

## ОСОБЕНОСТИ НА ПРЕДСЪРДНОТО МЪЖДЕНЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Весела Тодорова<sup>1</sup>, Татяна Чалъкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>II клиника по кардиология, УМБАЛ „Света  
Марина“ – Варна, Медицински университет –  
Варна

### РЕЗЮМЕ

Честотата на предсърдното мъждене (ПМ) нараства с напредване на възрастта. То е свързано със значими последици за здравето. Дегенеративните промени и придружаващите заболявания създават анатомичен субстрат за аритмията. Пациентите над 65 години са с повишен емболичен риск. Препоръчва се изписването на не-витамино К антикоагуланти, като това става след оценка и на хеморагичния риск. Индивидуално се преценява изборът на стратегия – контрол на ритъма или контрол на сърдечната честота. Контрол на ритъма може да се осъществи чрез електрическо кардиоверзио, фармакологично кардиоверзио или аблация. За контрол на сърдечната честота се препоръчва използването на бета-блокери.

*Ключови думи: предсърдно мъждене, възрастни хора, антикоагуланти*

Предсърдното мъждене е най-честата аритмия в клиничната практика. То се установява в около 2% от общата популация. Честотата му нараства значително с напредване на възрастта и достига до 10% в популацията над 75 години (1, 2). Пропорцията на възрастното население се увеличава и съответно се очаква да нарасне честотата на ПМ. Очаква се през 2060 г. населението на възраст над 55 години с ПМ в Европейския съюз да бъде 17,9 милиона (3). Това определя ПМ като значим не само медицински, но и социално-икономически проблем (4). ПМ е свързано със значителни последици за здравето (1). Увеличава се смъртността, особено сърдечно-съдовата. Рискът от емболичен мозъчен инсулт е 5 пъти по-висок. Влошена е когнитивната функция и се развива деменция (5). 10 до 40% от пациентите се хоспитализират всяка година (6). ПМ често е свързано с развитие на левокамерна дисфункция. Влошава се качеството на живот (7). Поради високия риск за инсулт при възрастни пациенти антикоагулантното лечение е ключово. Често е ненужно прекъсвано поради фактори, свързани с възрастта - мултиморбилитета на пациентите и надценяване риска от кървене. Освен ОАК лечението контролът

## CHARACTERISTICS OF ATRIAL FIBRILLATION IN OLDER PEOPLE

Vesela Todorova<sup>1</sup>, Tatyana Chalakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical University of Varna

<sup>2</sup>Second Cardiology Clinic, St. Marina University  
Hospital - Varna, Medical University of Varna

### ABSTRACT

The prevalence of atrial fibrillation (AF) increases with aging. It is associated with serious health consequences. The degenerative changes and the comorbidities result in anatomical substrate for this arrhythmia. Patients over 65 years old have higher embolic risk. Prescription of non-vitamin K antagonists is recommended after evaluation of the hemorrhagic risk as well. The preferred strategy – rhythm or rate control is selected based on the patient's characteristics. Rhythm control is performed by electrical cardioversion, pharmacological cardioversion or ablation. For rate control, beta-blockers are mostly recommended.

*Keywords: atrial fibrillation, older people, anticoagulants*

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the clinical practice. It affects 2% of the general population. The incidence is increasing with age, reaching 10% in the population over 75 years of age (1,2). The proportion of elderly individuals is growing and respectively, the prevalence of AF increases. In 2060, the number of individuals over 55 years with AF is expected to be 17.9 million in the European Union (3). Thus, AF represents a significant medical and socioeconomic problem (4). AF leads to important health consequences (1). The mortality is increased, especially the cardiovascular one. The risk of embolic stroke is 5 times higher. The cognitive function is impaired and vascular dementia can develop (5). A total of 10-40% of AF patients are hospitalized each year (6). AF is often associated with left ventricular (LV) dysfunction. The quality of life is impaired (7). Because of the tremendous risk of stroke in older people oral anticoagulation (OAC) is a cornerstone in the therapy for AF. Often OAC is needlessly withheld because of age-associated factors such as multi-morbidities and overestimation of the bleeding risk. In addition to anticoagulation, rate and rhythm control is among the main strategies. Optimizing AF management using an integrated multidisciplinary approach is crucial particularly for the most vulnerable older individuals. Age is no longer a limiting factor for treatment modalities, including all kinds of invasive techniques.

The relationship between AF and age is well-described in the literature. Aging itself is the most prominent risk factor for AF. It predisposes to different cardiovascular diseases and is characterized by myocardial fibrosis and atrial

на честотата и ритъма е от непосредствено значение. Използването на интегриран мултидисциплинарен подход е от изключителна важност за оптимизирането на лечението на възрастните пациенти с ПМ. Възрастта не трябва да е ограничаващ фактор откъм лечение, включително и за инвазивни техники.

Връзката между ПМ и възрастта е добре описана в литературата, тя е един от най-значимите рискови фактори. Възрастта сама по себе си е един от най-изявените рискови фактори за ПМ. Тя предразполага към различни сърдечно-съдови заболявания и се характеризира с миокардна фиброза и предсърдна дилатация. Причина е за електрофизиологични промени в миокарда. Факторите, които допринасят за ПМ, могат да бъдат групирани на модифицируеми и немодифицируеми. Модифицируемите фактори са захарен диабет, индекс на телесна маса, хипертония и обструктивна сънна апнея (ОСА). Немодифицируемите рискови фактори включват генетична обремененост, етнос, пол и възраст (4).

Застаряващото сърце предлага перфектна среда за развитие на ПМ. Възрастните хора често имат подлежащ анатомичен субстрат за ПМ поради налични структурни заболявания като ревматични митрални пороци, ИБС, АХ, СН, вродени пороци, перикардити, клапни заболявания, пулмонална хипертония и хронично белодробно сърце, сърдечна хирургия, коронарна артериална болест, синдром на болния синусов възел, предсърдна хипертрофия и други (8). Настъпват промени в хистопатологията на предсърдията, което води до фиброза на миокарда и предсърдна дилатация – увеличавайки риска за ПМ (9 - 11). Повтарящите се епизоди на ПМ изменят проводимостта на клетките на миокарда и способстват за персистирането на аритмията.

Екстракардиални предразполагащи фактори за ПМ (4) могат да бъдат напредналата възраст с последващите дегенеративни процеси, заболявания на щитовидната жлеза, захарен диабет, феохромоцитом, хемохроматоза, алкохолна токсичност, хипоксия, стрес, подагра (12), карцином (13) и др.

Най-често ПМ при възрастни пациенти е свързано с наличие на клапни заболявания, хипертония и/или дилатация на ЛП. Според проучвания клапните заболявания се срещат в 13 – 25% от пациентите с ПМ, главно митрални клапни увреди (14), включително пролапс и калцифициране на клапния пръстен.

Връзката между ПМ и хипертонията е добре проучена. Според Фрамингамското проучване от хипертония страдат повече от 55% от пациентите с ПМ (8), според Cardiovascular Health Study повече антихипертензивна терапия се изписва на пациенти с ПМ (15). В ATRIA повече от 49% от пациентите с ПМ страдат и от хипертония (16). Докладите от AFFIRM, събрани главно сред възрастни пациенти с ПМ, показват 71% с придружаваща хипертония преди рандомизирането (17).

Данни от същите проучвания сочат, че дилатацията на

dilatation. It produces electrophysiological changes in the myocardium. There are numerous risk factors that increase the probability of AF and can be grouped into modifiable and non-modifiable risk factors. Modifiable risk factors are diabetes, body mass index, hypertension, and obstructive sleep apnea. Non-modifiable risk factors include genetics, ethnicity, gender, and age (4).

The aging heart offers an ideal environment for the development of AF. Older people often have underlying anatomical substrate for AF because of structural heart diseases such as rheumatic valve lesions, ischemic heart disease, arterial hypertension, heart failure, congenital heart diseases, pericarditis, valvular diseases, pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale, cardiac surgery, coronary artery disease, sick sinus syndrome, atrial hypertrophy, etc. (8). These have been associated with histopathological and atrial chamber abnormalities, which result in myocardial fibrosis and atrial dilation – thus increasing the risk of AF (9-11). Repeated episodes of AF alter the cell conduction and this results in a reduced threshold for AF triggers and conditions, which sustain AF. Therefore, it gives rise to additional risk factors, which contribute to its progression.

Extra-cardiovascular predisposing factors for AF (4) could be aging with the concomitant degenerative changes, thyroid pathology, diabetes mellitus, pheochromocytoma, hemochromatosis, alcohol toxicity, hypoxia, stress, gout (12), cancer (13), and others.

The most common association of AF in older people is with valve diseases, hypertension and/or left atrial dilatation. According to studies, valvular heart disease is found in 13 to 25% of patients with AF, predominantly mitral valve diseases (14), including mitral valve prolapse and calcification of the mitral annulus.

The strong relation between AF and hypertension is now well established. According to the Framingham Heart Study hypertension was found in more than 55% of AF patients (8), in the Cardiovascular Health Study more antihypertensive drugs were prescribed to individuals with AF (15). As stated in the ATRIA study, more than 49% of patients with AF also had hypertension (16). As reported by the AFFIRM study, which enrolled predominantly elderly patients with atrial fibrillation, 71% of patients had a history of hypertension, prior to randomization (17).

#### ANTICOAGULATION IN OLDER PEOPLE

As both age and AF are independent risk factors for stroke, the older patient with AF is vulnerable to developing a stroke (18). Older patients are more likely to have a stroke even on OAC. According to the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score OAC is indicated in patients over 65 years of age. It is important to evaluate also the hemorrhagic risk. More specific to older people regarding age-associated factors risk stratification tools should be used to minimize concerns and uncertainties toward prescribing OAC. Novel oral anticoagulants (NOAC) are generally preferable to warfarin for prevention of stroke and systemic emboli in patients aged > 75, because they do not require routine monitoring, have fewer drug and food interactions and a wide therapeutic window. However,

ЛП е значим и независим предиктор за ПМ.

**АНТИКОАГУЛАЦИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ**  
Тъй като и възрастта, и ПМ са независими рискови фактори за появата на инсулт, възрастните пациенти са по-податливи (18). Вероятността да получат инсулт остава дори и да приемат орални антикоагуланти (ОАК). CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc точковата система дава основание да се предписва ОАК при всички възрастни пациенти (>65 г.). Важно е да се определи и рискът от кървене. По-специфични калкулатори за определяне на риска биха били полезни, за да се намалят опасенията при предписване на ОАК. Новите орални антикоагуланти се предпочитат пред антагонистите на витамин К (ВКА) за превенция на инсулт и системни емболи при пациенти над 75 г., защото не изискват рутинно проследяване на INR, имат по-малко лекарствени взаимодействия, не се влияят от приема на храни и имат широк терапевтичен прозорец. Поради това, че има различни видове, НОАК не трябва да бъдат сравнявани колективно с ВКА. Дабигатран и аписабан сигнификантно намаляват случаите на инсулт и системни емболи, докато ривароксабан и едоксабан не показват значими различия спрямо ВКА (19). Значителна редукция на кървенето се наблюдава само при аписабан, останалите НОАК са с подобни странични ефекти. Рискът от кървене често се цитира като причина за ненужно прекъсване и намалена употреба на НОАК, което води до по-лоши резултати. НОАК имат задоволителен профил на безопасност, като при аписабан и едоксабан рискът от хеморагии е дори по-малък, отколкото при ВКА (20).

## **ПРОМЯНА В КОГНИТИВНАТА ФУНКЦИЯ**

Според няколко проучвания пациентите с ПМ имат увеличен риск от намалени когнитивни способности и съдова деменция. Деменцията и ПМ имат общи сърдечно-съдови рискови фактори като хипертония, злоупотреба с алкохол, тютюнопушене, диабет и сърдечна недостатъчност. Зад връзката между ПМ и когнитивните нарушения се крият множество възможни механизми. Най-вероятното обяснение е тромбоемболичният феномен, който се проявява при пациенти с мозъчен инфаркт. Нарушени когнитивни способности се откриват и при пациенти, които не са прекарвали инсулт. Вероятната причина е увреда на малки съдове или микроинфаркти („тихи инсулти“) (5). Друга вероятност за връзката между когнитивния упадък и ПМ е мозъчната хипоперфузия вследствие на вариабилността в сърдечната честота при ПМ. Преустановяването на ОАК при пациенти със съдова деменция може да доведе до по-сериозни увреди и да увеличи вероятността за инсулт. Препоръчва се само при пациенти, при които е силно вероятно да имат неконтролируеми падания (епилептици), или такива, които трудно ще се придържат към терапията.

as there are different NOAC, they should not be collectively compared with warfarin. Dabigatran and apixaban both significantly reduced events of stroke and systemic emboli whilst rivaroxaban and edoxaban showed no significant differences to warfarin (19). A significant reduction in major bleeding was observed only with apixaban, other NOAC were with similar adverse events. Bleeding risk is often cited as a reason for inappropriate cessation and underuse, which leads to worse outcomes. However, NOAC in general have satisfactory safety profiles and apixaban and edoxaban even demonstrate superiority over vitamin K antagonists (VKA) with significant reduction in major hemorrhages (20).

## **COGNITIVE IMPAIRMENT**

According to several studies patients with AF have an increased incidence of impaired cognitive function and dementia. Dementia and AF have common cardiovascular risk factors, such as hypertension, excessive alcohol consumption, smoking, diabetes mellitus, and heart failure. The association between AF and cognitive impairment has a number of proposed mechanisms. The most probable explanation is a thromboembolic phenomenon, which presents as a stroke resulting in cerebral infarction. However, impaired cognitive function has been observed in patients without strokes. The probable underlying cause is small vessel disease or cerebral microinfarcts (silent strokes) (5). Another proposed concept for the link between cognitive decline and AF is the intermittent cerebral hypoperfusion because of the beat-to-beat variability that occurs in AF. Withholding OAC in patients with dementia may cause a greater disability and increase the chances of developing a stroke. It is advised only in patients who are likely to have uncontrollable falls or in patients who cannot ensure treatment adherence.

## **RATE OR RHYTHM CONTROL**

Usually rate control is sufficient to control the symptoms and is the first-line therapy in elderly patients. It is a choice of treatment when rhythm control is not efficacious. However, the best type of rate control remains unclear. The choice is often made on an individual basis regarding patients' comorbidities. Older patients often have coexisting heart and renal diseases, which can cause some limitations when choosing proper therapy. Monotherapy or a combination of beta-blockers, digoxin and non-dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) can be used as long-term rate control. Patients should undergo a routine examination for development of tachycardia-related cardiomyopathy. In case of symptoms we should consider different treatment strategy – rhythm control or ablation.

Rhythm control consists of cardioversion to sinus rhythm followed by medications for its maintenance. However, many trials showed no difference in mortality and stroke risk comparing rhythm and rate control strategy. Pharmacological cardioversion is efficacious in nearly half of the patients, mostly in patients with recent onset.



## КОНТРОЛ НА ЧЕСТОТАТА И РИТЪМА

Обикновено контролът на сърдечната честота е достатъчен, за да се купи симптоматиката, затова е и първа стъпка в терапията на възрастни пациенти. Избира се и когато опитът за повлияване върху ритъма не е ефективен. Най-добрият метод за контрол на честотата не е напълно изяснен. Изборът се прави индивидуално спрямо придружаващите заболявания на пациента. По-възрастните пациенти често имат придружаващи сърдечни и бъбречни заболявания, които могат да се окажат пречка при назначаването на терапия. За продължителен контрол на сърдечната честота може да се използват монотерапия или комбинация от бета-блокери, дигоксин и недихидропиридинови Са-антагонисти. Пациентите трябва да се подлагат на рутинни изследвания с цел предотвратяване на развитие на кардиомиопатия, обусловена от тахикардия. В случай на проява на симптоматика трябва да се прибегне към друг метод на лечение – контрол върху ритъма или аблация.

Контрол върху ритъма може да се постигне с кардиоверзия до синусов ритъм с последваща медикаментозна терапия с цел запазването му. Въпреки това голям брой проучвания показват, че няма разлика в смъртността и риска от развитие на инсулт, сравнявайки двете стратегии – контрол на сърдечната честота или ритъма. Фармакологичната кардиоверзия е ефективна при близо половината пациенти, най-често при скоро появилата се аритмия. При възрастни пациенти е предпочитана, т.к. няма необходимост от седация. Амидарон може да се използва при всички пациенти при липса на контраиндикации (1). Стратегията за pill in the pocket с пропafenон или флекаинид също може да се използва при липса на структурни заболявания. Не трябва да се забравя, че колкото повече се отлага лечението, толкова по-трудно ще е да се възстанови синусовият ритъм. При пациенти с нестабилна хемодинамика препоръчително е електрическата кардиоверзия. Изпълнява се при постоянно мониториране и седация. За да се запази синусовият ритъм, след процедурата е необходима медикаментозна терапия, съобразена с придружаващите сърдечни, чернодробни и бъбречни заболявания. Продължителен контрол върху ритъма е необходимо да се приложи само при персистиране на симптоматиката заради сериозните нежелани странични ефекти.

Бета-блокери са вероятно най-използваните медикаменти сред тази група пациенти за контрол на сърдечната честота, т.к. са добре проучени и безопасни. Метопролол сукцинат и бисопролол са безопасни при пациенти със СН. Дигоксинът не е сред предпочитаните за първа стъпка медикаменти, тъй като не оказва ефект върху честотата по време на физически усилия. Може да бъде полезен при инвалиди и пациенти, които не са физически активни.

Всички интервенции за контрол на ритъма и честотата, включително пейсмейкъри и транскатетърна аблация, могат да се използват без ограничения във възрастта.

It is favorable in older patients as sedation is not required. Amiodarone can be used effectively in all patients who lack contraindications (1). A „pill in the pocket“ with propafenone and flecainide may also be used, except for structural heart disease. However, the longer the treatment is delayed – the more difficult it will be to regain sinus rhythm. In hemodynamically unstable patients, electrical cardioversion is advised. It can be performed safely with continuous monitoring and sedation. To maintain sinus rhythm after successful cardioversion, medications are required, taking into consideration coexisting heart, hepatic or renal diseases. Long-term rhythm control therapy should be used only for symptomatic patients because of the serious side effects.

Beta blockers are probably the most used medications, because they are well investigated and safe in this group. Metoprolol succinate and bisoprolol are both safe in heart failure patients. Digoxin is not recommended for first-line therapy, because it has no effect on the ventricular rate during exercise. It may be beneficial in disabled patients or physically inactive ones. Oral amiodarone should be considered in older patients if they are unresponsive to other medications.

All available rate or rhythm interventions, including pacemakers and transcatheter ablations, should be used without any age limits. Catheter ablation in patients 75+ years of age is associated with a favorable outcome in patients with paroxysmal AF while in patients with persistent AF results are less promising. However, there are no data for increased harm from ablation in the elderly (21). It is always advisable to know the patient's activity level and mental alertness to make a proper choice of treatment. Recently the role of upstream therapy for AF has been discussed (22). Agents that are studied include angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), mineralocorticoid receptor antagonists, and statins.

## CONCLUSION

AF is a significant global burden and is more prevalent in the geriatric population. These patients have a high thromboembolic risk but also high bleeding risk, requiring balance with the therapy.

What is more is that often the thromboembolic risk is underestimated, while the bleeding risk is overestimated. Therefore, OAC continue to be underused in these individuals. When choosing the proper therapy – age should not be of utmost importance – it should rather be the patients' frailty, cognitive function, and overall status. A unified approach should be used to improve the results of older patients and cut down healthcare costs.

### Address for correspondence:

Vesela Todorova  
Medical University of Varna  
55 Marin Drinov St  
9002 Varna  
e-mail: vesela.todorova11@abv.bg

Катетърната аблация при пациенти над 75 г. показва добри резултати при пациенти с пристъпно ПМ и не е толкова обещаваща при пациенти с персистиращо ПМ. Засега няма данни за увреда от аблацията при възрастни пациенти (21). Препоръчително е да се вземе под внимание каква е физическата активност на пациента, както и менталният му статус, за да се избере правилната терапия.

През последните години се обсъжда ролята на т.нар. upstream терапия при ПМ (22). Изследва се ролята на АСЕ-инхибиторите, АРБ, минералкортикоидните рецепторни блокери и статините.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предсърдното мъждене е глобален проблем, преобладаващ сред застаряващото население. Тези пациенти имат освен висок тромбоемболичен риск и висок риск от кървене, изискващ добро балансиране в терапията. Често тромбоемболичният риск е подценяван, докато рискът от кървене е надценяван. По тази причина често използването на ОАК е ограничено в тази популация. Избирайки подходящата терапия за пациентите, водеща не трябва да е възрастта на пациента, а немощността, когнитивният статус и общото състояние. Използването на разработен подход е предизвикателство, което ще подобри резултатите на пациентите и ще намали разходите за здравеопазване.

### Адрес за кореспонденция:

Весела Тодорова  
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна  
ул. „Марин Дринов“ 55  
Варна, 9002  
e-mail: vesela.todorova11@abv.bg

## REFERENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016; 37(38):2893–2962, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:213–220
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep; 34(35):2746–51
4. Chatap, G., Giraud, K. & Vincent, JP. Atrial Fibrillation in the Elderly Facts and Management. *Drugs Aging*, 2002; 19:819. <https://doi.org/10.2165/00002512-200219110-00002>
5. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012; 184:E329–336.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983-988 011.
7. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006; 119:448.e1–19.
8. Vaziri M, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Study. *Circulation* 1994; 89: 724-30
9. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:802–9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.064
10. Kischeva A. Role of fibrosis and blocking of mineral-corticoid receptors in atrial fibrillation. PhD Thesis, 2017, Medical University, Varna, Bulgaria.
11. Кишева А, Йотов Й, Сърдечна фиброза и роля на галектин-3 в диагностичната и прогностична оценка на сърдечно болните. *Българска кардиология*. 2012(4):14-19
12. Kischeva A, Yotov Y, Chervenkov T, Bocheva Y. Does gout matter in patients with atrial fibrillation? *Journal of interventional cardiac electrophysiology*, 2018; 51:S129-S130
13. Kischeva A, Mircheva L, Atrial fibrillation in cancer patients. *Heart-Lung (Varna)*, 2017; 23:32-36
14. Mircheva L, Panayotov P, Yotov Y, Kischeva A, Donchev N, Pashev V, Degenerative mitral valve disease. *Heart-Lung (Varna)*, 2016; 22:3-12

15. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects: the Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41
16. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA* 2001; 285: 2370-5
17. The AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002; 143: 991-1001
18. Кишева А, Йотов Й, Ангелов А, Мирчева Л, Кунчев О, Пенев А. Оценка на риска и антикоагулантно лечение при болни с неклапно предсърдно мъждене в болнични условия. 2012; 17:21-24
19. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, et al. Clinical and safety outcomes of oral antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16:1103 e1-19. doi: 10.1016/j.jamda.2015.09.008
20. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2015; 132:194-204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267
21. Metzner I, Wissner E, Tilz R, Rillig A, Mathew S et al. Ablation of atrial fibrillation in patients  $\geq 75$  years: long-term clinical outcome and safety, *EP Europace*; 2016; 18(4): 543-549, <https://doi.org/10.1093/europace/euv229>
22. Kischeva A, Yotov Y, Angelov A, Penev A. Upstream therapy in atrial fibrillation. *Heart-Lung (Varna)*, 2011; 17(3-4):3-13