8,114) Осим тога често су присутни и симптоми и знаци погоршања основне болести било зато што је атријална фибрилација узрок или последица погоршања. (115,116,117) Клинички знаци атријалне фибрилације су неправилан пулс, ирегуларне југуларне венске пулзације, варијабилност интензитета првог срчаног тона или одсуство четвртог срчаног тона уколико је

био чујан током синусног ритма. (8) Физикалним прегледом се такође могу наћи знаци валвуларне или друге срчане болести. Хемодинамске последице атријалне фибрилације су најчешће резултат комбинације губитка кординисане контракције преткомора, неадекватне (брзе или споре) коморске фреквенце и активације симпатикуса. (8,118,119) Губитак атријалне контракције, која у нормалним околностима доприноси са око 20%, може значајно да смањи ударни волумен нарочито када је отежано пуњење током дијастоле (митрална стеноза, хипертензија, хипертрофична или рестриктивна кардиомиопатија). (120,121,122)

У одсуству акцесорног атриовентрикуларног пута коморска фреквенца је детерминисана проводним и рефракторним својствима атривентрикуларног чвора као и бројем електричних импулса који у њега улазе. Сваки преткоморски талас ексцитације који деполарише атриовентрикуларни чвор чини да су ћелије овог чвора рефракторне одређени временски период чиме је онемогућена пропација сукцесивних импулса (*concealed conduction*). Овим ефектом се објашњава бржа фреквенца комора и теже успорење фреквенце комора када мањи број преткоморских таласа улази у атриовентрикуларни чвор. (123) Ирегуларност *R-R* интервала доводи до активације симпатикуса. (124,125) Током атријалне фибрилације ни контрактилност комора није константна због варијабилног времена дијастолног пуњења. (126,127) Променљиво трајање дијастолног пуњења негативно утиче и на коронарну циркулацију. (128) Све набројано доприноси хемодинамској нестабилности и настанку срчане декомпензације у атријалној фибрилацији.

Асимптоматска атријална фибрилација постоји код око једне трећине свих пацијената са овом аритмијом али и симптоматски пацијенти могу имати асимптоматске епизоде. Асимптоматска форма болести може бити откривена инцидентално или се манифестовати неким од компликација (у 10% случајева исхемијским можданим ударом). (129,130)

Недавно објављена систематска анализа је показала да се само једним скринингом непозната асимптоматска атријална фибрилација открије код 1,4% популације старости ≥ 65 година. (131) Прогноза нелечене асимптоматске атријалне фибрилације се карактерише високим ризиком од možданог удара и смрти. Све већи број клиничких као и економских студија потврђује да су критеријуми за скрининг атријалне фибрилације код особа преко 65 година испуњени али да имплементациони модел треба уклопити тако да најбоље одговара одређеном здравственом систему. (132)

Тромбоемболизам је најважнија компликација а код неких пацијената и прва клиничка манифестација атријалне фибрилације. (1,8,133) Тромби су најчешће локализовани у аурикули леве преткоморе и састоје се од еритроцита и фибрина што је типично за венске тромбе. (133,134,135) Присутни су код 5% до 14% пацијената уколико атријална фибрилација траје 2 дана а величина тромба се креће од неколико милиметара до чак 4cm. (133,134,135) Сматра се да тромби у атријалној фибрилацији настају као последица активација *Virchow*-љеве тријаде: абнормалног тока крви у аурикули леве преткоморе, ендотелне дисфункције, активације прокоагулантних и неурохуморалних фактора, инфламације и структурних абнормалности миокарда преткомора. (133,135,136) Спорији проток крви у преткоморама је последица смањене контрактилности миокарда преткомора, поремећаја интрацелуларног тока јона калцијума и абнормалне фосфорилације протеина миофиламената. (137) Ендотелна дисфункција преткомора је последица смањене продукције азот оксида, повећања инхибитора активатора плазминогена и нисходне регулације тромбомодулина и инхибитора ткивног фактора. Уз промене коагулационог система, тромбогенези доприноси и локална инфламација. (133, 136,138)

Уколико тромби спонтано не лизирају могу емболизовати централни и периферни артеријски систем а уколико постоји лево-десни шант може доћи до парадоксне емболизације. (135) Тромбоемболијске компликације се најчешће

дешавају током актуелних епизода атријалне фибрилације или у првих десет дана након спонтане, фармаколошке или електричне кардиоверзије у синусни ритам. (139)

Најчешће, у око 90% случајева, тромбоемболијске компликације су централне и манифестује се као транзиторни исхемични атак, акутни мождани удар и окултне лакунарне лезије. Атријална фибрилација је најчешћи фактор ризика за мождани удар код особа старије животне доби. (133,136,140) Кардиоемболијски мождани удар има теже последице и већи морталитет у односу на некардиоемболијски мождани удар. (133,141) Око 30% пацијената са атријалном фибрилацијом који имају мождани удар умре унутар годину дана а 15% до 30% пацијената који преживе мождани удар има тешко неуролошко оштећење. (133,140, 142,143,144)

Екстракранијалне системске емболизације чине око 11,5% тромбоемболијских компликација и често су субклиничке. (145) Годишња инциденца акутне мезентеричне исхемије је 0,14% (леталитет 70%) а акутне исхемије екстремитета 0,4% (леталитет 16%). Апроксимативно, 80% смртности од тромбоемболијских компликација је последица можданог удара а у око 20% случајева, других системских емболизација. (133) Акутна тромбоемболијска исхемија екстремитета настаје када артерија екстремитета, најчешће на месту гранања, буде изненада оклудирана тромбом. Ретко, довољно велики емболус може да буде заустављен на нивоу бифуркације аорте и да оклудира обе илијачне артерије.

Артерије горњих екстремитета су захваћене много ређе. Симптоми и знаци акутне исхемије екстремитета су бол, парализа, парестезије, бледило и одсуство пулса. Тежина симптома значајно варира и зависи од величине захваћене артерије као и присуства и екстензивности колатералне циркулације. Дуплекс сонографија је обично довољна за постављање дијагнозе и откривање нивоа оклузије а златни стандард је катетерска дигитална субтракциона ангиографија. (146,147)

Емболизација тромбом горње мезентеричне артерије или њених грана узрокује акутну исхемију танког црева или проксималног колона. Емболус најчешће остаје локализован проксимално од одвајања средње целијачне артерије тако да је јејунум поштеђен. Емболизација доње мезентеричне артерије доводи до исхемије дисталног колона уколико је проток кроз Риоланову аркаду и аноректалне артерије инсуфицијентан. (148) Исхемија црева се манифестује јаким болом у трбуху који је иницијално диспропорционалан физикалном налазу. Овоме често следи интервал од неколико сати са оскудним симптомима да би након тога дошло до некрозе и перфорације црева са сликом акутног абдомена. У лабораторијском налазу обично постоји леукоцитоза и иницијално лактатна а затим и метаболичка ацидоза.(133,149)

Тромбоемболија спленичне артерије је веома ретка а због неспецифичних симптома и често неме клиничке слике на њу се ретко и посумња. Симптоми су бол у левом горњем квадранту абдомена, леукоцитоза и повишена температура. На контрастној компјутеризованој томографији се у том случају могу видети хиподензитети троугластог облика у слезини током фазе венског еквилибријума. (133,150)

Акутни тромбоемболизам бубрега је редак са процењеном инциденцом око 0,01% али се сматра да често остане недијагностификован. Симптоми могу бити бол у слабинама или абдомену, повишена температура и повраћање. Клинички налаз је неспецифичан а у лабораторијском налазу се типично налази повишен ниво лактат дехидрогеназе (>400U/dl) и леукоцитоза а код око половине случајева, микрохематурија, протеинурија и често повишен серумски ниво креатинина. Златни стандард за постављање дијагнозе бубрежне исхемије је катетерска ангиографија (сензитивност 100%) а сличну сензитивност има и скинтиграфија бубрега. Сензитивност компјутеризоване томографије за исхемију бубрега износи око 80%. (133,151,152)

1.6 Клиничка евалуација

1.6.1 Иницијална клиничка евалуација

У иницијалној клиничкој евалуацији потребно је утврдити тип атријалне фибрилације према дужини трајања аритмије (пароксизмална, перзистентна, дуготрајна перзистентна или перманентна), узрок и провоцирајући фактор, тежину симптома, удружена срчана и несрчана обољења, да ли постоји породична анамнеза за атријалну фибрилацију, проценити ризик од тромбоемболијских компликација и ризик од крварења. За дефинитивно постављање дијагнозе је потребан стандардни 12-канални или други електрокардиографски запис. Код пацијената код којих се сумња или постоји плућна болест потребно је урадити радиографију грудног коша. Код свих пацијената треба урадити дводимензионални ехокардиографски трансторахсни преглед како би се проценила срчана структура и функција.

Лабораторијским анализама треба проценити функцију бубрега, јетре и штитасте жлезде, електролитно стање и комплетну крвну слику. (1,8)

Код пацијената код којих постоји сумња на атријалну фибрилацију као и да би се откриле епизоде асимптоматске атријалне фибрилације потребан је дужи електрокардиографски мониторинг (*Holter*, телеметрија...).

Трансезофагеална ехокардиографија је метода која има највећу сензитивност и специфичност за откривање тромба у левој преткомори на основу које се планира кардиоверзија или катерска аблација. Такође, овом методом могу да се идентификују смањена брзина протока у аурикули леве преткоморе, спонтани ехо контраст у левој преткомори и атероми усходног дела аорте, стања која су удружена са повећаним ризиком од настанка тромба у левој преткомори.

Код пацијената код којих је атријална фибрилација последица атриовентрикуларне нодалне *re-entry* тахикардије, атриовентрикуларне *re-entry* тахикардије са акцесорним путем или ектопичне атријалне тахикардије,

може бити потребно електрофизиолошко испитивање а полисомнографија код пацијената код којих се сумња на *sleep apnea* синдром. (166). Тест физичким оптерећењем је користан у процени адекватности контроле фреквенце.

Према препорукама Европског удружења за кардиологију тежина симптома се одређује према *EHRA* (Европска асоцијација за срчани ритам) класификацији предложеној 2007. године од стране експерата за атријалну фибрилацију са циљем да се омогући специфична и у исто време једноставна квантификација симптома атријалне фибрилације (палпитације, замор, несвестица, диспнеа, бол у грудима и анксиозност) које пацијент осећа током периода када сматра да има аритмију и њиховом утицају на дневне активности. (1,9,153,154) Према учесталости, симптоми се могу класификовати у три групе: 1. повремени (мање од једном месечно); интермедијерни (једном месечно, углавном дању) и чести (бар једном дневно). (153) Пацијенти који немају симптоме су сврстани у *EHRA* класу I ; у *EHRA* класу II пацијенти са благим симптомима који не утичу на свакодневну активност; у *EHRA* класу III пацијенти са симптомима који утичу на свакодневну активност и у *EHRA* класу IV пацијенти код којих није могућа свакодневна активност због симптома атријалне фибрилације. *EHRA* скор је веома једноставан и лак за свакодневну клиничку праксу као и за клиничка истраживања. У недавно објављеној студији која је имала за циљ валидацију овог скорa је показано да он добро корелира са квалитетом живота који се односи на здравље као и перцепцијом пацијената о сопственом здравственом стању али да није довољно дискриминаторан код пацијената у ниској *EHRA* класи у погледу користи од интервенција. Поделом *EHRA* класе II на подкласу IIa (благих симптоми који нису непријатни и не утичу на свакодневне активности) и IIб (умерени симптоми који не утичу на свакодневне активности али су непријатни за пацијента), повећана је дискриминаторна моћ ове класификације у погледу користи од интервенција процењене *EQ-5D* упитником (класа II: $0,81 \pm 0,17$, $p=0,08$ vs класа IIб: $0,77 \pm 0,15$, $p=0,01$). (155)

За сада су симптоми, као и квалитет живота, пацијената са атријалном фибрилацијом секундарни параметри исхода. У случају када је примарни циљ лечења смањење интензитета и учесталости симптома могу послужити и као мера примарног исхода код пацијената са овом аритмијом.

1.6.2 Процена ризика од тромбоемболизма

Атријална фибрилација повећава ризик од исхемијског možданог удара за 3-5 пута у односу на особе без атријалне фибрилације. Осим тога, у највећем броју случајева је удружена и са обољењима која сама по себи повећају ризик од тромбоемболизма. (156)

Код особа са атријалном фибрилацијом најчешће постоје бројни фактори ризика за тромбоемболизам. Осим тога, ризик од тромбоемболизма је адитиван. Конструисано је више скорова на основу којих се процењује ризик од тромбоемболизма. Свима је заједничка усмереност на идентификацију пацијената код којих постоји мали ризик од тромбоемболијских компликација. (157) *CHADS₂* (акроним од **C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge \geq 75 years, **D**iabetes mellitus, **p**rior **S**troke or **T**IA) је први скор за процену ризика у атријалној фибрилацији. Настао је 2001. године спајањем *AFI* (AF Investigators) и *SPAF* (Stroke Prevention in AF) шеме. (158,159) Два поена је додељено за претходни možдани удар или транзиторни исхемијски атак а по један поен за просуство осталих фактора. Укључивањем додатних фактора ризика за тромбоемболизам овом скору (старост 65-74 године, болест крвних судива и женски пол) настао је *CHA₂DS₂-VASc* скор чиме је побољшана стратификација ризика пацијената који према *CHADS₂* скору имају низак ризик. (160) Релативно новији скорови за процену ризика од možданог удара су *ATRIA* и *QSTROKE* у које су укључени додатни фактори ризика (клинички и демографски) као и различите стратегије за примарну и секундарну превенцију. (161,162,163) Иако сваки од набројаних скорова има своје предности и недостатке од стране Европског удружења за кардиологију за процену ризика од тромбоемболизма препоручен је

CHADS2VASc скор због боље дискриминаторне способности да идентификује пацијенте са стварно ниским ризиком, лакше употребе у свакодневној клиничкој пракси као и валидације овог скорa. Код пацијената код којих је овај скор ≥ 1 , уз претходну процену ризика од крварења, потребно је укључити оралну антикоагулантну терапију. (1, 164)

1.6.3 Процена ризика од крварења

Антикоагулантна терапија носи ризик од крварења а највећи је током започињања антикоагулантне терапије. (165) Ипак, клиничка корист од антикоагулантне терапије превазилази ризик од крварења јер су 5 до 8 пута ређа у односу на исхемијски мождани удар. Учесталост великог крварења код пацијената са атријалном фибрилацијом који су на терапији антагонистима витамина К се креће од 1,3% до 7,2% годишње. (166) Овај широки распон рефлектује разлике студијских популација као и дефиниција великог крварења. Ипак, већина студија је за велико крварење користила следеће дефиниције: фатално крварење, крварење које захтева хоспитализацију, трансфузију ≥ 2 јединице концентрованих еритроцита или крварење у затворени простор (интракранијално, ретроперитонеално...). Од 2010. године се користи ревидирана дефиниција великог крварења Интернационалног друштва за тромбозу и хемостазу. (167,168)

Премда нема пуно података о утицају крварења на исход пацијената са атријалном фибрилацијом, полази се од претпоставке да је бар делом сличан утицају на пацијенте са акутним коронарним синдромом где је једногодишњи морталитет неколико пута већи код пацијената који су имали у односу на пацијенте који нису имали крварење. (166) Због тога се код свих пацијената са атријалном фибрилацијом инцијално али и током праћења процењује ризик од крварења. Лоша прогноза пацијената са крварењем у односу на пацијенте без крварења није само последица губитка крви и локализације крварења

(интракранијално, интраперикардно, хемоторакс...) него и негативног утицаја трансфузија и обустављања антикоагулантне терапије. (169,170) Осим тога, лошији исход пацијената са крварењем се може повезати и са бројним клиничким карактеристикама ових пацијената као што су старост и бројни коморбидитети. (171)

Постоји неколико валидираних клиничких скорова (*HASBLED*, *HEMORR2HAGE*, *RIETE* и *ATRIA*) којима се процењује ризик од крварења. Ови предиктивни скорови помажу у клиничком раду да се идентификују пацијенти са високим ризиком од крварења и процени однос ризик/корист од антикоагулантне терапије пре увођења и током терапије антикоагулантним лековима. Препорука Европског удружења за кардиологију и Европског удружења за срчани ритам је да се ризик од крварења процењује *HASBLED* скором (**H**ypertension-1 поен, **A**bnormal renal/liver function-1 поен сваки, **S**troke-1 поен, **B**leeding history or predisposition-1 поен, **L**abile INR-1 поен, **E**lderly (>65 година)-1 поен, **D**rugs/alcohol-1 поен сваки. (1,166) *HASBLED* скор ≥ 3 указује на потенцијално висок ризик од крварења што значи да је потребно брижљиво праћење пацијента и *INR*-а због нежељених догађаја. У компаративној анализи *HAS-BLED* скор је био бољи у предикцији интракранијалног крварења али су сва три сора (*HAS-BLED*, *HEMORR2HAGES* и *ATRIA*) показала само умерену ефикасност у предикцији било којег значајног крварења. (172,173) Недавно објављен *ORBIT* скор (**O**lder age (старост >74 године) - 1 поен, **R**educed haemoglobin/Hct/anaemia (хемоглобин < 13mg/dl код мушкараца, хемоглобин < 12mg/dl код жена, хематокрит < 40% код мушкараца, хематокрит < 30% код жена) - 2 поена, **B**leeding history (претходно крварење) - 2 поена, **I**nsufficient kidney function (смањена функција бубрега: <60mL/min/1,73m²) - 1 поен и **T**reatment with antiplatelets (терапија антитромбоцитним лековима) - 1 поен) класификује пацијенте на низак (*ORBIT* скор 0-2), средњи (*ORBIT* скор 3) и висок ризик од крварења (*ORBIT* скор ≥ 4). Овај скор се показао бољим у

предикцији великих крварења код пацијената са атријалном фибрилацијом у поређењу са *HAS-BLED* и *ATRIA* скором. (174)

1.7 Квалитет живота

Осим објективних, од значаја је и процена субјективних параметара исхода лечења као што је квалитет живота. Према је процена квалитета живота у вези са здрављем важна, нарочито у хроничним болестима, у највећем броју истраживања из области кардиоваскуларних обољења се не ради. (175) Сам термин квалитет живота је субјективан и може се дефинисати са више аспеката, укључујући симптоме, функционални статус, искуства и очекивања пацијента тако да је при мерењу важно имати у виду индивидуални допринос сваког набројаног аспекта. (176) Ипак, последњих година иако нема посебних препорука, процена квалитета живота пацијената са атријалном фибрилацијом добија на значајности као мера клиничког исхода лечења ових пацијената. (11,177,178) Инструменти за мерење квалитета живота могу бити општи (генерички) и специфични за одређену болест. Од генеричких инструмената за мерење квалитета живота пацијената са атријалном фибрилацијом до сада су коришћени *MOS-SF 36*, *SF-12*, *EuroQoL/EQ-5D* као и *Karnofsky Performance Status Scale*. (179,180) Предност генеричких инструмената је што обухватају опште домене квалитета живота па је могуће поређење са популационим нормама, релативно су лаки за употребу, преведени су на многе језике и валидирани у бројним студијама а њихов главни недостатак је што се не односе на специфичне симптоме и што нису довољно сензитивни за промене квалитета живота пацијената са атријалном фибрилацијом током времена.

Са друге стране, главна предност специфичних упитника за мерење квалитета живота пацијената са атријалном фибрилацијом је та што процењују домене који су релевантни за атријалну фибрилацију чиме је побољшана сензитивност за откривање промена здравственог стања пацијента а недостатак што не обухватају и друге домене који такође имају утицај на

квалитет живота. У последње две деценија валидирано је неколико специфичних инструмената за мерење квалитета живота пацијената са атријалном фибрилацијом: *AFEQT*, *AF-QoL*, *QLAF* и *AFQLQ* упитник. (181,182,183) Ови инструменти су најчешће коришћени као мера исхода у интервентним студијама у којима је процењиван утицај терапијских модалитета на контролу ритма или фреквенце код пацијената са атријалном фибрилацијом а замера им се укључивање високо симптоматских пацијената. Показано је да су пацијенти са атријалном фибрилацијом имали знатно лошији квалитет живота у односу на здраве особе и у односу на болеснике који имају коронарну болест. (11) Осим тога, у клиничкој студији је показано да специфични инструмент за мерење квалитета живота пацијената са атријалном фибрилацијом има већу статистичку снагу у идентификацији пацијената код којих ће доћи до поновног јављања ове аритмије у односу на генерички инструмент. (180) Ипак, још увек се не зна довољно о томе да ли се специфични упитници за процену квалитета живота могу применити код свих пацијената са атријалном фибрилацијом, нису коришћени у великим студијама или нису валидирани за употребу у клиничкој пракси. (1,11)

Постоји неколико ограничења која се тичу употребе упитника за мерење квалитета живота: сматра се да су веома субјективни због чега још увек нису у употреби у свакодневној клиничкој пракси и нису препознати као релевантни од стране система здравствене заштите. (11) Осим тога, поставља се и питање утицаја коморбидитета који су чести код већине пацијената са атријалном фибрилацијом, демографских карактеристика пацијената као и типа атријалне фибрилације на квалитет живота. Будући да су и атријална фибрилација као и старење само по себи удружени са лошијим квалитетом живота, потребно је више података о квалитету живота у вези са здрављем код пацијената са овом аритмијом старијих од 65 година. (11,179)

Један од кључних фокуса пете AFNET/EHRA конференције одржане од 22. до 23. јануара 2015. године у Француској јесте приступ лечења атријалне

фибрилације „оријентисан ка пацијенту“. (132) Због тога ће у будућности код пацијената са атријалном фибрилацијом од изузетне важности бити процена квалитета живота и симптома која ће бити омогућена у бројним апликацијама (дигиталним, полуаутоматским...). Иако су инструменти за мерење квалитета живота и процену симптома код пацијената са атријалном фибрилацијом у повоју, предвиђа се њихов брз развој у стандардну меру квалитета у скорој будућности. (184-187)

1.8 Лечење и клиничко праћење

Будући да су узроци атријалне фибрилације бројни и недовољно истражени, циљеви лечења су превенција компликација, редукација симптома и побољшање прогнозе. Постизање сва три циља се одвија паралелно фармаколошким и нефармаколошким методама. (1) Антитромботска терапија уз лекове за контролу ритма и фреквенце као и редукација фактора ризика представљају камен темељац превенције компликација код пацијената са атријалном фибрилацијом. Када се постави дијагноза атријалне фибрилације као и током праћења, обавезна је утврдити да ли постоје фактори ризика који су присутни код око 60% пацијената са атријалном фибрилацијом (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, пушење, гојазност, кардиоваскуларна болест, болест периферних артерија, *sleep apnoea*) и који се променом стила живота могу модификовати. (132,188,189,190)

Последњих година ставља се нагласак на активно учешће пацијента у доношењу одлука које се тичу лечења са циљем да се пацијент детаљно упозна са свим аспектима болести и узме активну улогу у редукацији фактора ризика како би се побољшала комплијанса и исход болести. (1,132,191,192,193,194) Како се клинички профил пацијената као и њихове потребе мењају током времена, лечење ових пацијената је захтевно и комплексно. Препорука је да се при првом прегледу направи и структурисани план праћења пацијента. У прављењу плана треба да учествује интердисциплинарни тим у чијем центру се

налази пацијент. Тиме је омогућено да сваки пацијент буде детаљно информисан о свим детаљима дијагностичких и терапијских модалитета као и да активно учествује у доношењу одлука. (132)

Антикоагулантну терапију (деривати кумарина или нови орални антикоагулантни лекови) треба да добију сви пацијенти који према *CHA₂DS₂VASc* скору имају висок ризик од можданог удара уколико не постоје контраиндикације. (1,8) Предност имају нови орални антикоагулантни лекови (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и едоксабан) због мањег ризика од крварења, лакшег коришћења, бржег дејства, мањих интеракција са другим лековима и значајног смањења ризика од можданог удара у односу на деривате кумарина. (195,196) Прва мета анализа која је укључила студије сва четири нова орална антикоагулантна лека је показала да ови лекови имају бољи однос ризик/корист, значајно смањују ризик од можданог удара, морталитета и интракранијалног крварења, имају сличан ризик од великог крварења али повећан ризик од гастроинтестиналног крварења у односу на варфарин. (197)

У циљу редукције симптома као и компликација користе се лекови за контролу ритма и фреквенце. Стратегијом контроле ритма превенира се рекурентна атријална фибрилација и редукују симптоми код пацијената. Антиаритмици (амиодарон, пропафенон, дронедарон, соталол и флекаинид) се користе код око 30% пацијената са атријалном фибрилацијом за одржавање ритма а делују тако што продужавају трајање акционог потенцијала и/или рефрактарности. Њихова ефикасност је умерена а имају и доста нежељених дејстава. За контролу фреквенце се користе блокатори бета рецептора, недихидропиридински блокатори калцијумских канала и дигоксин. (1,8) Фармаколошка терапија атријалне фибрилације осим антикоагулантних лекова и антиаритмика, подразумева и такозвану *upstream* терапију за превенцију или одлагање ремоделовања миокарда: инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима, блокатори рецептора за ангиотензин, статини, блокатори минералокортикоидних рецептора и омега три масне киселине. (1,8) Од

великог значаја је и редукција телесне масе. (190) У будућности ће фармаколошка терапија за лечење атријалне фибрилације бити персонализована а истраживања већ иду у том правцу. (198,199)

Нефармаколошким методама (катетерска аблација, електрична кардиоверзија и оклузија аурикуле леве преткоморе) се може побољшати прогноза као и симптоми болести.

Катетерска аблација је резервисана за пацијенте са симптоматском пароксизмалном атријалном фибрилацијом, који су резистентни на најмање један антиаритмик. (1) Нема пуно података произашлих из директног поређења ефикасности антиаритмика и катетерске аблације али је одвојена анализа ефикасности показала већу корист од аблације. (131) Узимајући у обзир да је аблација релативно безбедна интервенција и да се њој може постићи дугорочна контрола ритма, код симптоматских пацијената са пароксизмалном атријалном фибрилацијом који немају структурно оштећење срца може бити иницијална терапија. (200)

Кардиоверзија је индикована код пацијената са атријалном фибрилацијом и брзим коморским одговором који не одговоре одмах на фармаколошку терапију а имају исхемију миокарда, симптоматску хипотензију, ангину, срчану инсуфицијенцију или преексцитацију уколико су хемодинамски нестабилни. (1) У неким случајевима може се размотрити и елективна кардиоверзија за дугорочну контролу ритма. Електрична кардиоверзија носи ризик од компликација, превасходно тромбоемболизма (1% до 2%), аритмија и опште анестезије. (1)

Нов нефармаколошки начин превенције исхемијског можданог удара је *оклузија аурикуле леве преткоморе* будући да се у преко 90% случајева тромби стварају на том месту. (201,202) Клиничке студије су показале да успех ове терапије зависи од врсте имплантираног уређаја и да је ефекат компарабилан ефикасности варфарина уз мањи ризик од крварења. (195) Нефармаколошке методе контроле фреквенце су аблација атриовентрикуларног чвора,

хируршка, криоаблација као и аблација фокусираним ултразвуком високог интензитета. Ове процедуре се могу размотрити код пацијената код којих није постигнута контрола фреквенце или ритма комбинацијом лекова као и код неуспешне аблације. У поређењу са катетерским техникама, хируршком аблацијом се лако може постићи комплетна изолација са трансмуралним лезијама као и ексклузија аурикуле леве преткоморе. Такозваном „*maze*“ хируршком процедуром се изолују плућне вене све до митралног анулуса, десне и леве аурикуле и коронарног синуса. „*Maze*“ линије се осим хируршки могу направити криоаблацијом, радиофреквентним таласима и фокусираним ултразвуком високог интензитета, процедурама које су мање инвазивне и брже се изводе. У малим рандомизованим студијама је показано да се након ових процедура смањује ризик од možданог удара и плазматски ниво možданог натриуретског пептида а повећава успешност одржавања синусног ритма. (1, 203)

Током праћења тј. при контролним прегледима потребно је утврдити постојање и тежину симптома, квалитет живота, ритам и фреквенцу и одговорити на питања: 1. да ли се ризик од тромбоемболизма променио (појава нових фактора ризика нпр новонастали дијабетес, хипертезија...)? 2. да ли је потребна антикоагулантна терапија (код пацијената са новим факторима ризика или више није потребна нпр након кардиоверзије код пацијента са ниским тромбо-емболијским ризиком)?; 3. да ли је дошло до побољшања симптома на примењену терапију и уколико нису да ли треба размотрити другу? 4. да ли су присутни нежељени ефекти антиаритмика (продужење PR, QRS или QT интервала, вентрикуларна тахикардија или паузе у срчаном раду?; 5. да ли је пароксизмална атријална фибрилација прогредирала у перзистентну/перменентну форму?; 6. да ли је добра контрола фреквенце у миру и у напору? 7. да ли је ризик од крварења непромењен? Уколико постоји погоршање симптома потребно је поновити лабораторијске налазе, урадити електрокардиографски мониторинг у трајању од 24 сата и

трансторахсну ехокардиографију. Код пацијената који узимају антагонисте витамина К потребно је редовно праћење INR-а са циљем да што више буде у терапијском опсегу (2-3) тј >65%. (1)

1.9 Атријална фибрилација и болест периферних артерија

Симптоматска или асимптоматска атеросклероза артерија доњих екстремитета је задњих година поново у жижи интересовања због пораста броја оболелих. (147,204,205,206) Према проценама из 2010. године више од двеста милиона људи на свету има болест периферних артерија. У односу на 2000. годину то представља повећање преваленције ове болести за 28,7% у земљама са ниским и средњим и за 13,1% у земљама са високим дохотком. (207,208) Процењује се да у Сједињеним Америчким државама болест периферних артерија има 5,9% становника старијих од 40 година. (209) Болест је ретка код пацијената млађих од 50 година (3%) а учесталост се изразито повећава са старењем - 18,2% код особа старости 70-75 година. Подаци о преваленцији овог обољења код жена и мушкараца су неконзистентни. Већина указује на то да је преваленција ове болести код жена упола мања него код мушкараца и да се изједначава са повећањем година старости. Приближно једна трећина болесника је асимптоматска. (147) Најтежа клиничка манифестација болести је гангрена са последичном ампутацијом екстремитета.

Годишња инциденција ампутација у општој популацији се креће од 3/100 000 у Шпанији и Јапану до 44/100 000 у популацији Индијанаца у Сједињеним Америчким државама. (210,211) Прогноза пацијената након ампутације доњег екстремитета је лоша; скоро објављена студија је показала висок 30-дневни (22%), једногодишњи (44%) и петогодишњи (70%) морталитет. (212) Учесталост атријалне фибрилације код особа које имају болест периферних артерија се креће од 10,0% до 17,9% што је значајно више у односу на општу популацију (2,3%) и корелира са степеном тежине болести

периферних артерија. (17,213,214,215) Разлози за то су бројни заједнички фактори ризика као и чињеница да се преваленција обе болести повећава са старењем. (14) Штавише, постојање болести периферних артерија треба да побуди сумњу на присуство атријалне фибрилације. (216,217,218) Са друге стране, преваленција болести периферних артерија код пацијената са атријалном фибрилацијом се креће од 3% до 17,4%. (219-222) Према подацима Немачког регистра за атријалну фибрилацију (*German Competence NETwork on Atrial Fibrillation*), учесталост обољења периферних артерија се повећава у зависности од типа атријалне фибрилације: 5,2% код пацијената са првом дијагностикованом, 5,3% са пароксизмалном, 6,7% са перзистентном и 8,7% пацијената са перманентном атријалном фибрилацијом. (223)

Болест периферних артерија је значајна због компликација као и 3 до 4 пута већег ризика од кардиоваскуларних догађаја, чак и код асимптоматских особа. (147,224,225) Апроксимативно, током 5 година од постављања дијагнозе овог обољења 1 од 5 пацијената ће доживети нефатални кардиоваскуларни догађај а 15-20% пацијената ће умрети, најчешће од кардиоваскуларних узрока. (206). Код пацијената који имају болест периферних артерија атријална фибрилација је фактор ризика за нежељене догађаје, превасходно мождани удар. Због тога је васкуларна болест (дефинисана као претходни инфаркт миокарда, болест периферних артерија или аортни плак) укључена у скор за процену ризика за мождани удар код пацијената са атријалном фибрилацијом. (1,226) Према подацима великих студија и регистара, атријална фибрилација је фактор ризика за нежељене догађаје у краткорочном и дугорочном праћењу. У студији којом је обухваћено 44518 пацијената са утврђеном атеротромбозом или са више фактора ризика за атеротромбозу, атријална фибрилација је била удружена са два пута већим ризиком од збирних нежељених кардиоваскуларних догађаја (кардиоваскуларна смрт, акутни инфаркт миокарда и мождани удар) током четворогодишњег праћења. (17) У још једној великој, недавно објављеној студији атријална фибрилација је била независни

предиктор интрахоспиталног морталитета као и ампутације, исхемијског
можданог удара и смрти током дугорочног праћења особа са обољењем
периферних артерија. (214) Упркос лошој прогнози, ови пацијенти у значајно
мањем проценту добијају терапију засновану на доказима него пацијенти који
имају коронарну или цереброваскуларну болест. (209, 213,214)

2. Циљеви истраживања

1. Да се утврди учесталост атријалне фибрилације код пацијената са ампутацијом доњег екстремитета због болести периферних артерија.
2. Да се код утврди утицај атријалне фибрилације на дугорочну прогнозу пацијената са ампутацијом доњег екстремитета.
3. Да се процени квалитет живота пацијената са атријалном фибрилацијом и ампутацијом доњег екстремитета због болести периферних артерија.

3. Материјал и методе

У ову клиничку, опсервациону, проспективну студију укључени су консекутивни пацијенти примљени на рехабилитацију након прве трансфеморалне или транстибијалне ампутације доњег екстремитета због болести периферних артерија.

Истраживање је дизајнирано као анализа преживљавања. Примарни исход је био смрт од кардиоваскуларних узрока а секундарни, нежељени кардиоваскуларни догађаји. Смрт од кардиоваскуларних узрока је дефинисана као смрт од акутног инфаркта миокарда, критичне исхемије доњег екстремитета, акутног možданог удара, срчане инсуфицијенције, руптуре анеуризме абдоминалне аорте и напрасна смрт која није другачије означена. За нежељене кардиоваскуларне догађаје су сматрани акутни инфаркт миокарда, контралатерална ампутација доњег екстремитета и možдани удар.

3.1 Субјекти истраживања

У истраживање су укључени консекутивни пацијенти са територије Републике Србије примљени на рехабилитацију у Специјалну болницу за рехабилитацију и ортопедску протетику од 01. јануара 2013. до 31. децембра 2014. године након прве трансфеморалне или транстибијалне ампутације доњег екстремитета због болести периферних артерија. Специјална болница за рехабилитацију и ортопедску протетику је јединствена установа овог типа на територији Републике Србије у коју се упућују пацијенти након ампутације екстремитета.

Пацијенти укључени у истраживање су подељени у две групе:

1. испитивану (студијску) групу су чинили пацијенти са ампутацијом доњег екстремитета због болести периферних артерија који су имали атријалну фибрилацију и

2. контролну групу коју су чинили пацијенти са ампутацијом доњег екстремитета због болести периферних артерија који нису имали атријалну фибрилацију.

Критеријум за искључивање из студије је било праћење мање од годину дана од дана пријема на рехабилитацију. Време до смрти или кардиоваскуларног догађаја је бележено од датума ампутације. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Специјалне болнице за рехабилитацију и ортопедску протетику и Етичког одбора Медицинског факултета Универзитета у Београду.

3.2 Инструменти мерења

У истраживању су коришћени следећи инструменти:

1. структурирани интервју са бележењем информација на посебним листама
2. опсервација - клинички преглед са мерењем крвног притиска, стандардном 12-каналном електрокардиографијом, транстораксном ехокардиографијом и лабораторијским анализама крви;
3. медицинска документација;
4. упитник за процену квалитета живота пацијената са атријалном фибрилацијом AF-QoL 18 и
5. телефонски интервју .

Структурираним интервјуом су добијени подаци о пушењу, симптомима ангине пекторис према препорукама Европског удружења за кардиологију (227); симптомима срчане инсуфицијенције према препорукама Европског удружења за кардиологију (228); симптомима атријалне фибрилације према препорукама Европског удружења за кардиологију (1).

Крвни притисак је мерен живиним сфигмоманометром *Yton*, произвођача *GIMA, Milano, Italy* са интерном градуисаном стакленом скалом 2mm, дијаметра 3,5mm са стандардном манжетном (12cm ширине и 35cm дужине).

За снимање електрокардиографског записа коришћен је 12-канални апарат *CardiofaxС ECG-1150*, произвођач *NIHON KOHDEN, Nishiochiai, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan* са брзином папира 25mm/s и стандардизацијом 10mm=1mV.

Транстораксна ехокардиографија је рађена на апарату *Siemens Sonoline G60S, MCMD01AA*, произвођач *Siemens Medical Solutions USA, Inc. Issaquah*, сондом од 3,5MHz.

Из медицинске документације евидентирани су следећи подаци:

- 1) датум и узрок ампутације;
- 2) шећерна болест (дијагноза E10 или E11 шифрирана по ревизији Међународне класификације болести (МКБ 10));
- 3) артеријска хипертензија (дијагноза I10 шифрирана према МКБ10);
- 4) хиперхолестеролемија (шифра E78.0 и E78.2 према МКБ 10);
- 5) стабилна ангина пекторис (постојање дијагнозе I20 у медицинској документацији према МКБ 10);
- 6) срчана инсуфицијенција (шифра I42 и I25 према МКБ 10);
- 7) атријална фибрилација (шифра I48 према МКБ 10);
- 8) хронична бубрежна болест (постојање дијагнозе хроничне бубрежне болести према МКБ 10 класификацији болести - N18 односно стадијум 1-5 према *СКД* класификацији);
- 9) малигни тумор (постојање дијагнозе малигног тумора у медицинској документацији);
- 10) претходни инфаркт миокарда (постојање дијагнозе акутног инфаркта миокарда са или без елевације *ST* сегмента у медицинској документацији-шифра I21 према МКБ10);
- 11) претходни исхемијски мождани удар (постојање дијагнозе исхемијског можданог удара у медицинској документацији шифрираних према МКБ 10

шифром I 63 и I 64) или транзиторни исхемијски атак дефинисан као епизода неуролошке дисфункције трајања до 60 минута која је последица исхемије мозга или ретине без постојања инфарктних зона на неуроимиџинг методама);

12) претходна ревакуларизација миокарда (перкутана коронарна интервенција или хируршка ревакуларизација) шифра Z95.1, Z95.5, и Z95.9 по МКБ10;

13) претходна ревакуларизација доњих екстремитета (шифра Z95.8 по МКБ10);

14) медикаментна терапија (орални антидијабетици, инсулин/инсулински аналози, бета блокатори, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима, блокатори рецептора за ангиотензин, антиагрегациони лекови (ацетилсалицилна киселина и/или инхибитори P2Y12), нитрати, блокатори калцијумских канала, диуретици, дигоксин, амиодарон, статини и орална антикоагулантна терапија).

Код пацијената који нису имали дијагнозу артеријске хипертензије у медицинској документацији и нису узимали антихипертензивне лекове, хипертензија је дефинисана према препорукама Европског удружења за кардиологију као вредност систолног крвног притиска $\geq 140\text{mmHg}$ и/или дијастолног крвног притиска $\geq 90\text{mmHg}$ у два мерења) (229);

Код пацијената који нису имали дијагнозу хиперхолестеролемије у медицинској документацији и нису узимали статине, хиперхолестеролемија је дефинисана као вредност *LDL* холестерола $\geq 1,8\text{mmol/l}$ према препорукама Европског удружења за кардиологију и Европског удружења за атеросклерозу. (230) Срчана инсуфицијенција је дефинисана према препорукама Европског удружења за кардиологију за дијагностику и лечење акутне и хроничне срчане инсуфицијенције 2012 као постојање типичних симптома и знакова уз абнормалну срчану структуру или функцију и ејекциону фракцију леве коморе $< 50\%$ на трансторахсној ехокардиографији. (228)

Код ових пацијената са атријалном фибрилацијом је сходно препорукама Европског удружења за кардиологију за процену ризика од можданог удара израчунат *CHA2DS2VASc* скор а за процену ризика од крварења *HASBLED* скор. За процену тежине симптома ове аритмије коришћен је скор Европске асоцијације за срчани ритам (*EHRA* скор) према препорукама Европског удружења за кардиологију. (1)

Социодемографски и епидемиолошки подаци су добијени из историје болести Специјалне болнице за рехабилитацију и ортопедску протетику. Биохемијске анализе (гликоза, уреа, креатинин, укупни, *HDL* и *LDL* холестерол, триглицериди, натријум, калијум и гвожђе) су рађене на апарату произвођача *Rayto-RT 1904C* произвођача *Rayto, Nanshan, Shenzhen 518067, P.R. China* реагенсима *Human Diagnostics Worldwide, Germany*.

Апарат *Abbott Cell-Dyn 1700 Analyzer*, произвођача *GMI, 6511 Bunker Lake Blvd. Ramsey, Minnesota, 55303 USA* са реагенсима исте фирме је коришћен за одређивање седиментације, хемоглобина, хематокрита, просечног волумена еритроцита и броја леукоцита, еритроцита и тромбоцита из венске крви. *AF-QoL-18* упитник, специфичан за атријалну фибрилацију, садржи укупно 18 питања из три домена: психолошки - 7 питања, телесни - 8 питања и сексуална активност - 3 питања (прилог 1). (177,229) Свако питање/тврдња се односи на период претходних 30 дана. На свако питање/тврдњу постоји 5 понуђених одговора (Ликертова скала) са одређеним бројем поена: „уопште се не слажем” (5 поена), „не слажем се” (4 поена), „немам мишљење” (3 поена), „слажем се” (2 поена), „потпуно се слажем” (1 поен). Пацијент на питања/тврдње одговара заокруживањем једног од понуђених одговора. Израчунава се скор за сваку скалу и укупни скор. Вредност сваког скорa може бити од 0 (најлошији) до 100 (најбољи). Општа формула за израчунавање скорa упитника *AF-QoL-18* је:

$$P_{100} = \left[\frac{(P_{real} - P_{min})}{(P_{max} - P_{min})} \right] * 100$$

где је:

P_{100} : скор од 0 до 100 поена

P_{real} : опсервирани скор (број поена додељених одговору)

P_{max} : максимални могући скор

P_{min} : минимални могући скор

тако да је:

$$\text{скор психолошке димензије } (P_{psic}) = \left[\frac{(P_{real}-7)}{(35-7)} \right] * 100$$

$$\text{скор димензије физичка способност } (P_{fisica}) = \left[\frac{(P_{real}-8)}{(40-8)} \right] * 100$$

$$\text{скор димензије сексуална активност } (P_{sexual}) = \left[\frac{(P_{real}-3)}{(15-3)} \right] * 100$$

$$\text{општи скор } (P_{global}) = \left[\frac{(P_{real}-18)}{(90-18)} \right] * 100$$

Телефонским интервјуом су добијени подаци о:

- датуму и узроку смрти на основу отпусне листе из здравствене установе или потврде о смрти;
- датуму ампутације друге ноге било ког нивоа;
- датуму исхемијског можданог удара на основу отпусне листе здравствене установе и
- датуму акутног инфаркт миокарда на основу отпусне листе здравствене установе.

3.3 Процедуре истраживања

Подаци из литературе су добијени претраживањем база *PubMed* и *MEDLINE* са кључним речима атријална фибрилација, болест периферних артерија, ампутација доњег екстремитета, квалитет живота и дугорочна

прогноза на енглеском језику. За потребе истраживања дизајнирана је истраживачка база података у којој су анализирани варијабле кодирани алфанумерички. Свим пацијентима је унутар 24 сата од пријема узета крв венепункцијом за одређивање следећих параметара: глукозе, урее, креатинина, укупног, *HDL* и *LDL* холестерола, триглицерида, натријума, калијума, гвожђа, седиментације, хемоглобина, хематокрита, просечног волумена еритроцита и броја леукоцита, еритроцита и тромбоцита.

При првом интернистичком прегледу су узимани анамнестички подаци и подаци из медицинске документације, мерен је крвни присак, рађен стандардни 12-канални електрокардиограм и транстораксни ехокардиографски преглед. Крвни притисак је мерен након 3-5 минута одмора, у седећем положају живиним сфигмоманометром (тип *Yton*, произвођача *GIMA, Milano, Italy*), кафом на нивоу срца, аускултаторном методом водећи се фазом *I* и *V Korotkoff-љевих* тонова за идентификацију систолног и дијастолног крвног притиска. Притисак је мерен на обе руке а бележена је већа вредност крвног притиска. Електрокардиографија је рађена у миру, у лежећем положају на 12-каналном апарату (*CardiofaxC ECG-1150, произвођач NIHON KOHDEN, Nishiochiai, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan*) са брзином папира 25mm/s и стандардизацијом 10mm=1mV. На доњем екстремитету са ампултацијом електрода је постављана на најдисталније могуће место. Транстораксна ехокардиографија је рађена у стандардним пресецима у левом бочном положају на апарату *Siemens Sonoline G60S, MCMD01AA*, произвођача *Siemens Medical Solutions USA, Inc. Issaquah*, сондом од 3,5MHz.

Након завршеног прегледа пацијенти са са ампултацијом доњег екстремитета који су имали атријалну фибрилацију су добили да попуне упитник *AF-QoL-18* уз претходни писмени информисани пристанак. Уколико пацијенти из било ког разлога нису могли да прочитају и попуне упитник омогућена им је помоћ медицинског особља.

3.4 Статистичка анализа

У дизајнираној истраживачкој бази података изабране варијабле су мерене номиналном, ординалном, интервалном и омереном скалом. За анализу нормалности расподеле коришћен је тест по *Kolmogorov-Smirnov*-у. Нумеричке варијабле које се не понашају по нормалној расподели приказане су као медијана и интерквartilни опсег (25. и 75. перцентил). Категоријске варијабле су дате као учесталости и проценти. За поређење средњих вредности непараметарских обележја (медијана) коришћен је *Mann-Whitney U* тест. Подаци су приказани табеларно и графички. *Kaplan-Meier* метод са *log-rank* тестом је коришћен за поређење дистрибуције нежељених догађаја током периода праћења између експерименталне и контролне групе. За идентификацију независних предиктора нежељених догађаја током периода праћења коришћен је *Cox*-ов пропорционални хазардни модел (*backward model*) са интервалом поверења (CI) 95%. У мултиваријантну *Cox*-ову регресиону анализу су ушле варијабле које су у униваријантној *Cox*-овој анализи биле значајне на нивоу $p < 0.10$. Резултати су приказани као *hazard rate ratios (HRR)* са интервалом поверења 95% (95% CI). Сви тестови су рађени двострано, а вредност $p < 0.05$ је сматрана статистички значајном. Накнадно је израчуата статистичка моћ за смрт од кардиоваскуларних узрока и кардиоваскуларне догађаје.

Статистичка обрада података је рађена у програму *IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp, Armonk, New York)*.

4. Резултати

Критеријуме за укључивање у студију је испуњавао 291 пацијент. Девет пацијената је искључено из анализе јер нису били доступни подаци о догађајима од интереса током дугорочног праћења тако да су у коначну анализу укључена 282 пацијента. Ови пацијенти се нису разликовали по старости у односу на пацијенте укључене у анализу ($U=1035,3$; $p=0,35$). Два пацијента од 9 искључених су имала атријалну фибрилацију а један пацијент женског пола. Пацијенти су праћени у просеку 24 месеца (медијана 24,0; IQR 19,0 – 32,0 месеца).

4.1 Социо-демографске и клиничке карактеристике свих пацијената

Просечна старост свих пацијента са ампутацијом доњег екстремитета у овом истраживању је била 68 година (интерквartilни распон 62 до 76 година). Већина пацијената је била мушког пола (75,5%). Две трећине пацијената је живело у градској средини а половина пацијената је имала средњу стручну спрему. Више од две трећине пацијената је имало трансфеморалну ампутацију (71,3%). У табели 1 су дате социо-демографске и клиничке карактеристике свих пацијената са ампутацијом доњег екстремитета.

Код три пацијента (1,1%) узрок ампутације доњег екстремитета је био периферни тромбоемболизам и у сва три случаја код пацијената са атријалном фибрилацијом. Два од ова три пацијента су имала симултани тромбоемболизам артерије доњег и горњег екстремитета током лечења на хирургији; један пацијент је имао тромб у десној преткомори и парадоксни тромбоемболизам кроз патентни форамен овале. Медијана хоспитализације свих пацијената са ампутацијом доњег екстремитета је била 87,5 дана (IQR 84,6-99,7). Код 30,5% пацијената је дошло до прекида хоспитализације, најчешће због инфекције

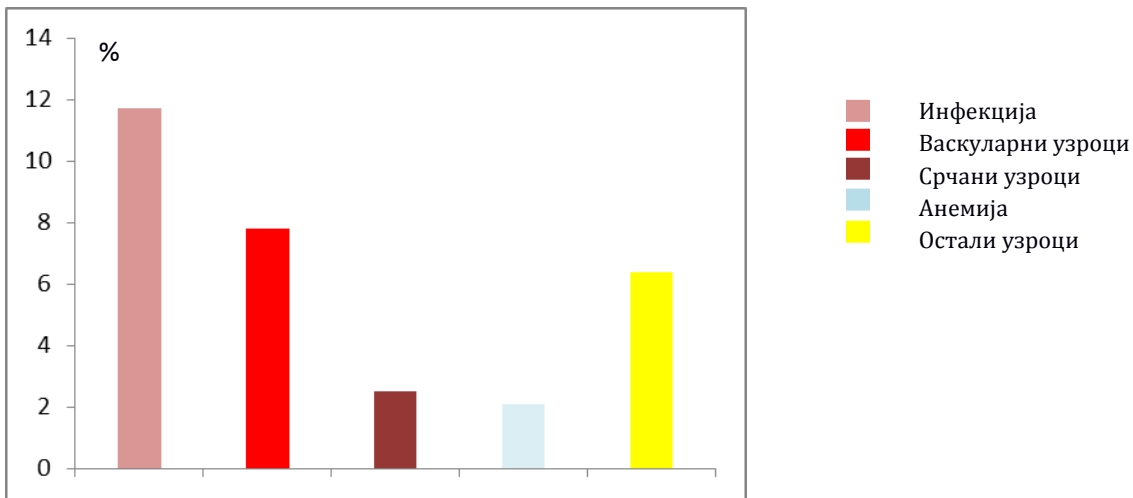
(11,7%). Остали разлози прекида рехабилитације су били васкуларни (7,8%), срчана обољења (2,5%), анемија (2,1%) и остали узроци код 6,4% пацијената (графикон 1).

Табела 1. Социо-демографске и клиничке карактеристике пацијената са ампутацијом доњег екстремитета

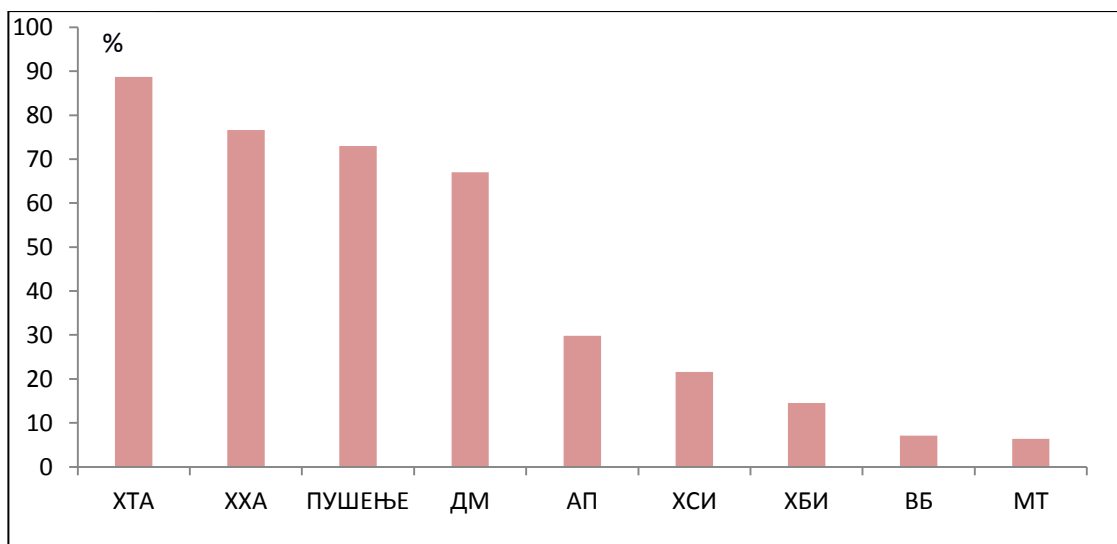
Демографске карактеристике	Број	Процент
Старост, медијана (IQR)	68	62,0;76,0
Мушки пол	213	75,5%
Становање, град	160	67,6%
Ниво образовања		
Без основне школе	6	2,1%
Основна школа	92	32,6%
Средња стручна спрема	144	51,1%
Виша и висока стручна спрема	31	11,4%
Трансфеморална ампутација	201	71,3%
Трајање хоспитализације, медијана, IQR	87,5	84,6-99,7
Прекид хоспитализације	86	30,5%

На графикону 2 су приказане учесталости коморбидитета пацијената са ампутацијом доњег екстремитета. Најчешћи коморбидитет пацијената са ампутацијом доњег екстремитета је била хипертензија (88,7%), затим хиперхолестеролемија (у 76,6% случајева), пушење (73,0%), шећерна болест (67,0%), симптоматска коронарна болест (29,8%), хронична срчана инсуфицијенција (21,6%), атријална фибрилација (16,3%), хронично обољење бубрега (14,5%), валвуларна болест (7,1%) и малигна болест у 6,4% пацијената. Седамнаест пацијената (6,0%) је имало умерену или тешку аортну стенозу, два

пацијента су имала вештачку валвулу (0,7%)(један пацијент митралну и аортну валвулу а један пацијент вештачку митралну валвулу) и један пацијент митралну стенозу (0,4%).



Графикон 1. Разлози прекида хоспитализације пацијената након ампутације доњег екстремитета



Графикон 2. Коморбидитети пацијената са ампутацијом доњег екстремитета

ХТА-хипертензија, ХХА-хиперхолестеролемија, ДМ-дијабетес мелитус, АП-ангина пекторис, ХБИ-хронична бубржна инсуфицијенција, ВБ -валвуларна болест, МТ-малигнитет

У табели 2 су приказане учесталости претходних нежељених кардиоваскуларних догађаја (акутног инфаркта миокарда и исхемијског можданог удара), претходних реваскуларизационих интервенција на срцу и доњим екстремитетима као и интервенција на каротидним артеријама.

Табела 2. Претходни нежељени кардиоваскуларни догађаји и интервенције код пацијената са ампутацијом доњег екстремитета

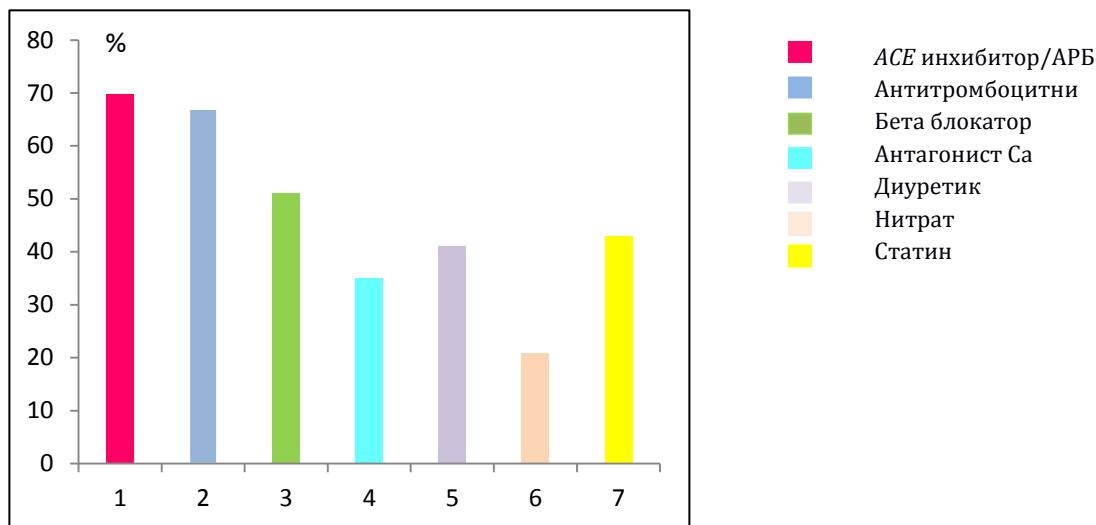
Претходни кардиоваскуларни догађаји	нежељени	Број	Процент
Претходни инфаркт миокарда		41	14,5%
Претходни мождани удар		44	15,6%
Претходне интервенције			
Реваскуларизација миокарда*		30	10,6%
Реваскуларизација екстремитета	доњих	74	26,2%
Интервенције артеријама	на каротидним	24	8,5%

*хируршка реваскуларизација и/или перкутана коронарна интервенција; ¹смрт од кардиоваскуларних узрока (акутног инфаркта миокарда, исхемијског можданог удара, критичне исхемије/ампутације доњег екстремитета, руптуре анеуризме абдоминалне аорте, напрасна смрт која није другачије означена); ²удружени кардиоваскуларни догађаји (акутни инфаркт миокарда, исхемијски мождани удар, контралатерална ампутација доњег екстремитета)

На графикону 3 је приказана медикаментозна терапија свих пацијената са ампутацијом доњег екстремитета. Највећи број пацијената је узимао инхибиторе ангиотензин конвертујућег ензима или блокатор рецептора за ангиотензин (69,9%), антитромбоцитне лекове (67,0%), блокатор бета рецептора (51,1%), статин (42,9%), диуретик (41,1%), блокатор калцијумских канала (35,1%) и нитрат (20,9%).

У табели 3 су дате вредности лабораторијских анализа свих пацијената са ампутацијом доњег екстремитета при пријему. Из техничких разлога (недостатак реагенаса) вредности појединих лабораторијских параметара при пријему су били познати код следећег броја пацијената: уреа (279; 98,9%), креатинин (279; 98,9%), холестерол (281; 99,6%), натријум (264; 93,6%),

калијум (265; 94,0%), калцијум (265; 94,0%), серумско гвожђе (270; 95,7%), седиментација (276;97,9%), број леукоцита (281;99,6%) број еритроцита (281;99,6%), хемоглобин (281;99,6%), хематокрит (281;99,6%), MCV(281;99,6%) и број тромбоцита код 281 пацијента (99,6%).



Графикон 3. Медикаментозна терапија пацијената са ампутацијом доњег екстремитета због болести периферних артерија

ACE-ангиотензин конвертујући ензим; АРБ-блокатор рецептора за ангиотензин; Ca-калцијум

Није било података о узимању лекова из групе инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима код 2 пацијента (0,7%); блокатора бета рецептора код 2 пацијента (0,7%); из групе антиромбоцитних лекова код 2 пацијента (0,7%); из групе антагониста калцијумских рецептора код 2 пацијента (0,7%); диуретика, код 2 пацијента (0,7%); из групе нитрата код 2 пацијента (0,7%) и групе статина, код 2 пацијента (0,7%).

Табела 3. Вредности лабораторијских параметара свих пацијената са ампутацијом доњег екстремитета

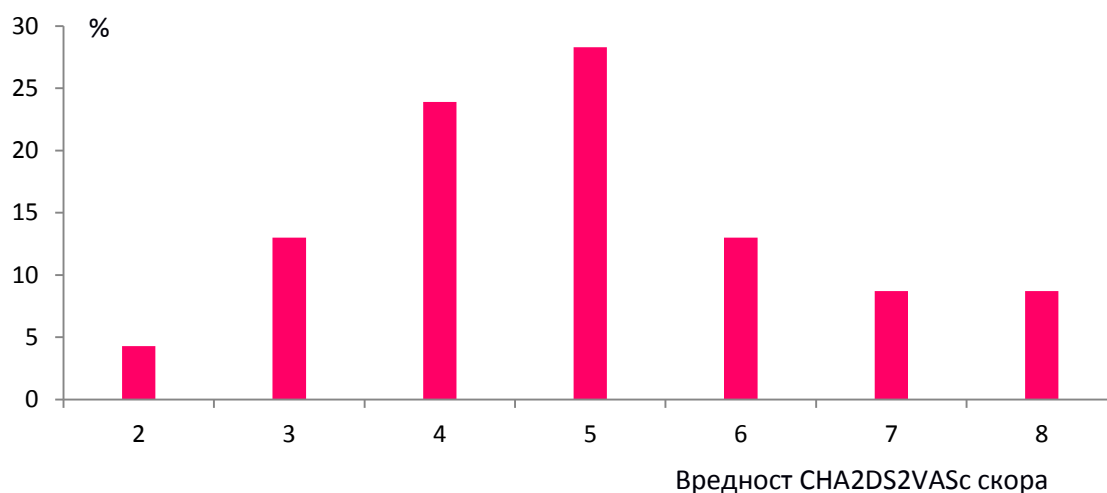
	Медијана	Интерквартилни опсег	Јединица мере	Број пацијената
Гликоза	6,2	5,3-8,1	mmol/l	282
Уреа	6,6	5,1-8,5	mmol	279
Креатинин	71,0	64,0-87,0	μmol/l	279
Холестерол	4,2	3,3-5,1	mmol/l	281
HDL холестерол	1,2	1,0-1,3	mmol/l	281
LDL холестерол	2,4	1,6-3,0	mmol/l	278
Триглицериди	1,3	0,8-2,0	mmol/l	282
Укупни протеини	65,0	61,0-70,0	g/l	282
Натријум	138,5	135,3-142,3	mmol/l	264
Калијум	4,4	4,1-4,7	mmol/l	265
Калцијум	1,1	1,1-1,2	mmol/l	265
Гвожђе	9,1	6,3-12,6	μmol/l	270
Седиментација	28,5	14,0-49,8	mm/h	276
Леукоцити	7,6	6,3-8,9	10 ⁹ /l	281
Еритроцити	4,2	3,7-4,6	10 ¹² /l	281
Хемоглобин	111,0	98,0-125,0	g/l	281
Хематокрит	36,1	32,4-39,7	%	281
MCV	86,1	83,0-89,7	fl	281
Тромбоцити	258,0	204,0-325,5	10 ⁹ /l	281

4.2 Карактеристике пацијената са атријалном фибрилацијом

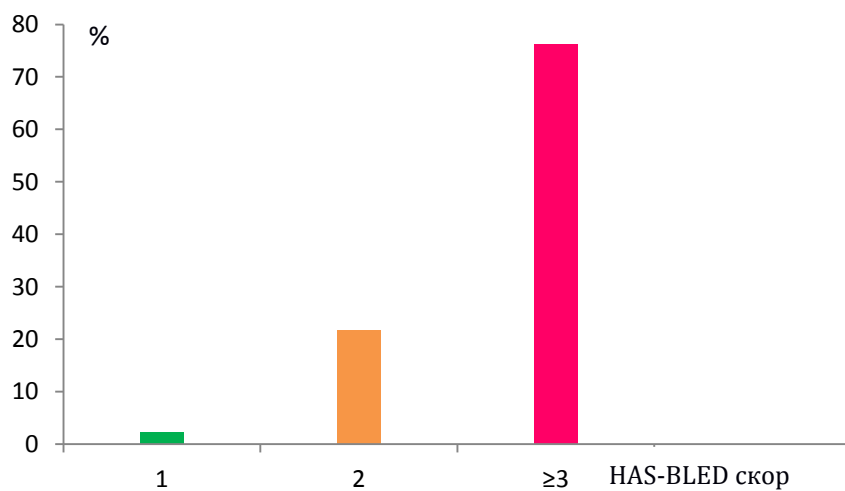
Просечна старост пацијената са атријалном фибрилацијом је била 74,0 године (IQR 67,0 – 80,0 година). Више од две трећине пацијената са атријалном фибрилацијом је било мушког пола (71,7%). Сви пацијенти са атријалном фибрилацијом су имали висок ризик од можданог удара (*CHA2DS2VASc* скор ≥ 2) (графикон 4). Више од две трећине, 76,1% пацијената са атријалном фибрилацијом је имало *HAS-BLED* скор ≥ 3 (графикон 5). Само четири пацијента са атријалном фибрилацијом су била млађа од 65 година. У синусном ритму је било 13 (28,3%) пацијената са атријалном фибрилацијом који су конвертовани медикаментима (12 пацијената, 26,1%) и електроконверзијом (један пацијент, 2,2%); радиофреквентну аблацију није имао ни један пацијент. Три пацијента (6,5%) су имала валвуларну атријалну фибрилацију.

Оралну антикоагулантну терапију је добијало 25 (54,3%) пацијената са атријалном фибрилацијом (10 (21,7%) пацијената је добијало само оралну антикоагулантну терапију и 15 пацијената (32,6%) оралну антикоагулантну и антитромбоцитну терапију) а 21 пацијент (45,7%) је добијао само антитромбоцитну терапију. Више од три четвртине пацијената (82,6%) је према симптоматологији класификовано у *EHRA* класу 1, седам пацијената (15,2%) у *EHRA* класу 2 и један пацијент (2,2%) у *EHRA* класу 3.

Графикон 4. Вредности *CHA2DS2VASc* скорa код пацијената са атријалном фибрилацијом



Графикон 5. Вредности *HAS-BLED* скорa код пацијента са атријалном фибрилацијом



Од 46 пацијената са атријалном фибрилацијом, 42 пацијента (91,3%) је попунило упитник о квалитету живота AF-Qol-18. Седам пацијената (9,5%) није одговорило на питања из димензије сексуална активност упитника AF-Qol-18.

У табели 4 су приказани скорови димензија и укупни скор упитника AF-Qol-18.

Табела 4. Скорови димензија и укупни скор упитника AF-Qol-18

Димензија скара*	Медијана	Интерквартилни опсег
Психолошка	64,3	46,4 – 69,6
Физичка способност	50,0	26,6 – 60,9
Сексуална активност	50,0	37,5 – 75,0
Укупни скор	55,6	34,7 – 67,4

*број пацијената: психолошка димензија-42(91,3%); димензија физичка способност-42(91,3%); димензија сексуална активност-33(71,7%); укупни скор-33(71,7%)

У табели 5 су приказане вредности скара упитника AF-Qol-18 по димензијама у односу на пол.

Табела 5. Вредност укупног скара и скара по димензијама упитника AF-Qol-18 према полу

Димензија	Мушки пол N=26(78,8%)	Женски пол N=7(21,2%)	U	p
Психолошка	64,3 (46,4 – 75,0)	50,0 (46,4 – 53,6)	141,5	0,281
Физичка активност	51,6 (34,4 – 68,0)	21,8 (15,6 – 46,9)	70,0	0,00
Сексуална активност	70,8 (41,7 – 75,0)	50,0 (25,0 – 50,0)	44,0	0,04
Укупни скор	59,7 (40,6 – 68,8)	36,1 (29,2 – 50,0)	40,0	0,03

*број пацијената: психолошка димензија-42(91,3%); димензија физичка способност-42(91,3%); димензија сексуална активност-33(71,7%); укупни скор-33(71,7%)

Из табеле 5 се види да су пацијенти мушког пола са атријалном фибрилацијом имали значајно већи скор у димензијама физичка активност, сексуална активност као и укупни скор у односу на особе женског пола у овом истраживању.

У табели 6 су дате вредности AF-Qol-18 скорa пацијената са атријалном фибрилацијом у односу на пацијенте код којих је медикаментно или електроконверзијом успостављен синусни ритам.

Показано је да нема значајне разлике у вредностима скорa AF-Qol-18 по димензијама као и укупном скору пацијената са атријалном фибрилацијом и оних код којих је успостављена контрола ритма било медикаментозно било електроконверзијом.

Табела 6. Вредности скорa по димензијама и укупног скорa упитника AF-Qol-18 у односу на ритам

Димензија*	Синусни ритам - N=33(71,7%)	Синусни ритам + N=13(28,3%)	U	p
Психолошка	64,3 (46,4 – 70,5)	57,1 (50,0 – 69,6)	159,0	0,98
Физичка активност	50,0 (17,2 – 61,7)	34,4 (32,8 – 60,9)	154,0	0,86
Сексуална активност	50,0 (27,1 – 75,0)	50,0 (45,8 – 75,0)	91,0	0,48
Укупни скор	55,6 (33,0 – 67,4)	52,8 (37,5 – 67,4)	106,0	0,94

*број пацијената: психолошка димензија-42(91,3%); димензија физичка способност-42(91,3%); димензија сексуална активност-33(71,7%); укупни скор-33(71,7%)

4.3 Разлике клиничких карактеристика пацијената са и без атријалне фибрилације

У табели 7 су приказане разлике клиничких карактеристика пацијената у односу на присуство атријалне фибрилације.

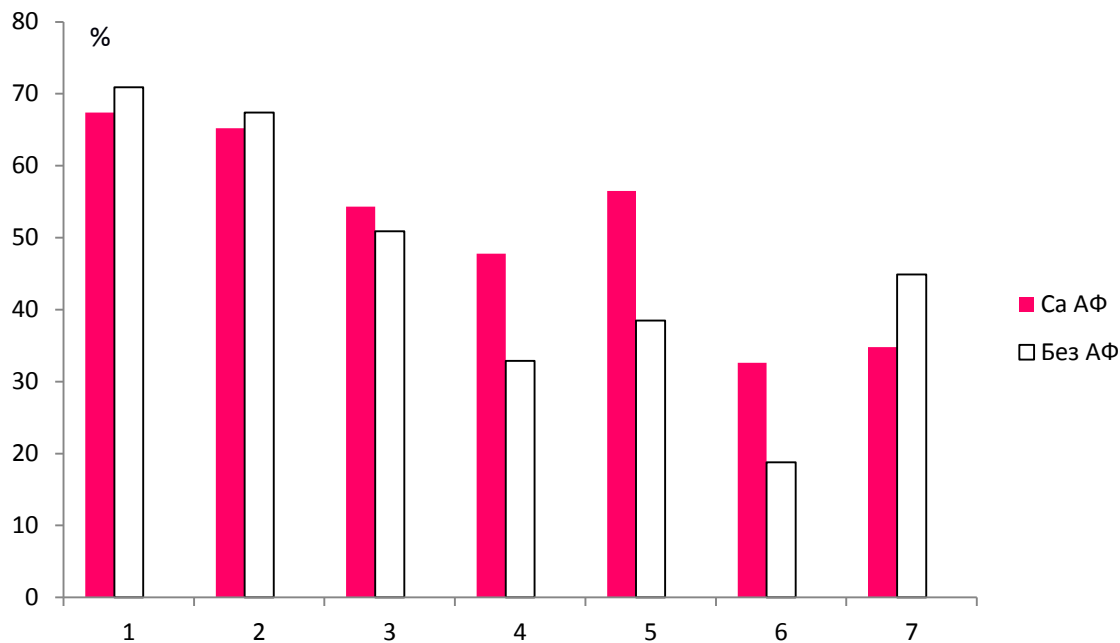
Табела 7. Клиничке карактеристике пацијената са и без атријалне фибрилације

	СА АФ N=46 (16,3%)	БЕЗ АФ N=236 (83,7%)	ТЕСТ	р
Старост, медијана (IQR)	74,0 (67,0–80,0)	67,0(61,0–75,8)	U=3466,5	0,00
Женски пол	13 (28,3)	56 (23,7)	$\chi^2=0,43,df=1$	0,51
Трансфеморална ампулација	38 (82,6)	163 (69,1)	$\chi^2=3,44,df=1$	0,06
CHA ₂ DS ₂ VASc скор, медијана (IQR)	5 (4-6)	4 (3-5)	U=4049,5	0,01
HAS-BLED скор, медијана (IQR)	3 (2,75-4)	3 (2-3)	U=3696,0	0,00
Болничко лечење, медијана (IQR)	50,5 (20,8-119,0)	99,0(32,3-144,8)	U=4434,0	0,07
Прекид рехабилитације	19 (41,3%)	67 (28,4%)	$\chi^2=3,03,df=1$	0,08
Фактори ризика за кардиоваскуларне болести				
Пушење	26 (56,5)	180 (76,3)	$\chi^2=7,63,df=1$	0,01
Дијабетес мелитус	19 (41,3)	170 (72,0)	$\chi^2=16,45,df=1$	0,00
Хипертензија	43 (93,5)	207 (87,7)	$\chi^2=1,27,df=1$	0,26
Хиперхолестеролемија	32 (69,6)	184 (78,0)	$\chi^2=1,52,df=1$	0,22
Коморбидитети				
Коронарна болест	19 (41,3)	65 (27,5)	$\chi^2=3,49,df=1$	0,06
Хронична срчана слабост	18 (39,1)	43 (18,2)	$\chi^2=9,93,df=1$	0,00
Хронична болест бубрега	9 (19,6)	32 (13,6)	$\chi^2=1,12,df=1$	0,29
Валвуларна болест срца	8 (17,4)	12 (5,1)	$\chi^2=8,85, df=1$	0,00
Претходни кардиоваскуларни догађаји				
Исхемијски мождани удар	13 (28,3)	31 (13,1)	$\chi^2=6,69, df=1$	0,01
Акутни инфаркт миокарда	7 (15,2)	34 (14,4)	$\chi^2=0,02, df=1$	0,89
Претходне интервенције				
Реваскуларизација миокарда*	6 (13,0)	24 (10,2)	$\chi^2=0,33, df=1$	0,56
Реваскуларизација ДЕ	12 (6,1)	62 (26,3)	$\chi^2=0,01, df=1$	0,98
Интервенција на КА	4 (8,7%)	20 (8,5%)	$\chi^2=0,00, df=1$	0,96

АФ-атријална фибрилација; *-хирушка ревакуларизација или перкутана коронарна интервенција; ДЕ-доњи екстремитети; КА-каротидне артерије.

Није било статистички значајне разлике у погледу претходне реваскуларизације миокарда и доњих екстремитета као и интервенција на каротидним артеријама између пацијената са и без атријалне фибрилације (табела 7). Пацијенти са ампутацијом доњег екстремитета и атријалном фибрилацијом у терапији су значајно чешће имали диуретик (56,5% vs 38,5%, $p=0,02$) и нитрат (32,6% vs 18,8%, $p=0,04$) у односу на пацијенте без атријалне фибрилације (графикон 6). Није постојала статистички значајна разлика за инхибитор ангиотензин конвертујућег ензима/блокатор рецептора за ангиотензин, антиромбоцитне лекове, блокатор бета рецептора, блокатор калцијумских канала и статин између пацијената са и без атријалне фибрилације у овом истраживању.

Графикон 6. Медикаментозна терапија пацијената са ампутацијом доњег екстремитета са и без атријалне фибрилације



1.АСЕ инхибитор:67,4% vs 70,9%; $\chi^2=0,23,df=1,p=0,63$; **2.Антиромбоцитни:** 65,2% vs 67,4%, $\chi^2=0,08,df=1,p=0,78$; **3.Бета блокатор:** 54,3% vs 50,9%, $\chi^2=0,19,df=1,p=0,67$; **4.Блокатор калцијумских канала:**47,8% vs 32,9%, $\chi^2=3,74,df=1,p=0,05$; **5.Диуретик:**56,5% vs 38,5%, $\chi^2=5,17,df=1,p=0,02$; **6.Нитрат** 32,6% vs 18,8%, $\chi^2=4,41,df=1, p=0,04$; **7.Статин** 34,8% vs 44,9%, $\chi^2=1,60,df=1, p=0,21$.

Пацијенти са атријалном фибрилацијом су при пријему имали статистички значајно ниже вредности гликозе у крви (5,86 vs 6,25, $p=0,04$),

триглицерида (1,1 vs 1,4, p=0,03) и седиментације (21,0 vs 28,0, p=0,04) у односу на пацијенте без атријалне фибрилације. У табели 8 су приказане вредности лабораторијских параметара пацијената са ампутацијом доњег екстремитета у групи пацијента са и без атријалне фибрилације при пријему.

Табела 8. Лабораторијски параметри пацијената са ампутацијом доњег екстремитета при пријему у односу на присуство атријалне фибрилације

	Са АФ n=46(16,3%)	Без АФ n=236(83,7%)	U	p
Гликоза	5,86 (5,1-6,7)	6,25 (5,3-8,1)	4429,5	0,04
Уреа	6,6 (5,8-8,7)	6,5 (5,0-8,3)	4891,5	0,35
Креатинин	71,0 (66,0-88,0)	70,0 (62,0-83,0)	4902,5	0,36
Холестерол	4,1 (3,3-4,7)	4,2 (3,4-5,2)	4771,0	0,21
HDL холестерол	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,0-1,3)	4824,5	0,33
LDL холестерол	2,2 (1,7-2,9)	2,4 (1,6-3,2)	4807,5	0,38
Триглицериди	1,1 (0,7-1,9)	1,4 (0,8-2,0)	4324,0	0,03
Укупни протеини	64,0 (60,5-68,0)	65,0 (61,0-70,0)	5359,5	0,89
Натријум	138,3 (135,1-141,0)	138,7 (135,3-142,5)	4598,5	0,48
Калијум	4,35 (4,0-4,7)	4,5 (4,1-4,8)	4847,5	0,94
Калцијум	1,1 (1,1-1,2)	1,1 (1,1-1,2)	5001,0	0,94
Гвожђе	9,1 (6,1-12,0)	9,1 (5,2-9,1)	4859,5	0,67
Седиментација	21,0 (6,5-47,0)	28,0 (15,5-50,0)	4126,5	0,04
Леукоцити	7,5 (5,8-8,9)	7,6 (6,4-8,9)	5039,0	0,47
Еритроцити	4,3 (3,8-4,5)	4,2 (3,8-4,6)	5241,0	0,75
Хемоглобин	109,0 (96,0-125,0)	111,0 (98,0-125,0)	5128,5	0,58
Хематокрит	36,7 (33,1-39,4)	36,0 (32,2-40,2)	5367,0	0,94
MCV	87,0 (80,7-90,7)	86,0 (83,5-89,4)	4799,5	0,33
Тромбоцити	253,0 (181,0-331,0)	257,0 (201,5-321,0)	5201,5	0,69

АФ-атријална фибрилација; MCV-mean corpuscular volume (средњи волумен еритроцита).

4.4 Исход пацијената током дугорочног праћења

Током периода праћења (медијана 24,0; IQR 19,00-32,00 месеца), укупни морталитет пацијената са ампутацијом доњег екстремитета је био 22,7% (64 пацијента) а најчешћи узрок смрти је био кардиоваскуларни (дефинисан као фатални инфаркт миокарда, фатални исхемијски мождани удар, фатална критична исхемија контралатералног доњег екстремитета, срчана инсуфицијенција, руптура анеуризме абдоминалне аорте и напрасна смрт која није другачије означена) у 85,9% случајева, затим малигнитет у 6,3% случајева (4 пацијента), инфекција у 4,7% случајева (3 пацијента) и дијабетична кетоацидоза у 3,1% случајева (2 пацијента).

Нежељене кардиоваскуларне догађаје током дугорочног праћења је имало 67 пацијената (23,8%): 1) ампутацију доњег екстремитета: 27 (9,6%) пацијената; 2) акутни инфаркт миокарда: 25 (8,9%) пацијената и 3) исхемијски мождани удар: 18 (6,4%) пацијената. У табели 9 су дати нежељени догађаји у групи пацијената са и групи пацијената без атријалне фибрилације.

Табела 9. Учесталост нежељених догађаја током дугорочног праћења код пацијената са и без атријалне фибрилације

Нежељени догађаји током праћења	Са АФ N =46 (16,3%)	Без АФ N =236 (83,7%)	χ^2 , df	p
Смрт од кардиоваскуларних узрока ¹	13 (28,3)	42 (17,8)	2,69; 1	0,10
Кардиоваскуларни догађаји ²	15 (32,6)	52 (22,0)	2,38; 1	0,12

АФ-атријална фибрилација; ¹удружени кардиоваскуларни узроци смрти (акутног инфаркта миокарда, исхемијског можданог удара, критичне исхемије/ампутације доњег екстремитета, руптуре анеуризме абдоминалне аорте, напрасна смрт која није другачије означена); ²удружени кардиоваскуларни догађаји (акутни инфаркт миокарда, исхемијски мождани удар, контралатерална ампутација доњег екстремитета).

Није постојала статистички значајна разлика у односу на кардиоваскуларни морталитет и учесталост нежељених кардиоваскуларних догађаја између пацијената са и без атријалне фибрилације у овом истраживању (табела 9).

Сох регресиона анализа је показала да су пацијенти са атријалном фибрилацијом имали скоро два пута већи ризик од нежељених кардиоваскуларних догађаја током дугорочног праћења у односу на пацијенте без атријалне фибрилације (табела 10). Пацијенти са атријалном фибрилацијом у овом истраживању су имали 1,8 пута већи ризик од кардиоваскуларног морталитета али то није било статистички значајно (табела 10).

Табела 10. Сох регресиона анализа утицаја атријалне фибрилације на нежељене догађаје током дугорочног праћења

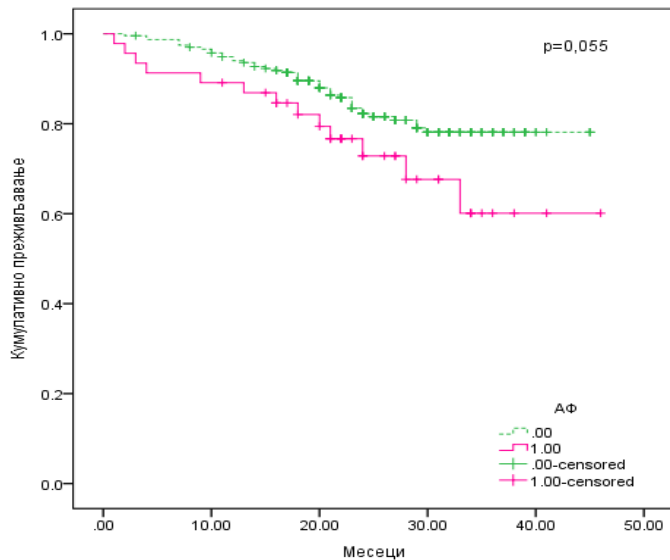
	Са АФ N=46 (16,3%)	Без АФ N=236 (83,7%)	HRR (95% CI)	р
Смрт од кардиоваскуларних узрока ¹	13 (28,3)	42 (17,8)	1,8 (1,0-3,4)	0,06
Кардиоваскуларни догађаји ²	15 (32,6)	52 (22,0)	1,9 (1,0-3,3)	0,03

АФ-атријална фибрилација; HRR-hazard rate ratio; ¹удружени кардиоваскуларни узроци смрти (акутни инфаркт миокарда, акутни мождани удар, ампутација доњег екстремитета, напрасна смрт, руптура анеуризме абдоминалне аорте); ²удружени кардиоваскуларни догађаји (акутни срчани удар, акутни мождани удар, ампутација доњег екстремитета); болдована р вредност-статистички значајна (<0,05).

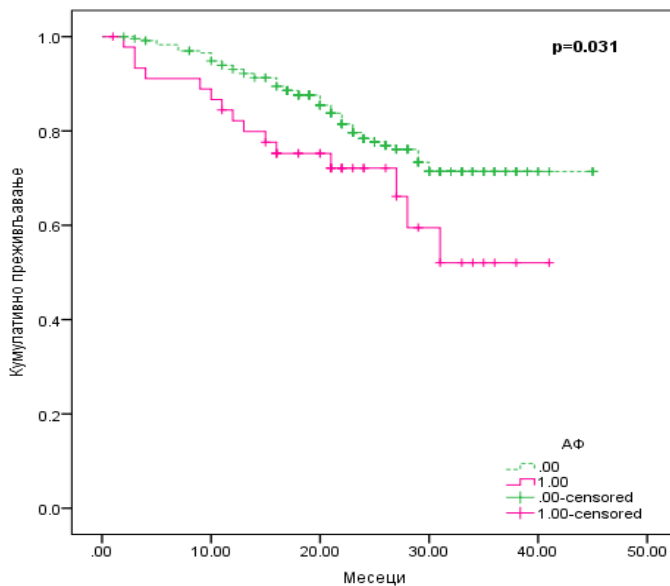
Kaplan-Meier-ов метод користећи *Log-Rank* тест је показао статистички значајну разлику преживљавања пацијената са и без атријалне фибрилације у односу на нежељене кардиоваскуларне догађаје (p=0,031) али не и за кардиоваскуларни морталитет мада је постојао тренд ка статистичкој значајности (p=0,055) (графикон 7А и 7Б).

Графикон 7. Kaplan-Meier-ове криве преживљавања пацијената са ампутацијом доњег екстремитета у односу на присуство атријалне фибрилације

А) Кардиоваскуларни морталитет



Б) Нежељени кардиоваскуларни догађаји



АФ-атријална фибрилација; **болдована** р вредност-статистички значајна

У табели 11 је приказана *Cox* униваријантна регресиона анализа независних предиктора кардиоваскуларног морталитета.

Табела 11. Униваријантна *Cox* регресиона анализа предиктора кардиоваскуларног морталитета у дугорочном праћењу

Смрт од кардиоваскуларних узрока			
	HRR	95% CI	p
Атријална фибрилација	1,8	1,0 – 3,4	0,06
Старост	1,1	1,0 – 1,1	0,00
Женски пол	1,3	0,7 – 2,2	0,45
Дијабетес мелитус	0,8	0,4 – 1,3	0,33
Хипертензија	1,3	0,5 – 3,2	0,61
Хиперхолестеролемија	0,8	0,4 – 1,5	0,44
Пушење	1,0	0,5 – 1,8	0,91
Коронарна болест	1,8	1,0 – 3,1	0,03
Хронична срчана слабост	1,8	1,0 – 3,2	0,04
Хронична болест бубрега	0,9	0,4 – 1,9	0,70
Валвуларна болест	1,4	0,9 – 2,1	0,11

Униваријантном *Cox* регресионом анализом су идентификовани атријална фибрилација ($p=0,06$), старост ($p=0,00$), коронарна болест ($p=0,03$) и хронична срчана инсуфицијенција ($p=0,04$) као независни предиктори кардиоваскуларног морталитета у дугорочном праћењу пацијената са ампутацијом доњег екстремитета.

Табела 12. Мултиваријантна *Cox* регресиона анализа предиктора кардиоваскуларног морталитета у дугорочном праћењу

Смрт од кардиоваскуларних узрока			
	HRR	95% CI	p
Атријална фибрилација	1,4	0,7 – 2,6	0,35
Старост	1,0	1,0 – 1,1	0,01
Коронарна болест	1,4	0,8 – 2,5	0,28
Хронична срчана слабост	1,3	0,7 – 2,5	0,36

У мултиваријантној *Cox* регресионој анализи независни предиктор кардиоваскуларног морталитета је била једино старост ($p=0,01$) (табела 12).

У униваријантној *Cox* регресионој анализи као предиктори нежељених кардиоваскуларних догађаја идентификовани су атријална фибрилација, ($p=0,03$), дијабетес мелитус ($p=0,07$) и хиперхолестеролемија ($p=0,09$) (табела 13).

Мултиваријантна *Cox* регресиона анализа је показала да су независни предиктори нежељених кардиоваскуларних догађаја у дугорочном праћењу били атријална фибрилација ($p=0,01$) и дијабетес мелитус ($p=0,02$) (табела 14).

Табела 13. Униваријантна *Cox* регресиона нализа предиктора нежељених кардиоваскуларних догађаја у дугорочном праћењу

Нежељени кардиоваскуларни догађаји			
	HRR	95% CI	p
Атријална фибрилација	1,9	1,1 – 3,3	0,03
Старост	1,0	0,9 – 1,0	0,68
Женски пол	0,9	0,5 – 1,6	0,81
Дијабетес мелитус	1,7	1,0 – 3,1	0,07
Хипертензија	1,4	0,6 – 3,1	0,49
Хиперхолестеролемија	0,6	0,4 – 1,1	0,09
Пушење	1,3	0,7 – 2,2	0,45
Коронарна болест	1,5	0,9 – 2,5	0,11
Хронична срчана слабост	1,5	0,9 – 2,6	0,14
Хронична болест бубрега	0,7	0,3 – 1,5	0,32
Валвуларна болест	1,1	0,7 – 1,7	0,76

Табела 14. Мултиваријантна *Cox* регресиона анализа предиктора нежељених кардиоваскуларних догађаја у дугорочном праћењу

Нежељени кардиоваскуларни догађаји			
	HRR	95% CI	p
Атријална фибрилација	2,3	1,3 – 4,2	0,01
Дијабетес мелитус	2,1	1,1 – 3,9	0,02
Хиперхолестеролемија	0,6	0,4 – 1,1	0,08

Накнадно је израчуната статистичка моћ која за смрт од кардиоваскуларних узрока износи 0,1192 а за нежељене кардиоваскуларне догађаје 0,7125. Претпоставке су биле следеће: $n=282$; $\alpha=0,05$; однос величина две групе је 0,104 за кардиоваскуларни морталитет а 0,163 за кардиоваскуларне догађаје; укупна вероватноћа за кардиоваскуларни морталитет је 0,195 а за кардиоваскуларне догађаје 0,2375; у мултиваријантној *COX* регресионој анализи *HRR* за кардиоваскуларни морталитет је био 1,4 а *HRR* за кардиоваскуларне догађаје 2,3.

5. Дискусија

Подаци ове студије показују да је атријална фибрилација код пацијената са ампутацијом доњег екстремитета због болести периферних артерија честа и удружена са 2,3 пута већим ризиком од кардиоваскуларних догађаја у дугорочном праћењу. Такође, ови високо ризични пацијенти често не добијају терапију према препорукама за болест периферних артерија и атријалну фибрилацију.

Болест периферних артерија се налази на трећем месту водећих узрока васкуларног морбидитета узрокованог атеросклерозом, после коронарне болести и можданог удара. (206,207) Преваленца овог обољења се повећава са годинама живота; веома је ретка код особа млађих од 40 година а има је једна од десет особа старости 70 година и једна од шест особа старијих од 80 година. Упркос иницијативама за побољшање дијагностике и лечења број људи који имају ову болест наставља да расте. (147,206) Сматра да болест периферних артерија има преко 200 милиона људи широм света што представља повећање преваленце за 28,7% у земљама са ниским и средњим приходом и за 13,1% у земљама са високим приходом током десетогодишњег периода. (207,208) Главни узрок повећања преваленце болести периферних артерија у земљама са високим приходом је дуже трајање животног века. (206) Код свих пацијената са обољењем периферних артерија, без обзира на постојање симптома, постоји висок ризик од морталитета превасходно због кардиоваскуларних и цереброваскуларних компликација. (205) Болест периферних артерија је узрок више од половине ампутација доњег екстремитета. Морталитет, краткорочни и дугорочни, након ампутације доњег екстремитета је висок (7% до 22% унутар 30 дана од ампутације, једногодишњи 10%-52% а петогодишњи 77%) и већи од морталитета од неких карцинома. (211,212,233-236) Учесталост атријалне фибрилације код особа које имају болест периферних артерија се креће од

10,0% до 17,9% што је значајно више у односу на општу популацију (~2%) и корелира са степеном тежине болести периферних артерија. (17,213,214,215) Разлози за то су бројни заједнички фактори ризика као и чињеница да се преваленца обе болести повећава са старењем. (14, 237) Атријална фибрилација је удружена са повећаним ризиком од тромбоемболизма. Систематска анализа је показала да је најчешћи тромбоемболијски узрок смрти код пацијената са атријалном фибрилацијом мождани удар (~ 80%) а у око 20% случајева емболизам периферних артерија. (133) У недавно објављеној мета-анализи четири рандомизоване студије (37973 пацијента са невалвуларном атријалном фибрилацијом) клинички јасан екстракранијални тромбоемболизам је имало 219 пацијената што представља инциденцу од 0,24/100 пацијент година. Системски екстракранијални тромбоемболијски догађаји су чинили 11,5% свих клинички јасних тромбоемболијских догађаја а најчешће су биле захваћене артерије доњих екстремитета (58%), затим висцералних органа и мезентеријума (31%) а најређе артерије горњих екстремитета (10%). Ови пацијенти су у 60% случајева лечени ендоваскуларним или хируршким интервенцијама а у 5% случајева је била неопходна ампутација екстремитета. (145) Података о тромбоемболизму периферних артерија код пацијената са атријалном фибрилацијом има веома мало и у тим студијама атријална фибрилација је посматрана као један од узрока артеријске оклузије. Ипак, атријална фибрилација је постојала код 55% до 95% пацијената оперисаних због емболизма периферних артерија. (238) У овом истраживању тромбоемболизам артерија доњих екстремитета је био узрок ампутације код три пацијента (1,1%) и у сва три случаја пацијенти су имали атријалну фибрилацију што чини 6,5% узрока ампутације у групи пацијената са атријалном фибрилацијом. Два од ова три пацијента су имала симултани тромбоемболизам артерије доњег и горњег екстремитета током лечења на хирургији; један пацијент је имао тромб у десној преткомори и парадоксни тромбоемболизам кроз патентни форамен овале.

Пацијенти са ампутацијом доњег екстремитета у овом истраживању су били млађи (просечна старост 68,0 година) у односу на пацијенте са ампутацијом доњег екстремитета у студијама *Fortington*-а и сарадника (74,1 година), *Remes*-а и сарадника (76,6 година), *Dillingham*-а и *Pezzin*-а (74,6 година) и *Johannesson*-а и сарадника (77,0 година). (212,236,239,240) У наведеним студијама, као и у овом истраживању, већина пацијената је имала дијабетес мелитус и ови пацијенти су били млађи у односу на пацијенте без дијабетес мелитуса што указује да се код наших пацијената компликације болести тј. гангрена јављају раније због лошије гликорегулације.

Учесталост атријалне фибрилације у овом истраживању је 16,3%. Ово је у корелацији са налазима других студија где се учесталост атријалне фибрилације код пацијената обољењем периферних артерија кретала од 10% до 17,9% и такође корелира са степеном тежине болести периферних артерија. (17,213,214,215)

У већини студија које су обухватиле пацијенте који имају болест периферних артерија, пацијенти са атријалном фибрилацијом су били старији и чешће су имали дијабетес мелитус у односу на пацијенте без атријалне фибрилације. (17,213,215) У великој студији *Goto* и сарадника (7716 пацијената са обољењем периферних артерија) није постојала значајна разлика у погледу дијабетес мелитуса између пацијената са и без атријалне фибрилације. (14) У овом истраживању, за разлику од других студија, пацијенти са атријалном фибрилацијом су ређе имали шећерну болест у односу на пацијенте без атријалне фибрилације (41,3% vs 72,0%, $p=0,00$) што се вероватно може објаснити тиме да се због лошије гликорегулације компликације код наших пацијената јављају раније у односу на пацијенте у развијеним земаљама.

Пацијенти са атријалном фибрилацијом у овом истраживању су значајно ређе били пушачи у односу на пацијенте који нису имали атријалну фибрилацију. Ово је у складу са студијом *Wasmer*-а и сарадника (41882 пацијената са обољењем артерија доњих екстремитета), студијом *Winkel*-а и

сарадника (3753 пацијената са симптоматским обољењем периферних артерија) као и великом студијом која је обухватила пацијенте са атеротромбозом. (17,213,214) Будући да су пацијенти са атријалном фибрилацијом били старији, мања учесталост пушача у овој групи пацијената са обољењем артерија доњих екстремитета се вероватно делом може објаснити дужим животним веком непушача.

Премда су код пацијената са атријалном фибрилацијом, у односу на пацијенте који нису имали атријалну фибрилацију у овом истраживању, чешће били присутни други фактори ризика (хипертензија и хиперлипидемија) разлика није била статистички значајна. За разлику од овог истраживања, у студији *Wasmer*-а и сарадника фактори ризика за кардиоваскуларне болести су чешће били присутни код пацијената са атријалном фибрилацијом. (17) Узрок томе је вероватно већа хомогеност пацијената у овом истраживању тј. сви пацијенти у овом истраживању су имали критичну исхемију за разлику од студије *Wasmer*-а и сарадника која је обухватила пацијенте са свим стадијума болести периферних артерија по *Rutherford*-у. (17) Одсуство разлике учесталости хиперхолестеролемије између пацијената са и без атријалне фибрилације у овом истраживању је у складу са резултатима студије *Winkel*-а и сарадника у коју су укључени пацијенти са симптоматском атеротромбозом али су за разлику од овог истраживања пацијенти са атријалном фибрилацијом у студији *Winkel*-а и сарадника чешће имали хипертензију. (213) Слично резултатима *Winkel*-а и сарадника пацијенти са атријалном фибрилацијом у овом истраживању су чешће имали хроничну срчану инсуфицијенцију и аортну стенозу у односу на пацијенте без атријалне фибрилације. (213) У овом истраживању пацијенти са атријалном фибрилацијом су значајно чешће имали мождани удар пре ампутације док се учесталост претходног инфаркта миокарда у ове две групе пацијената није значајно разликовала. У студији *Winkel*-а и сарадника није постојала статистички значајна разлика у погледу претходног можданог удара и инфаркта миокарда код пацијената са

атријалном фибрилацијом што се вероватно може објаснити чињеницом да су укључени пацијенти старости 45 и више година са једним или више фактора ризика за атеротромбозу или симптоматским обољењем периферних артерија па је и број пацијената са атријалном фибрилацијом био мањи. Као и у студији *Winkel*-а и сарадника, ни у овом истраживању није било разлике у погледу претходних интервенција на каротидним артеријама, реваскуларизације миокарда (хируршке или перкутане) и реваскуларизације на артеријама доњих екстремитета. (213)

Подаци до сада објављених студија указују да упркос повећаном ризику од тромбоемболизма скоро половина пацијената са атријалном фибрилацијом и потврђеном атеротромбозом или са више фактора ризика за атеротромбозу не добија оралну антикоагулантну терапију према препорукама. (14,213,214) И у овој студији само 54% пацијената са атријалном фибрилацијом је добијало оралну антикоагулантну терапију иако су према *CHA2DS2-VASc* скору сви пацијенти имали висок ризик од можданог удара. Овај број је идентичан резултатима студије *Ruff*-а и сарадника (54,2%), сличан резултатима студије *Winkel*-а и сарадника (60,7%) а мањи је у поређењу са нашим регионом. (213,214,241) За разлику од нашег истраживања, сви пацијенти (100%) са атријалном фибрилацијом у студији *Vrsalovic*-а и сарадника су добијали оралну антикоагулантну терапију. (215) Разлози недовољне тромбопрофилактике код пацијената са атријалном фибрилацијом у овом истраживању су вероватно бројни, и од стране лекара и пацијената. Према препорукама, пацијенти који имају болест периферних артерија треба да престану да пуше, треба да имају вредности крвног притиска $\leq 140/90$ mmHg и *LDL* холестерол $< 1,8$ mmol/l. Код пацијената који имају симптоматску болест периферних артерија индикована је антиромбоцитна терапија. Блокатори β рецептора нису контраиндиковани код пацијената који имају болест периферних артерија и могу се дати у случају коронарне болести и/или срчане инсуфицијенције. (147) Претходне студије су показале да пацијенти који имају болест периферних артерија у великом броју

не добијају терапију према препорукама за ову болест. (213,214) Резултати овог истраживања, на мањем броју пацијената, потврђују досадашње резултате за ACE инхибиторе, блокаторе бета рецептора, диуретике, нитрате, калцијумске антагонисте али је приметно да је много мањи број пацијената у овом истраживању добијао антиромбоцитне лекове (67,0%) и статине (42,9%). За разлику од пацијената који нису имали атријалну фибрилацију, пацијенти са атријалном фибрилацијом у овом истраживању су чешће добијали диуретик и нитрат што објашњава чињеница да су значајно чешће имали хроничну срчану инсуфицијенцију. Ово може утицати на атријалну фибрилацију јер су статини као и инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима и блокатори рецептора за ангиотензин „upstream“ терапија за атријалну фибрилацију. (1)

Мерење квалитета живота подразумева мерење субјективног доживљаја утицаја болести на психолошки, емоционални и физички домен свакодневног живота. Стога постаје све значајнија мера клиничког исхода пацијената са атријалном фибрилацијом јер се у последње време ставља нагласак на активно учествовање пацијента у доношењу одлука у лечењу ове аритмије. (132,185,186,187) Све ставке упитника AF-Qol-18 попунило је 42 (91,3%) што је слично броју пацијената приликом клиничке валидације овог упитника (89,4%). (231) Такође, већи број пацијената слично студији *Arribas* и сар., није одговорио на ставке у димензији сексуална активност (19,0%), два пацијента (4,8%) су имала скор 0 („*floor effect*“) у димензији сексуална и физичка активност и један пацијент (2,4%) је имао скор 100 („*ceiling effect*“) у димензији сексуална активност. (231) Пацијенти у овом истраживању су имали најмање вредности скорa у димензији физичка (50,0) и сексуална активност (50,0) а најбољу у психолошкој димензији (64,3). Вредности скорa димензије физичка и сексуална активност у овом истраживању су у корелацији са нижим вредностима ових димензија у односу на пацијенте након годину дана од акутног инфаркта миокарда. (231) Познато је да пацијенти са атријалном фибрилацијом могу имати проблеме као што су анксиозност и депресија.

(242,243) Показано је да су значајно лошији *AF-Qol-18* скор у психолошкој димензији имали пацијенти са симптома (палпитације, нелагодност у грудима или диспнеом) у односу на пацијенте без симптома. (231) И у недавно објављеној студији која је евалуирала квалитет живота пацијената са перзистентном, перманентном и пароксизмалном упитником *AF-Qol-18* је показано да је тип атријалне фибрилације утицао само на квалитет живота у психолошкој димензији. Наиме, пацијенти са дужим трајањем болести, нарочито перманентном атријалном фибрилацијом који су имали мање симптоматских епизода су имали бољи квалитет живота у психолошкој димензији што је случај и у овом истраживању у којем је већина пацијената асимптоматска. (231,244) Утицај пола на квалитет живота пацијената са атријалном фибрилацијом је процењиван у неколико студија генеричким инструментима. (245,246,247) У овим студијама жене су значајно чешће имале симптоматску атријалну фибрилацију и значајно лошији квалитет живота, нарочито у домену физичка способност. Осим лошијег скорa у домену физичка способност, особе женског пола са атријалном фибрилацијом су имале значајно лошији скор и у димензији сексуална активност као и лошији укупни скор у односу на особе мушког пола. За сада нема довољно доказа из објављених студија о повезаности квалитета живота са конверзијом у синусни ритам. У до сада највећој студији са 1376 пацијената (*AF-CHF* студија), дуже трајање синусног ритма је било повезано са само умереним побољшањем квалитета живота. (248) У *SAFE-T* студији у коју је било укључено 1180 пацијената, одржавање синусног ритма је било удружено са побољшањем квалитета живота. (249) У овом истраживању које је обухватило мали број пацијената није постојала статистички значајна разлика у скоровима димензија и укупном скору упитника *AF-Qol-18* између пацијената код којих је постигнута контрола ритма и оних код којих није.

Морталитет након ампутације доњег екстремитета због болести периферних артерија је веома висок. То се углавном приписује чињеницама да

је већина ових пацијената у старијој животној доби са више значајних коморбидитета. (212) Иако је морталитет ових пацијената висок, варира од студије до студије. Варијабилност морталитета се већим делом може објаснити различитим критеријумима за укључивање у студије (узрок ампутације, ниво ампутације, укључивање пацијената након обостране ампутације). Током просечном периода праћења од 24 месеца укупни морталитет пацијената са ампутацијом доњег екстремитета је био 22,7% (64 пацијента). Најчешћи узрок смрти пацијената у овом истраживању је био кардиоваскуларни (у 85,9% случајева) а знатно ређе узрок смрти су били малигнитет (6,3% случајева), инфекција (4,7% случајева) и дијабетична кетоацидоза (3,1% случајева). Иако је у овом истраживању смрт од кардиоваскуларних узрока била чешћа код пацијената са атријалном фибрилацијом у односу на пацијенте без атријалне фибрилације, разлика није била статистички значајна. Такође, пацијенти са атријалном фибрилацијом су имали 1,8 пута већи ризик од кардиоваскуларног морталитета у односу на пацијенте који нису имали атријалну фибрилацију али то није било статистички значајно иако је постојао тренд ка статистичкој значајности ($p=0,06$). Релативно мали број укључених пацијената би могао објаснити изостанак значајне повезаности атријалне фибрилације са кардиоваскуларним морталитетом у дугорочном праћењу ових пацијената. Једини независни предиктор повезан са морталитетом у овом истраживању је била старост што се слаже са подацима више студија. (250)

У овом истраживању нежељене кардиоваскуларне догађаје током дугорочног праћења је имало 23,8% пацијената: 9,6% пацијената је имало нову ампутацију доњег екстремитета, 8,9% пацијената акутни инфаркт миокарда и 6,4% пацијената исхемијски мождани удар. Показано је да је код пацијената у овој студији атријална фибрилација била удружена са 2,3 пута већим ризиком од кардиоваскуларних догађаја током двогодишњег праћења. У неколико студија у које су укључени пацијенти са критичном исхемијом доњег екстремитета, атријална фибрилација је удружена са већим ризиком од

морталитета као и нежељених кардиоваскуларних догађаја укључујући ампутацију доњег екстремитета. (14,17,213,214) У литератури нема података о кардиоваскуларним догађајима у дугорочном праћењу пацијената са обољењем периферних артерија након ампутације доњег екстремитета. Због малог броја пацијената са атријалном фибрилацијом у овом истраживању није било могуће поређење инциденце појединачних кардиоваскуларних догађаја током дугорочног праћења између групе пацијената са и без атријалне фибрилације. У студији *Mohammedi*-а и сарадника у коју је укључено 1067 пацијента са типом 1 шећерне болести, пацијенти са ампутацијом доњег екстремитета којих је било 99(9,3%) током дугорочног праћења су имали већи ризик од акутног инфаркта миокарда и можданог удара у односу на пацијенте без ампутације. (251) У великој студији *Wasmer* и сарадника у коју су укључени пацијенти који су имали симптоматску болест артерија доњих екстремитета, атријална фибрилација је била независни предиктор ампутације и можданог удара. (17) *Winkel* са сардницима је показао да су пацијенти са атријалном фибрилацијом имали 1,5 пута већи ризик од кардиоваскуларних догађаја у односу на пацијенте који су имали симптоматско обољење периферних артерија а нису имали атријалну фибрилацију. (213) У овој студији, као и у студији *Wasmer* и сарадника и *Winkel*-а и сарадника, дијабетес мелитус је био други независни предиктор повезан са кардиоваскуларним догађајима током двогодишњег праћења. (17,213)

Ова студија има неколико ограничења. Нису били доступни подаци о типу атријалне фибрилације (пароксизмална, перзистентна и перманентна) али то нема велики клинички значај обзиром да је тромбоемболијски ризик сличан без обзира на тип атријалне фибрилације као и то да су сви пацијенти са атријалном фибрилацијом имали висок ризик од можданог удара према *CHA2DS2-VASc* скору. Такође, нису били доступни подаци о евентуалној имплементацији стратегије контроле ритма као и проценту времена у терапијском *INR*-у код пацијената који су узимали оралну антикоагулантну

терапију. Осим тога, није било података о новонасталој атријалној фибрилацији током периода праћења.

6. Закључци

1. Учесталост атријалне фибрилације у пацијената са ампутацијом доњег екстремитета због болести периферних артерија је 16,3%.
2. Периферни тромбоемболизам је био узрок ампутације доњег екстремитета код 6,5% (3/46) пацијената са атријалном фибрилацијом.
3. Пацијенти са ампутацијом доњег екстремитета и атријалном фибрилацијом су значајно старији, значајно чешће имају хроничну срчану инсуфицијенцију и валвуларну болест срца а ређе дијабетес мелитус у односу на пацијенте без атријалне фибрилације.
4. Сви пацијенти са атријалном фибрилацијом имају висок ризик од možданог удара и у преко две трећине случајева повећан ризик од крварења.
5. Оралну антикоагулантну терапију је примало само нешто више од половине пацијената (54,1%) са атријалном фибрилацијом.
6. Атријална фибрилација је удружена са 2,3 пута већим ризиком од нежељених кардиоваскуларних догађаја током дугорочног праћења.

7. Литература

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S 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), European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429. Erratum in: *Eur Heart J* 2011;32(9):1172.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86: 516–521.
3. 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.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129(8):837-47.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
6. Lip GY, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation. *BMJ* 1995;311(7016):1361-3. Erratum in: *BMJ* 1996;312(7022):49.
7. Olsso SB, Allessie MA, Campbell RWF, editors. Atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies. 1st edition. New York: Futura Publishing Company; 1994.
8. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):2305-7.
9. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.

10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
11. Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace* 2014;16(6):787-96.
12. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
13. Depta JP, Bhatt DL. Atherothrombosis and atrial fibrillation: important and often overlapping clinical syndromes. *Thromb Haemost* 2010;104:657–663.
14. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am. Heart J* 2008;156(5):855–863.
15. Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol* 2004; 93:1422–1425.
16. Anandasundaram B, Lane DA, Apostolakis S, Lip GYH. The impact of atherosclerotic vascular disease in predicting a stroke, thromboembolism and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2013;11:975–987.
17. Wasmer K, Unrath M, Köbe J, Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015;199:223-8.
18. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation—results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:141–147.
19. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647–1651.
20. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:1445–1452.

21. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, Gillis AM, Wann SL, Camm JA. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/European Heart Rhythm Association/European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013;34:1471-4.
22. Ahmad Y, Kirchhof P. Gone fishing (for silent atrial fibrillation). *Circulation* 2013;127:870 - 2.
23. Lee J, Reyes BA, McManus DD, Mathias O, Chon KH. Atrial fibrillation detection using a smart phone. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012:1177 - 80.
24. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A et al. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2013;15(11):1540-56.
25. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association Consensus Conference. *Europace* 2012;14:8 - 27.
26. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011;124(20):2264-74.
27. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91(5):1588-95.
28. Rudolph V, Andrie RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinke A, Hirsch-Hoffmann B et al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med* 2010;16(4):470-4.
29. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 2006;3(2):201-8.
30. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM et al. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1878-86.

31. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108(24):3006-10.
32. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(2):174-80.
33. Miragoli M, Glukhov AV. Atrial fibrillation and fibrosis: beyond the cardiomyocyte centric view. *Biomed Res Int* 2015;2015:798768.
34. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Card Path* 2014; 23(2):71-84.
35. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-63.
36. Wongcharoen W, Chen YC, Chen YJ, Chang CM, Yeh HI, Lin CI et al. Effects of a Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovasc Res* 2006;70(3):497-508.
37. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
38. Patel VV. Novel insights into the cellular basis of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(7): 907-916.
39. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J* 2012;33:1870-7.
40. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, Edwards J, Zhou J, Wu R et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm* 2006;3(2):201-8.
41. Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1878-86.

42. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014; 114:1500 – 1515.
43. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *Eur Heart J*. 2015 Nov 17. pii: ehv375. [Epub ahead of print]
44. Christophersen IE, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: from families to genomes. *J Human Gen* 2016; 61: 61–70.
45. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz G Z, Marian AJ, Iglesias A, Mont L et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336:905–911.
46. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK, Yoerger DM, MacRae CA. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 2003;107:2880–2883.
47. Oberti C, Wang L, Li L, Dong J, Rao S, Du W et al. Genome-wide linkages can identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110:3753–3759.
48. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299:251–254.
49. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
50. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.
51. Koutsis G1, Siasos G, Spengos K. The emerging role of microRNA in stroke. *Curr Top Med Chem* 2013;13(13):1573-88.
52. Tao H, Shi KH, Yang JJ, Li J. Epigenetic mechanisms in atrial fibrillation: New insights and future directions. *Trends Cardiovasc Med* 2015 Sep 8. pii: S1050-1738(15)00215-7.
53. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114(9):1453-68.

54. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF, Heckbert SR et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among medicare beneficiaries, 1993–2007. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:85–93.
55. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.
56. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007;93:606–612.
57. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013;15:486–493.
58. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.
59. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
60. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009;119:2146–2152.
61. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2–9.
62. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007;297:709–715.
63. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636–1644.
64. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail* 2012;5:144–151.

65. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2012;33:904–912.
66. Dublin S, French B, Glazer NL, Wiggins KL, Lumley T, Psaty BM et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med* 2006;166:2322–2328.
67. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–495.
68. Frost L, Vestergaard P. Alcohol and risk of atrial fibrillation or flutter: a cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1993–1998.
69. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Grønbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005;112:1736–1742.
70. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004;93:710–713.
71. Khairy P, Balaji S. Cardiac arrhythmias in congenital heart diseases. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009;9:299–317.
72. Somerville J. Grown-up congenital heart disease—medical demands look back, look forward 2000. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:21–26.
73. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilen U et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. *Eur Heart J* 2005;26:2325–2333.
74. Khairy P, Dore A, Talajic M, Dubuc M, Poirier N, Roy D et al. Arrhythmias in adult congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:83–95.
75. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:534–545.
76. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, et al; Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation* 2010;122:868–875.

77. 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.
78. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;25:853–858.
79. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–844.
80. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;117:1255–1260.
81. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–2461.
82. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;345:e7895.
83. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004;164:1675–1678.
84. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838–842.
85. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249–1252.
86. Ofman P, Khawaja O, Rahilly-Tierney CR, Peralta A, Hoffmeister P, Reynolds MR et al. Regular physical activity and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:252–256.
87. Everett BM, Conen D, Buring JE, Moorthy MV, Lee IM, Albert CM. Physical activity and the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:321–327.

88. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800–807.
89. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ*. 1998;316:1784–1785.
90. Heidbüchel H, Anné W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006;107:67–72.
91. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477–482.
92. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, van Rooij FJ, Witteman JC. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Am Heart J* 2008;156:1163–1169.
93. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm* 2011;8:1160–1166.
94. Smit MD, Maass AH, De Jong AM, Muller Kobold AC, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *Europace* 2012;14:810–817.
95. Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Muraki I, Noda H, Shimamoto T et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart* 2006;92:1854–1855.
96. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK. Therapy insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:145–149.
97. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–367.
98. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–571.
99. Chilukuri K, Dalal D, Marine JE, Scherr D, Henrikson CA, Cheng A, Nazarian S, Spragg D, Berger R, Calkins H. Predictive value of obstructive sleep apnoea assessed by the Berlin Questionnaire for outcomes after the catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:896–901.

100. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589–2594.
101. Wong CX, Abed HS, Molaei P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1745–1751.
102. Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. *Int J Cardiol* 2015;195:98-10353.
103. Sevinc D, Pasaoglu L, Coskun R, Atci N, Alimli A. Relationships between left atrial pericardial fat and permanent atrial fibrillation: Results of a case-control study. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Jan 29. pii: S2211-5684(16)00002-4. doi: 10.1016/j.diii.2015.12.009. [Epub ahead of print]
104. Rosenberg MA, Patton KK, Sotoodehnia N, Karas MG, Kizer JR, Zimetbaum PJ et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2012;33(21):2709-17.
105. Scridon A, Dobreanu D, Chevalier P, Şerban RC. Inflammation, a link between obesity and atrial fibrillation. *Inflamm Res* 2015;64(6):383-93.
106. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J* 2015;79(3):495-502.
107. Youn JY, Zhang J, Zhang Y, Chen H, Liu D, Ping P et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol* 2013;62:72-9.
108. Chang JP, Chen MC, Liu WH, Yang CH, Chen CJ, Chen YL et al. Atrial myocardial nox2 containing NADPH oxidase activity contribution to oxidative stress in mitral regurgitation: potential mechanism for atrial remodeling. *Cardiovasc Pathol* 2011;20:99–106.
109. Zhang J, Youn JY, Kim AY, Ramirez RJ, Gao L, Ngo D et al. NOX4-dependent hydrogen peroxide overproduction in human atrial fibrillation and HL-1 atrial cells: relationship to hypertension. *Front Physiol* 2012;3:140.
110. Violi F, Pastori D, Pignatelli P, Loffredo L. Antioxidants for prevention of atrial fibrillation: a potentially useful future therapeutic approach? A review of the literature and meta-analysis. *Europace* 2014;16(8):1107-16.

111. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-8.
112. Chen YJ, Chen YC, Tai CT, et al. Angiotensin II and angiotensin II receptor blocker modulate the arrhythmogenic activity of pulmonary veins. *Br J Pharmacol* 2006;147:12-22.
113. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-7.
114. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.
115. Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation* 2011;123:2094-100.
116. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
117. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247-52.
118. Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762-8.
119. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039-45.
120. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
121. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace* 2007;9:817-22.
122. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2490-6.
123. Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, et al. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:754-62.

124. Ikeda T, Murai H, Kaneko S, et al. Augmented single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure with chronic atrial fibrillation. *J Physiol*. 2012;590:509–18.
125. Segerson NM, Sharma N, Smith ML, et al. The effects of rate and irregularity on sympathetic nerve activity in human subjects. *Heart Rhythm* 2007;4:20–6.).
126. Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998;98:1762–8.
127. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(4):1039–45.
128. Kochiadakis GE, Skalidis EI, Kalebubas MD, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Kanoupakis EM et al. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 2002;23:734–741.
129. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R 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.
130. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366(2): 120–129.
131. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013;110:213–22.
132. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, Benninger G, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016;18(1):37-50.
133. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105(4):502-10.
134. Thambidorai SK, Murray RD, Parakh K, Shah TK, Black IW, Jasper SE et al. Utility of transesophageal echocardiography in identification of thrombogenic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study). *Am J Cardiol* 2005;96:935–941.

135. Kavlak ES, Kucukoglu H, Yigit Z, Okcun B, Baran T, Ozkan AA et al. Clinical and echocardiographic risk factors for embolization in the presence of left atrial thrombus. *Echocardiography* 2007;24:515–521.
136. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(20):2239-51.
137. Wakili R, Yeh YH, Yan QX, Greiser M, Chartier D, Nishida K et al. Multiple potential molecular contributors to atrial hypocontractility caused by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:530–541.
138. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation* 2002;106:2854–2858.
139. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114:e257– e354.
140. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:1341–1342,1345–1347,1488,1773,1797–1800,1862,2350 –2357,2372–2393.
141. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Schoenenberger RA, Kappeler L, Hollinger P et al. Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome. *Acta Neurol Scand* 2006;113:108 –113.
142. Frost L, Andersen LV, Vestergaard P, Husted S, Mortensen LS. Trend in mortality after stroke with atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:47–53.21.
143. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006;37:1583–1633.
144. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005;293:2391–2402.
145. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S et al. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes. *Circulation* 2015;132(9):796-803.

146. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006;113:e463–e654.
147. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(22):2851-906.
148. Vokurka J, Olejnik J, Jedlicka V, Vesely M, Ciernik J, Paseka T. Acute mesenteric ischemia. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1349 –1352.
149. Acosta S, Bjorck M. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well defined population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:179 –183.
150. Jaroch MT, Broughan TA, Hermann RE. The natural history of splenic infarction. *Surgery* 1986;100:743–750.
151. Hazanov N, Somin M, Attali M, Beilinson N, Thaler M, Mouallem M et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine* 2004;83:292–299.
152. Chu PL, Wei YF, Huang JW, Chen SI, Chu TS, Wu KD. Clinical characteristics of patients with segmental renal infarction. *Nephrology* 2006;11:336 –340.
153. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, Hetal. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14: 1385–413.
154. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, de Caterina R, Le Heuzey J, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the prevention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation Registry. *Europace* 2014;16:6–14.
155. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation:

validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16(7):965-72.

156. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167(5):1807-24.

157. Voukalis C, Lip GYH, Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *EbioMedicine* 2016; 4: 26–39.

158. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285 (22):2864–2870.

159. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(116):2287–2292.

160. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro HeartSurvey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263–272.

161. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE; ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(8):810–815.

162. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;2(3):e000250.

163. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ* 2013;346:2573.

164. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2 -VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107(6):1172–1179.

165. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost* 2010;104:1099–105.

166. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:997–1011.
167. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4.
168. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202–4.
169. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555–62.
170. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007;116(7):745-54.
171. Kinnaird T, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:930–5.
172. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(9):861-7.
173. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(3):386-7.
174. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36(46):3258-64.

175. Mark DB. Assessing quality-of-life outcomes in cardiovascular clinical research. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Feb 18. doi: 10.1038/nrcardio.2016.10. [Epub ahead of print]
176. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:762–8.
177. Badia X, Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, de Los Terreros MS. Development of a questionnaire to measure health-related quality of life (HRQoL) in patients with atrial fibrillation (AF-QoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:37.
178. Kristensen MS, Zwisler AD, Berg SK, Zangger G, Grønset CN, Risom SS, Pedersen SS, Oldridge N, Thygesen LC. Validating the HeartQoL questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Mar 14. pii: 2047487316638485. [Epub ahead of print]
179. Pepine CJ. Effects of pharmacologic therapy on health-related quality of life in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review of randomized and nonrandomized trials.
180. Berkowitsch A, Neumann T, Kurzidim K, Reiner C, Kuniss M, Siemon G et al. Comparison of generic health survey SF-36 and arrhythmia related symptom severity check list in relation to post-therapy AF recurrence. *Europace* 2003;5:351–5.
181. Yamashita T, Komatsu T, Kumagai K, Uno K, Niwano S, Fijiki A. Internal consistency and reproducibility of Atrial fibrillation Quality of Life Questionnaire (AFQLQ). *Jpn J Electrocardiol* 2005;25:488–94.
182. Braganca EO, Filho BL, Maria VH, Levy D, dePaola AA. Validating a new quality of life questionnaire for atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol* 2009;143:391–8.
183. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:15–25.
184. Basch E. New frontiers in patient-reported outcomes: adverse event reporting, comparative effectiveness, and quality assessment. *Annu Rev Med* 2014;65: 307–17.
185. Calvert M, Thwaites R, Kyte D, Devlin N. Putting patient-reported outcomes on the 'Big Data Road Map'. *J R Soc Med* 2015; doi:10.1177/0141076815579896.

186. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, Calvert M, Jaime Caro J, Cowie MR et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu205.
187. ISOQOL. User's guide to implementing patient-reported outcomes assessment in clinical practice. 2015;2015. [http://www.isoqol.org/UserFiles/2015 Users Guide Version 2012. pdf](http://www.isoqol.org/UserFiles/2015%20Users%20Guide%20Version%202012.pdf) (13 April 2016, date last accessed).
188. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501–8.
189. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 2222–31.
190. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–60.
191. Excellence NIfC. Atrial fibrillation: Patient decision aid. 2014;2015.
192. Potpara TS, Pison L, Larsen TB, Estner H, Madrid A, Blomstrom-Lundqvist C. How are patients with atrial fibrillation approached and informed about their risk profile and available therapies in Europe? Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;17:468–72.
193. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation* 2014;129:704–10.
194. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologica (SOLEACE). *Europace* 2015;17:1747–69.
195. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C et al. An update on atrial fibrillation in 2014: from pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol*. 2016;203:22-9.

196. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.
197. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2288-95
198. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, Rotering H, Fortmueller L, Laakmann S, Verheule S, Schotten U, Fabritz L, Brown NA. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(2):123-33.
199. Chinchilla A, Daimi H, Lozano-Velasco E, Dominguez JN, Caballero R, Delpón E, Tamargo J, Cinca J, Hove-Madsen L, Aranega AE, Franco D. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(3):269-79.
200. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(6):808-14.
201. Landmesser U, Holmes DR Jr. Left atrial appendage closure: a percutaneous transcatheter approach for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(6):698-704.
202. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531-8.
203. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, Shah D, Garberoglio L, Vivalda L et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and longterm clinical results. *Circulation* 2005;111:136-142.
204. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L et al; American College of Cardiology Foundation Task Force; American Heart Association

Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(14):1555-70.

205. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E et al; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014;35(17):1112-9.

206. Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. Peripheral artery disease: evolving role of exercise, medical therapy, and endovascular options. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1338-57.

207. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382(9901):1329-40.

208. Sampson UK, Fowkes FG, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9(1):145-158.

209. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124(1):17-23.

210. Ephraim PL, Dillingham TR, Sector M, Pezzin LE, MacKenzie EJ. Epidemiology of limb loss and congenital limb deficiency: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(5):747-761.

211. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM et al. Lower extremity amputations – a review of global variation in incidence. *Diabet Med* 2011; 28(10):1144-1153. 211.

212. Fortington LV, Geertzen JH, van Netten JJ, Postema K, Rommers GM, Dijkstra PU. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46(1):124-31.

213. Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(1):9-16.

214. Ruff CT, Bhatt DL, Steg PG, Gersh BJ, Alberts MJ, Hoffman EB et al; REACH Registry Investigators. Long-term cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and atherothrombosis in the REACH Registry. *Int J Cardiol* 2014;170(3):413-8.
215. Vrsalovic M, Vucur K, Jelakovic B. Atrial fibrillation predicts cardiovascular outcome in hypertensive patients with symptomatic peripheral artery disease and preserved ejection fraction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Mar 14. doi: 10.1111/jch.12815. [Epub ahead of print]
216. Griffin WF, Salahuddin T, O'Neal WT, Soliman EZ. Peripheral arterial disease is associated with an increased risk of atrial fibrillation in the elderly. *Europace*. 2015 Nov 20. DOI: <http://dx.doi.org.proxy.kobson.nb.rs:2048/10.1093/europace/euv369> [Epub ahead of print]
217. Lin YS, Tung TH, Wang J, Chen YF, Chen TH, Lin MS, Chi CC, Chen MC. Peripheral arterial disease and atrial fibrillation and risk of stroke, heart failure hospitalization and cardiovascular death: a nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2016;203:204-11.
218. O'Neal WT, Efir JT, Nazarian S, Alonso A, Heckbert SR, Soliman EZ. Peripheral arterial disease and risk of atrial fibrillation and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2014;3(6):e001270.
219. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903-12.
220. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(20):2066-2078.
221. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 2422-2434.
222. Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Lip GY. Atrial fibrillation and vascular disease--a bad combination. *Clin Cardiol* 2012;35 (Suppl 1):15-20.
223. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11(4):423-34.

224. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL et al; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120(21):2053-61.
225. Violi F, Lip GY, Basili S. Peripheral artery disease and atrial fibrillation: a potentially dangerous combination. *Intern Emerg Med* 2012;7(3):213-8.
226. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41(12):2731-8.
227. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R et al; Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003. Erratum in: *Eur Heart J* 2014;35(33):2260-1.
228. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847. Erratum in: *Eur Heart J* 2013;34(2):158.
229. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
230. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217(1):3-46.
231. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramírez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace* 2010;12(3):364-70.
232. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, Reekers J, Norgren L, TASC Steering Committee. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: a

supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Vasc Med*. 2015;20(5):465-78.

233. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest Editorial: are diabetes related wounds and amputations worse than cancer? *Int Wound J* 2007; 4(4): 286-287.

234. Lim TS, Finlayson A, Thorpe JM, Sieunarine K, Mwipatayi BP, Brady A et al. Outcomes of a contemporary amputation series. *ANZ J Surg* 2006; 76(5):300–305.

235. Vamos EP, Bottle A, Majeed A, Millett C. Trends in lower extremity amputations in people with and without diabetes in England, 1996–2005. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(2):275–282.

236. Remes L, Isoaho R, Vahlberg T, Hiekkanen H, Korhonen K, Viitanen M et al. Major lower extremity amputation in elderly patients with peripheral arterial disease: incidence and survival rates. *Agin Clin Exp Res* 2008; 20(5):385–393.

237. Kullo IJ, Rooke TW. Clinical practice. Peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2016;374(9):861-71.

238. Wasilewska M, Gosk-Bierska I. Thromboembolism associated with atrial fibrillation as a cause of limb and organ ischemia. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(6):865-73.

239. Dillingham TR, Pezzin LE. Rehabilitation setting and associated mortality and medical stability among persons with amputations. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(6):1038-45.

240. Johannesson A, Larsson GU, Ramstrand N, Lauge-Pedersen H, Wagner P, Atroshi I. Outcomes of a standardized surgical and rehabilitation program in transtibial amputation for peripheral vascular disease: a prospective cohort study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(4):293-303.

241. Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljagic Z, Manola S et al. BALKAN-AF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan region: The BALKAN-AF Survey. *Sci Rep* 2016; 6:20432. doi: 10.1038/srep20432.

242. Lane DA, Langman CM, Lip GY, Nouwen A. Illness perceptions, affective response, and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Psychosom Res* 2009;66(3):203-10.

243. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007;132(4):1259-64.

244. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badía X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(12):1402-9.
245. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. 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(6):1097-103.
246. Dagues N, Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Lévy S, Cobbe S et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):572-7.
247. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG et al; RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):241-7.
248. Aves T, Dorian P. Paroxysmal atrial fibrillation and health-related quality of life: the importance of keeping score. *Europace* 2010;12(5):606-7.
249. Singh SN, Tang XC, Singh BN, Dorian P, Reda DJ, Harris CL et al; SAFE-T Investigators. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):721-30.
250. Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality after nontraumatic major amputation among patients with diabetes and peripheral vascular disease: a systematic review. *J Foot Ankle Surg* 2016;55(3):591-9.
251. Mohammedi K, Potier L, Belhatem N, Matallah N, Hadjadj S, Roussel R et al. Lower-extremity amputation as a marker for renal and cardiovascular events and mortality in patients with long standing type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:5.

Прилози

Прилог 1. Упитник *AF-QoL-18*

Име и презиме _____

Број здравственог картона _____ Датум ____/____/____

Начин попуњавања упитника: Лицем у лице Електронски
Телефоном Друго: _____

Упитник за процену квалитета живота *AF-QoL-18*

Следеће тврдње се односе на то како се осећате и шта мислите у вези са аритмијом (атријална фибрилација). Ваши одговори ће нам омогућити да сазнамо како се осећате и како се болест одражава на Ваше редовне активности у току последњих 30 дана. Испод сваке тврдње се налази могући одговор. Молимо Вас да пажљиво прочитате сваку тврдњу. Након читања, обележите X поред опције која најбоље описује Ваше стање.

У овом упитнику нема тачних или нетачних одговора. Желимо само да знамо какве последице има аритмија (атријална фибрилација) на Ваше здравље.

▪ Време почетка :
Сати Минути

Због аритмије (атријалне фибрилације)...

1. **Имам негативне мисли о будућности.**

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

2. Осећам се депресивно када приметим да се замарам.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

3. Бојим се да не добијем изненадну тахикардију (убрзани рад срца).

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

4. Осећам се депресивно када помислим да ће моја болест трајати до краја живота.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

5. Бојим се бола или да ћу имати срчани удар.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

6. Оно што ми највише смета је осећај беспомоћности у току аритмије.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

7. Бојим се да ће ми се стање погоршати.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

8. Када се бавим физичким активностима (трчање, тенис, пливање...) осећам се уморније него иначе.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

9. Престао сам да се бавим физичким активностима.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

10. Када ходам пола сата заморим се и морам да се одморим.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

11. Заморим се када брзо ходам.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

12. Тешко ми је да изађем из куће да било шта урадим.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

13. Смета ми што нешто не могу да урадим, желео бих али моје тело не може.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

14. Болест ми је смањила квалитет живота.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

15. Био сам виталнији пре него што ми је дијагностикована ова болест.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

16. Дошло је до промена у мом сексуалном животу због лекова које узимам.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

17. Моји сексуални односи су ређи у поређењу са периодом пре постављања дијагнозе.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

18. Бојим се да ће ми срце експлодирати током сексуалног односа.

У потпуности се слажем.....

Углавном се слажем.....

Не знам.....

Углавном се не слажем

У потпуности се не слажем

Време завршетка

:

Биографија

Др Соња Ралевић је рођена 29.08.1974. године у Београду. Средњу медицинску школу у Београду је завршила као ђак генерације. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршила 1999. године са просечном оценом 8,51. Од 1998. до 2000. године је била демонстратор на предмету патолошка физиологија. Магистрирала је Медицинском факултету Универзитета у Београду 2005. године успешно одбранивши тезу под називом "Процена квалитета живота гојазних особа", ментор проф. др Нађа Васиљевић. Специјалистички испит из интерне медицине је положила 2005. године а 21.10.2015. је одбранила субспецијалистички рад из кардиологије под називом "Прогностички значај електрокардиографских промена у пацијената са акутном тромбоемболијом плућа", ментор проф. Михаило Матић и стекла назив субспецијалиста кардиологије.

Од 2000. до 2008. године је била запослена у Служби хитне медицинске помоћи Дома здравља „Обреновац“ у Обреновцу а од 2008. године ради у Специјалној болници за рехабилитацију и ортопедску протетику у Београду. Од 2014. године је шеф Кабинета за научноистраживачки рад.

Стручно се усавршавала 2009. године на 42. десетодневном семинару Светске федерације за срце и Интернационалног удружења за епидемиологију и превенцију кардиоваскуларних обољења у Хајдерабаду, Индија.

2015. године је учествовала у пројекту "Испитивање двосмерне контроле протезе са електромиографском актуацијом (покретањем) и повратном спрегом (осећајем) путем транскутане електричне стимулације нерава" у сарадњи са Швајцарским технолошким институтом из Лозане.

Коаутор је два рада у бази *Current Contents*. Аутор је и коаутор више радова који су презентовани на стручним скуповима и конгресима у земљи и иностранству.

Члан је Српског лекарског друштва, Удружење кардиолога Србије и Европског удружења кардиолога.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Sonja Ralević

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Procena uticaja atrijalne fibrilacije na kvalitet života i prognozu pacijenata sa

amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.11.2016.

Sonja Ralević

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Sonja Ralević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada Procena uticaja atrijalne fibrilacije na kvalitet života i prognozu pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija

Mentor Prof. Dr Jovan Peruničić

Potpisani Sonja Ralević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.11.2016.

Sonja Ralević

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Procena uticaja atrijalne fibrilacije na kvalitet života i prognozu pacijenata
sa amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.11.2016.

Coase Parebut