



## Povezanost oblika atrijalne fibrilacije sa pojavom tromboembolijskih komplikacija

### Relationship between the type of atrial fibrillation and thromboembolic events

Tatjana Potpara, Miodrag Grujić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Miodrag Ostojić,  
Marija Polovina, Aleksandra Arandjelović, Nebojša Mujović

Klinički centar Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Atrijalna fibrilacija (AF) povećava rizik od ishemijskog moždanog udara i drugih tromboembolijskih (TE) komplikacija. Cilj ove studije bio je da se ispita povezanost kliničkih oblika i pojave TE komplikacija. **Metode.** U ovo longitudinalno opservaciono istraživanje bili su uključeni bolesnici sa nevalvularnom AF, ambulantno i/ili bolnički lečeni u Kliničkom centru Srbije u periodu 1992–2003, u skladu sa međunarodnim preporukama za dijagnostiku i lečenje AF. Klinički oblici AF definisani su prema poslednjim ACC/AHA/ESC preporukama za dijagnostiku i lečenje AFs komplikacije iz 2006. Dijagnozu cerebrovaskularnih ili perifernih TE postavljali su isključivo neurolog, odnosno vaskularni hirurđ. **Rezultati.** Tokom perioda praćenja od  $9,9 \pm 6$  godina TE komplikacije zabeležene su kod 88/100 bolesnika (8%). U momentu TE komplikacija 46/88 bolesnika (52,3%) imalo je permanentnu AF. Bolesnici sa permanentnom AF od početka studije bili su značajno stariji i češće su imali pridružena srčana oboljenja, kao i dijabetes melitus. Kumulativni TE rizik tokom praćenja bio je sličan kod bolesnika sa paroksizmalnom i permanentnom AF, a značajno viši nego kod bolesnika sa perzistentnom AF. Međutim, u multivarijantnom Coxovom proporcionalnom hazardnom regresionom modelu sa oblicima AF, kliničkim i ehokardiografskim karakteristikama i terapijom za prevenciju TE na početku studije i u momentu TE komplikacije kao nezavisnim varijablama, klinički oblik AF nije identifikovan kao nezavisni prediktor TE rizika. **Zaključak.** Prevenciju TE komplikacija AF treba određivati prema dokazanim faktorima rizika, nezavisno od kliničkog oblika AF.

**Ključne reči:**  
fibrilacija pretkomora; tromboembolija;  
cerebrovaskularni poremećaji; faktori predispozicije.

#### Abstract

**Background/Aim.** Atrial fibrillation (AF) increases the risk for ischemic stroke and other thromboembolic (TE) events. Aim of the study was to examine the relationship between clinical types of atrial fibrillation (AF) and (TE) events. **Methods.** This longitudinal, observational study included patients with nonvalvular AF as main indication for in-hospital and/or outpatient treatment in the Cardiology Clinic, Clinical Center of Serbia during a period 1992–2007. The treatment of AF was based on the International Guidelines for diagnosis and treatment of AF, correspondent to given study period. Clinical types of AF were defined according to the latest ACC/AHA/ESC Guidelines for AF, from 2006. Diagnosis of central and systemic TE events during a follow-up was made exclusively by the neurologist and vascular surgeon. **Results.** During a follow-up of  $9.9 \pm 6$  years, TE events were documented in 88/100 patients (8%). In the time of TE event 46/88 patients (52.3%) had permanent AF. The patients with permanent AF were at baseline significantly older and more frequently had underlying heart disease and diabetes mellitus. Cumulative TE risk during follow-up was similar for patients with paroxysmal and permanent AF, and significantly higher as compared to TE risk in patients with persistent AF. However, multivariate Cox proportional hazard regression analysis with independent variables clinical types of AF at baseline and in the time of TE event, clinical and echocardiographic characteristics and therapy for prevention of TE complications at baseline and at the time of TE event, did not reveal independent predictive value of clinical type of AF for the occurrence of TE events during a follow-up. **Conclusion.** TE risk in patients with AF does not depend on clinical type of AF. Treatment for prevention of TE events should be based on the presence of well recognized risk factors, and not on the clinical type of AF.

**Key words:**  
atrial fibrillation; thromboembolism; cerebrovascular disorders; causality.

#### Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) značajno povišava rizik od ishemijskog moždanog udara (iCVI) i drugih tromboembolija (TE). Godišnji rizik od iCVI iznosi 5–20%, zavisno od ži-

votnog doba, pola i pridruženih oboljenja<sup>1,2</sup>. Ranije se smatralo da je intermitentna AF praćena nižim rizikom od iCVI<sup>3</sup>. Međutim, sve je više dokaza da nema razlike u riziku od iCVI kod intermitentne u odnosu na hroničnu AF, a u poslednje vreme intenzivno se istražuje da li se klinički oblici AF,

definirani prema posljednjim ACC/AHA/ESC preporukama kao paroksizmalna, perzistentna i permanentna AF, razlikuju i po TE riziku<sup>4-6</sup>. Cilj ovog istraživanja bio je da ispita povezanost kliničkih oblika AF i pojave TE komplikacija.

### Metode

U ovo longitudinalno opservaciono kliničko istraživanje bili su uključeni bolesnici koji su zbog AF ambulantno i/ili bolnički lečeni u Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu 1992–2007, pod uslovom da je AF prvi put dijagnostikovana najkasnije januara 2003. godine, tako da je ukupno praćenje moglo da traje najmanje pet godina ili do smrtnog ishoda.

U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa akutnim uzrocima AF, značajnim oboljenjima srčanih zalistaka, oboljenjima sprovodnog sistema ili preekscitacijom komora, ejectionom frakcijom leve komore (LKEF)  $\leq 25\%$ , malignitetima ili odmaklom fazom bilo koje hronične bolesti, kao i bolesnici koji su AF imali i ranije, ali aritmija nije bila dobro dokumentovana.

Dijagnostika i terapija AF tokom studije obavljane su u skladu sa međunarodnim preporukama važećim u datom periodu studije. Kontrolni ehokardiografski pregledi rađeni su kod svih bolesnika, najmanje jednom u 3 do 5 godina, a po potrebi i više puta godišnje. Podela na paroksizmalnu, perzistentnu i permanentnu AF, kao i na „lone“, idiopatsku i aritmiju sa pridruženim srčanim oboljenjem, korišćene u studiji, odgovaraju definicijama navedenim u Preporukama za lečenje AF iz 2006 godine<sup>6</sup>. Za bolesnike iz ranijih perioda studije, klasifikacija AF urađena je naknadno, na osnovu detaljnog pregleda kompletne medicinske dokumentacije od početka studije. Osnovni terapijski stav tokom cele studije bio je da se pokušava uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma ukoliko postoje realni izgledi i nema kontraindikacija za takvo lečenje. Principi primene oralne antikoagulantne terapije (OAK), kontrole srčanog ritma i kontrole srčane frekvencije tokom studije usklađivani su sa najnovijim prihvaćenim međunarodnim preporukama u datom periodu studije.

Dijagnozu cerebrovaskularnog insulta, tranzitornih ishemijskih epizoda i perifernih tromboembolija postavljali su isključivo neurolog, odnosno vaskularni hirurđ. Učestalost ambulantnih kontrola i hospitalizacija indikovanih radi dijagnostike i lečenja AF zavisila je od kliničke procene, a svi bolesnici koji nisu bar jednom pregledani tokom 2006, pozvani su na ambulantnu kontrolu u periodu od januara do novembra 2007 godine.

Numeričke neprekidne varijable prikazane su kao aritmetička sredina i odgovarajuća standardna devijacija. Za proveru normalnosti njihove raspodele korišćen je Kolmogorov-Smirnovljev test, a za ispitivanje značajnosti razlike Studentov *t*-test i jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA). Atributivne varijable merene nominalnom skalom merenja prikazane su kao apsolutni ili relativni brojevi, a za ispitivanje značajnosti razlike korišćen je  $\chi^2$  test (Pearson). Za analizu vremenskog intervala do pojave ispitivanog događaja korišćena je Kaplan-Meierova ocena funkcije preživljavanja, a za ispitivanje povezanosti oblika AF i pojave TE komplikacija univarijantni i multivarijantni Coxov proporcionalni hazardni regresioni metod. U multivarijantnoj analizi kao kovarijate korišćene su sledeće varijable: životno doba na početku studije, pol, „lone“ i idiopatska AF, hipertenzija, koronarna bolest, kardiomiopatije, srčane mane/veštačke valvule, srčana insuficijencija, ranije TE, dilatirana leva pretkomora, redukovana LKEF, terapija za prevenciju TE na početku studije i u momentu TE, oblik AF na početku studije i u momentu TE. U svim analizama uzimana je vrednost  $p < 0,05$  za značajnost razlike. Opisane statističke analize rađene su u programu *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

### Rezultati

U studiju je bilo uključeno 1 100 bolesnika koji su praćeni prosečno  $9,9 \pm 6$  godina. Na početku studije, bolesnici sa permanentnom AF bili su stariji i češće su imali pridruženo srčano oboljenje, srčanu insuficijenciju i dijabetes, kao i dilatiranu levu pretkomoru i redukovanu LKEF, a bolesnici sa paroksizmalnom AF najređe su dobijali OAK (tabela 1).

Tabela 1

Kliničke karakteristike i terapija bolesnika sa paroksizmalnom, perzistentnom i permanentnom atrijalnom fibrilacijom (AF) na početku studije

Karakteristike bolesnika	Paroksizmalna AF		Perzistentna AF		Permanentna AF		<i>p</i>
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Broj bolesnika	665	60,5	225	20,4	210	(19,1)	
Godine života ( $\bar{x} \pm SD$ )	51,84 $\pm$ 12,11		51,41 $\pm$ 13,23		56,63 $\pm$ 10,61		< 0,001
Pol							
ženski	281	42,3	41	18,2	67	31,9	< 0,001
muški	384	57,7	184	81,8	143	68,1	< 0,001
Lone/idiopatska AF	296	44,5	94	41,7	52	24,7	< 0,001
Hipertenzija	322	48,4	107	47,6	123	58,6	0,011
Kardiomiopatije	26	3,9	23	10,2	55	26,2	< 0,001
Koronarna bolest	27	4,1	15	6,7	11	5,2	
Srčane mane/VV	32	4,8	33	10,2	16	7,6	0,011
Diabetes mellitus	43	6,5	9	4,0	24	11,4	0,021
SI	13	2,0	15	6,7	32	15,2	< 0,001
Ranije TE	6	0,9	3	1,3	4	1,9	
LP > 40 mm*	161	24,5	118	52,9	145	70,4	< 0,001
Lkef < 50%*	46	7,0	35	15,7	66	32,0	< 0,001
Bez prevencije TE	273	41,1	19	8,4	12	5,7	< 0,001
Aspirin	374	56,2	55	24,4	105	50,0	< 0,001
OAK	18	2,7	151	67,1	93	44,3	< 0,001

VV – veštačke valvule; LP – leva pretkomora; \*podaci poznati za 1086 bolesnika, odnosno za 657 bolesnika sa paroksizmalnom, 223 sa perzistentnom i 206 sa permanentnom AF; OAK – oralni antikoagulansi; SI – srčana insuficijencija; TE – tromboembolija; EF – ejectionna frakcija

Pojava TE zabeležena je kod 88 bolesnika (8%) i to iCVI kod 58 (5,3%), tranzitorne ishemijske epizode kod 21 (1,9%) i periferne TE kod 9 bolesnika (0,8% studijske populacije). Bolesnici sa TE bili su stariji, češće su imali hipertenziju, kardiomiopatiju, dilatiranu levu pretkomoru, sniženu LKEF i ranije TE, a ređe lone ili idiopatsku AF (tabela 2). Bolesnici sa TE češće su imali i permanentnu AF. Naime, nešto više od polovine bolesnika kod kojih su zabeležene TE imali su u tom trenutku permanentnu AF, a najmanje je bilo bolesnika sa per-

zistentnom aritmijom (tabela 3). Sa druge strane, bolesnici sa paroksizmalnom AF u vreme pojave TE najčešće nisu dobijali nikakvu preventivnu terapiju (tabela 3).

Kaplan-Meierova procena vremenskog intervala do pojave TE komplikacija u našoj studiji pokazala je da bolesnici sa paroksizmalnom AF imaju sličan kumulativni rizik od pojave TE kao bolesnici sa permanentnom AF, dok je ovaj rizik značajno niži kod bolesnika sa perzistentnim oblikom aritmije (slika 1).

**Tabela 2**  
**Kliničke i ehokardiografske karakteristike i terapija bolesnika sa i bez tromboembolije (TE)**

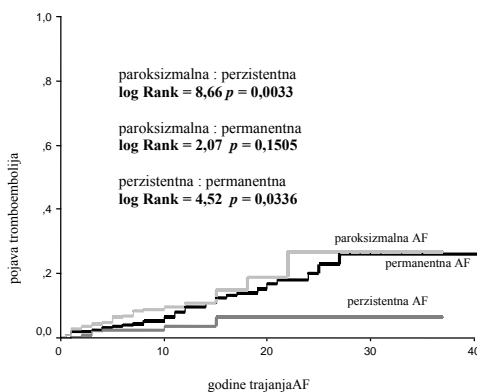
Karakteristike bolesnika	Ukupno		Sa TE		Bez TE		<i>p</i>
	n	% od 1 100	n	% od 88	n	% od 1 012	
Godine života ( $\bar{x} \pm SD$ )	52,7	± 12,2	57,6	± 10,3	52,2	± 12,3	< 0,001
ženski	389	35,4	27	30,7	362	35,8	
muški	711	64,6	61	69,3	650	64,2	
Lone/idiopatska AF	442	40,2	21	23,9	421	41,6	0,001
Hipertenzija	552	50,2	57	64,8	495	48,9	0,004
Koronarna bolest	53	4,8	6	6,8	47	4,6	
Kardiomiopatije	104	9,5	14	15,9	90	8,9	0,031
Srčane mane/VV	71	6,4	8	9,1	63	6,3	
SI	60	5,5	8	9,1	52	5,1	
Ranije TE	13	1,2	5	5,7	8	0,8	< 0,001
Diabetes	76	6,9	10	11,4	66	6,5	
Dilatirana LP*	424	39,0	47	53,4	377	37,8	0,004
Snižena EF*	147	13,5	23	26,1	124	12,4	< 0,001
Paroksizmalna AF	665	60,5	48	54,5	617	61,0	
Perzistentna AF	225	20,5	13	14,8	212	20,9	
Permanentna AF	210	19,1	27	30,7	183	18,1	0,004
Bez prevencije TE	304	27,6	23	26,1	281	27,8	
Aspirin	534	48,5	45	51,1	489	48,3	
OAK	262	23,8	20	22,7	242	23,9	

TE – tromboembolija; VV – veštačke valvule; LP – leva pretkomora; EF – ejskciona frakcija; \*podaci poznati za 1 086 bolesnika, OAK – oralni antikoagulansi; SI – srčana insuficijencija

**Tabela 3**  
**Oblik atrijalne fibrilacije (AF) i terapija u momentu tromboembolije (TE)**

Primenjena terapija	Paroksizmalna AF		Perzistentna AF		Permanentna AF		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Broj bolesnika sa AF	33/88	38,4	7/88	8,1	46/88	52,3	0,013
Bez terapije	10/33	30,3	1/7	14,3	9/46	19,6	
Aspirin	19/33	57,6	6/7	85,7	18/46	39,1	0,029
OAK	4/33	12,2	0/7	0,0	19/46	41,3	

OAK – oralni antikoagulans



Godine trajanja AF	Broj bolesnika pod rizikom		
	paroksizmalna AF	perzistentna AF	permanentna AF
5	327	212	478
10	109	80	245
15	44	33	133
20	20	19	64

**Sl. 1 – Pojava tromboembolijskih komplikacija u grupama sa paroksizmalnom, perzistentnom i permanentnom atrijalnom fibrilacijom (AF)**

Mada je u univarijantnom Coxovom proporcionalnom hazardnom regresionom modelu permanentna AF bila statistički značajno povezana sa pojavom TE, multivarijantna analiza pokazala je da oblik AF nije nezavisni prediktor rizika od pojave TE komplikacija (tabela 4).

zadovoljavajuća<sup>5, 16-18</sup>. Postoji tendencija da se OAK ne primenjuju kod svih visokorizičnih bolesnika, dok se bolesnici sa AF i malim TE rizikom nepotrebno izlažu mogućnosti da dođe do hemoragijskih komplikacija, jer se OAK primenjuje i kada nema pravih indikacija<sup>16-18</sup>. Pored toga,

**Tabela 4**  
**Univarijantna i multivarijantna Coxova proporcionalna hazardna regresiona (HR) analiza povezanosti oblika atrijalne fibrilacije (AF) i pojave tromboembolije (TE) tokom praćenja**

	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	<i>p</i>	HR	95% CI	<i>p</i>
Paroksizmalna AF	0,77	0,50–1,19	0,2411	---	---	---
Perzistentna AF	0,67	0,36–1,24	0,2013	---	---	---
Permanentna AF	1,90	1,20–3,02	0,0064	---	---	---

## Diskusija

Prema rezultatima naše studije oblik atrijalne fibrilacije nije nezavisni prediktor povećanog TE rizika, odnosno pojava TE komplikacija kod bolesnika sa AF ne zavisi od toga da li je aritmija paroksizmalna, perzistentna ili permanentna. Identične rezultate pokazala je *Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation* (EHS-AF) studija, koja je prva ispitivala povezanost pojave TE komplikacija i kliničkih oblika AF definisanih prema poslednjim ACC/AHA/ESC preporukama za dijagnostiku i lečenje AF<sup>5,6</sup>.

Rezultati procena TE rizika u odnosu na kliničke oblike AF u ranijim istraživanjima u velikoj meri zavise od definicije oblika AF, jer se izraz hronična AF koristio za svaku aritmiju dužeg trajanja, a naziv paroksizmalna AF često je obuhvatao kraće epizode aritmije sa spontanom prekidanjem, ali i skorašnju perzistentnu AF<sup>6</sup>. U poslednje vreme sve je više dokaza da paroksizmalna AF ima isti rizik od pojave TE kao i AF dužeg trajanja<sup>4-7</sup>. Prema tome, primena OAK u kliničkoj praksi treba da se zasniva na proceni TE rizika prema prisustvu dokazanih faktora rizika od TE, nezavisno od oblika AF<sup>6,8</sup>. Prediktivna vrednost ranijeg moždanog udara, arterijske hipertenzije, odmaklog životnog doba i srčane insuficijencije nedvosmisleno je utvrđena, a pokazalo se da izvesni značaj imaju i takozvani „slabiji“ faktori rizika, kao što su šećerna bolest i ženski pol<sup>8</sup>. Postoji više skala za stratifikaciju TE rizika i, mada nijedna nije savršena, u praksi se najčešće koristi CHADS2 skor, naveden i u poslednjim preporukama<sup>6,9,10</sup>.

Postoje ubedljivi dokazi o efikasnosti i prihvatljivoj bezbednosti terapije za prevenciju TE komplikacija AF<sup>11-15</sup>. I pored toga, prema rezultatima nekoliko skorašnjih istraživanja, primena OAK u kliničkoj praksi i dalje nije sasvim

bolesnici sa paroksizmalnom AF dobijaju OAK ređe od ostalih, bez obzira na TE rizik<sup>16-17</sup>. Slično se pokazalo i u našem istraživanju u kome bolesnici sa paroksizmalnom AF nisu uopšte dobijali terapiju za prevenciju TE, što je bilo značajno češće nego kod bolesnika sa perzistentnom i permanentnom AF, a i kada jesu, to je najčešće bio aspirin, a retko OAK. Najmanji kumulativni rizik od pojave TE komplikacija u našoj studiji imali su bolesnici sa perzistentnom AF, najverovatnije zbog toga što su pre i posle svake elektivne kardioverzije dobijali OAK u skladu sa preporukama<sup>6</sup>. Bolesnici sa permanentnom AF možda se nisu uvek pridržavali preporučene terapije ili se nisu dovoljno često kontrolisali tokom dugotrajnog lečenja.

Ovo istraživanje ima neizbežna ograničenja svojstvena opservacionim studijama. Pored toga, analiza primene OAK rađena je prema kliničkim oblicima AF, a eventualne razlike u stepenu rizika od TE komplikacija uključene su u ispitivanje samo kroz analizu razlika između bolesnika sa paroksizmalnom, perzistentnom i permanentnom AF na početku studije. Dužina primene OAK i vreme provedeno u terapijskom opsegu vrednosti *International Normalized Ratio* (INR), takođe, nisu uključeni u analizu. Sa druge strane, ova studija obuhvata veliki broj bolesnika sa dugačkim periodom praćenja i omogućava orijentacioni uvid u prevenciju TE komplikacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

## Zaključak

Rizik od pojave TE komplikacija kod bolesnika sa AF ne zavisi od kliničkog oblika aritmije. Terapiju za prevenciju TE treba određivati na osnovu dokazanih faktora rizika, a ne prema kliničkom obliku AF.

## L I T E R A T U R A

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983–8.
2. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864–70.
3. Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. *Arch Intern Med* 1996; 156(4): 362–7.
4. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1): 183–7.

5. *Nieuwlaat R, Dinb T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, et al.* Euro Heart Survey Investigators. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008; 29(7): 915–22.
6. *Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2007; 28(16): 2046.
7. *Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al.* Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(22): 2156–61.
8. *Hughes M, Lip GY.* Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99(2): 295–304.
9. *Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group.* Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008; 39(6): 1901–10.
10. *Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE et al.* ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(8): 810–5.
11. *Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857–67.
12. *Odén A, Fablén M, Hart RG.* Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117(5): 493–9.
13. *Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al.* Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120(8): 700–5.
14. *Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290(20): 2685–92.
15. *Willems R, Exner DV.* Do population studies confirm the benefit of oral anticoagulation in atrial fibrillation demonstrated in clinical trials? *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 10 Suppl 1: 9–16.
16. *Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al.* Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 3018–26.
17. *Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M.* Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J* 2006; 27(16): 1954–64.
18. *Rowan SB, Bailey DN, Bublitz CE, Anderson RJ.* Trends in anticoagulation for atrial fibrillation in the U.S.: an analysis of the national ambulatory medical care survey database. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(14): 1561–5.

Rad primljen 02. II 2009.