

Pregledni prispevek/Review article

# POMEN ZGODNJE KONVERZIJE PAROKSIZMALNE ATRIJSKE FIBRILACIJE

## THE IMPORTANCE OF EARLY CARDIOVERSION OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

Franc Verovnik

Interni oddelek, Splošna bolnišnica, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Prispelo 2001-04-17, sprejeto 2001-09-25; ZDRAV VESTN 2002; 71: 39-42

**Ključne besede:** paroksizmalna atrijska fibrilacija; kardioverzija; povečano strjevanje krvi; antikoagulantno zdravljenje

**Izvleček** – Izhodišča. Atrijska fibrilacija je ena najpogostejših aritmij. Glede na njen časovni potek razlikujemo akutne in kronične oblike. Klasifikacija akutnih oblik še ni zadovoljivo rešena. Ena od akutnih oblik je paroksizmalna atrijska fibrilacija, pri kateri so napadi različni po pogostnosti, trajanju in kliničnih manifestacijah. Lahko so povsem asimptomatski ali pa povzročijo pomembne hemodinamske motnje, ki jih bolniki običajno slabo prenašajo. Vse več je dokazov, da se lahko tudi pri napadih paroksizmalne atrijske fibrilacije poveča strjevanje krvi, kar je sicer že dolgo znano pri kroničnih oblikah atrijske fibrilacije. Možnost tromboemboličnih zapletov se verjetno povečuje s trajanjem paroksizma atrijske fibrilacije in je odvisna od dejavnikov tveganja za nastanek tromboembolizmov.

Zaključki. Čimprejšnja konverzija v sinusni ritem je indicirana zlasti pri tistih oblikah paroksizmalne atrijske fibrilacije, pri katerih se pojavljajo pomembne hemodinamske motnje. Lahko se odločimo za konverzijo z zdravili ali elektrokonverzijo. Zgodnja konverzija je priporočljiva tudi zato, ker je možnost tromboemboličnih zapletov kmalu po nastanku aritmije najmanjša. Zanesljivih priporočil o antikoagulantni zaščiti pri napadu paroksizmalne atrijske fibrilacije še ni. O trajnem antitrombotičnem zdravljenju se odločamo glede na pogostnost in trajanje napadov, bolnikovo starost in dejavnike tveganja za nastanek tromboembolizmov pri atrijski fibrilaciji.

## Uvod

Atrijska fibrilacija (AF) je ena najpogostejših motenj srčnega ritma. Bolniki s to aritmijo običajno čutijo pospešeno neredno utripanje srca, pri naporu se hitro zadihajo ali čutijo bolečine v prsnem košu, njihova telesna zmogljivost je zmanjšana, kar je posledica hemodinamskih motenj (1). Pri dolgotrajni tahiaritmiji se lahko razvije tahikardna kardiomiopatija (2). Ena od najpomembnejših nevarnosti AF je nastajanje strdkov, ki je povezano s spremenjenim pretokom krvi skozi srce (3). Posledica so pogosti tromboembolični zapleti, med njimi kar dve tretjini v obliki ishemičnih možganskih kapi (4). Okoliščine, ki privedejo do teh zapletov, so že dobro raziskane pri kroničnih oblikah AF, manj pa so jasne pri intermitentnih oblikah, med katere spada paroksizmalna atrijska fibrilacija (PAF). Vse več je doka-

**Key words:** paroxysmal atrial fibrillation; cardioversion; hypercoagulability; anticoagulation

**Abstract** – Background. Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias. There is a traditional division by time course into acute and chronic forms. The classification of acute forms is unsatisfactory. Paroxysmal atrial fibrillation is one of the acute forms. There is a great variation in the frequency, duration and clinical pictures of its episodes. These can be asymptomatic or may cause significant hemodynamic disturbances, more or less unpleasant for the patients. There is growing evidence that paroxysmal atrial fibrillation could confer a hypercoagulable state, which is well known for the chronic atrial fibrillation. The possibility of thromboembolic incidents increases with the duration of an episode of paroxysmal atrial fibrillation and is dependent on risk factors for thromboembolisms.

Conclusions. The early cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation into sinus rhythm is indicated when significant hemodynamic disturbances are present. Pharmacological or electrical cardioversion could be used. The early cardioversion is also recommended, as the possibility of thromboembolic incidents in the first few hours is very low. There are no firm guidelines for prophylactic anticoagulation during an attack of paroxysmal atrial fibrillation. The decision for permanent antithrombotic therapy of patients with paroxysmal atrial fibrillation is based on duration and frequency of episodes, on patient's age, and risk factors for thromboembolisms in atrial fibrillation.

zov, da lahko tudi ta oblika AF pomembno ogroža bolnike zaradi hemodinamskih motenj ali tromboemboličnih zapletov. Zato jo je treba pravočasno prepoznati in pravilno zdraviti.

## Opredelitev paroksizmalne atrijske fibrilacije

V praksi se je uveljavil izraz paroksizmalna atrijska fibrilacija (PAF) za akutno nastale in kratkotrajne epizode AF, ki jih bolniki zaznajo in imajo ob tem različne težave, zaradi česar so potrebni ustrezni terapevtski ukrepi. Pravilna opredelitev PAF je še vedno težavna, ker doslej še ni bil sprejet splošno veljaven konsenz glede klasifikacije AF, tako da vlada na tem področju precejšnja zmeda (5).

Starejše delitve AF na idiopatske in organsko pogojene (6) ali na akutne in kronične oblike (7) so preveč pomanjkljive. Zato so jih poskušali dopolniti in razčleniti. Tako je Levy s sodelavci predlagal delitve na paroksizmalne in kronične oblike (8). Pri tej klasifikaciji so za razvrščanje nujno potrebni anamnestični podatki in potrditev AF s posnetkom EKG. Za paroksizmalno se šteje AF, ki traja več kot 2 minuti in manj kot 7 dni, če bolnik navaja vsaj eno ali več epizod AF, ki so spontano prenehale. Če traja epizoda ob pregledu bolnika 7 ali več dni, je to že kronična oblika ne glede na prejšnje napade. Kadar ugotovimo pri določenem bolniku po anamnezi prvo simptomatsko epizodo, ki je daljša od 48 ur in krajša od 7 dni ali pa njenega nastanka ni možno točno časovno opredeliti (npr. pri asimptomatski AF), lahko gre za prvo epizodo AF ali za prvo odkritje AF. To je po Levyju tretja oblika, imenovana novonastala ali novoodkrita AF (če je AF asimptomatska in narključno ugotovljena).

Tudi Evropsko kardiološko združenje je v svojih priporočilih o zdravljenju AF leta 1998 sprejelo podobno klasifikacijo AF in PAF, kot so jo predlagali Levy in sodelavci (9). V navodilih so se določneje opredelili do persistentnih oblik AF. Sem sodijo tiste paroksizmalne epizode AF, ki trajajo več kot 48 ur, to je tisto časovno obdobje, po katerem je že potrebno uvesti antikoagulantno zdravljenje pred konverzijo.

Znana je še klasifikacija, ki sta jo predlagala Gallagher in Camm, in sicer delitev AF na paroksizmalne, persistentne in permanentne oblike (10). Paroksizmalne in persistentne oblike so precej heterogena skupina glede na pojavljanje, potek in konverzijo v sinusni ritem. Po tej klasifikaciji bi šlo za PAF, če se napadi AF ponavljajo izmenično s sinusnim ritmom in večinoma spontano končajo. Trajanje in pogostnost paroksizmov sta različna: od kratkih epizod AF do takih oblik, ko so obdobja sinusnega ritma le kratkotrajna. Pri persistentni obliki traja AF več kot 48 ur in ne mine spontano, zato jo je treba prekiniti s konverzijo. Med obema opisanimi oblikama ni vedno možno absolutno razločevanje. Do spontane konverzije lahko namreč pride tudi čez več kot 24 ali celo 48 ur, vendar se v praksi običajno odločamo za zgodnejšo konverzijo. Takrat ni možno zaključiti, če je šlo v konkretnem primeru za paroksizmalno ali persistentno obliko. Zato sta avtorja predlagala še mešano kategorijo za bolnike, pri katerih AF občasno spontano preneha, občasno pa je potrebna konverzija.

## Razlogi za zgodnjo konverzijo paroksizmalne atrijske fibrilacije

Za čimbolj zgodnjo konverzijo PAF v sinusni ritem se odločamo iz več razlogov, predvsem zaradi hemodinamskih motenj in nevarnosti tromboemboličnih zapletov. Hkrati z zgodnjo konverzijo ritma v klinični praksi preprečujemo prehod kratkotrajne AF (ne glede na klasifikacijo) v persistentno AF, ker predvidevamo, da s tem bolj učinkovito vzdržujemo sinusni ritem. Pri raznih poskusih se je namreč izkazalo, da lahko že po 30 minutah po nastanku AF pride do tako imenovanega električnega remodeliranja levega preddvora (11). Pri poskusih na živalih so prve umetno sprožene epizode AF še spontano prešle v sinusni ritem po koncu stimulacije. Pri kasnejših ponovnih stimulacijah so postale vse daljše, dokler niso prešle v persistentno obliko (12). Vzrok naj bi bilo progresivno krajšanje efektivne refraktarne dobe v preddvoru, ki se krajša sorazmerno s številom in trajanjem epizod AF, kar končno privede do trajne oblike AF. Ti rezultati so skladni s kliničnimi opažanji, da običajno sledijo vse daljšim paroksizmom AF vedno daljše epizode AF, s čimer se zmanjšuje možnost konverzije v sinusni ritem in kasnejše vzdrževanje tega ritma.

Iz izkušenj je znano, da bolniki epizode PAF običajno slabo prenašajo, kar lahko pripišemo nenadno nastalim hemodinamskim motnjam. Tako so pri bolnikih brez organske bole-

zni srca ugotovili med umetno sproženim napadom PAF padec sistoličnega krvnega tlaka, zmanjšan utripni volumen srca, zvišan srednji tlak v pljučnih arterijah in zagozditveni tlak v pljučnih kapilarah (1, 13). Posledični simptomi so za bolnika zelo neprijetni in ga prestrašijo. Mnogi čutijo nelagodnost v prsih in omotico, ker so običajno srčne frekvence pri PAF višje kot pri zdravljeni permanentni AF. Bolniki z ishemično boleznijo srca lahko dobijo napade stenokardij, pri hujši okvari srca pa se lahko razvije pljučni edem. Pogosti napadi AF lahko pomembno zaznamujejo bolnikov način življenja (14). Glede na rezultate raziskav se sicer pri približno 50 do 60% bolnikov z napadom PAF spontano vzpostavi sinusni ritem v prvih 24 do 48 urah, vendar se v praksi praviloma v tem času že odločimo za aktivno konverzijo z zdravili ali z elektrokonverzijo (15–17). Na spontano konverzijo običajno ni možno čakati, ker bolniki slabo prenašajo PAF, hkrati pa se želimo izogniti možnim zapletom. Znani so tudi klinični in ehokardiografski parametri, pri katerih je zmanjšana možnost spontane konverzije: zvišan krvni tlak, ishemična bolezen srca, srčno popuščanje, znižanje veznice ST v EKG, povečan levi preddvor, znižan iztisni delež levega prekata in zmerna ali huda insuficienca mitralne zaklopke (16).

Drugi razlog za čimprejšnjo konverzijo AF v sinusni ritem je nevarnost tromboemboličnih zapletov. Tri dejavnike, ki privedejo do teh zapletov, je že pred skoraj 150 leti opisal Virchow (18). Strdki lahko namreč nastanejo zaradi nepravilnosti pri pretoku krvi, zgradbi žilne stene in v sestavi krvi.

Zaradi neenakomernega gibanja preddvornih sten prihaja do vrtnčenja ali manjših zastojev krvi, zlasti v avrikulah, kar se lahko pri transezofagealni ehografski preiskavi srca (TEE) pokaže kot spontani kontrast (19). Pri obolenjih srca z okvaro zaklopk, zvečanimi preddvori ali oslabiljeno krčljivostjo prekatov ter pri srčnem popuščanju je zastoj krvi v preddvorih še bolj izrazit, zato so ta obolenja povezana z dodatno zvečanim tveganjem za tromboembolične zaplete pri AF (20). Tudi pri bolnikih s kratkotrajno AF pride do zastoja krvi v preddvorih (pojavljanja spontanega kontrasta) (19). Kljub predvidevanju, da lahko pričakujemo nastanek strdka v preddvoru šele, kadar traja AF več kot dva do tri dni, so v levem preddvoru ugotovili strdke pri 14% bolnikov s kratkotrajno AF in predhodnimi embolizmi (21).

Motnje v pretoku krvi skozi aritmične preddvore povzročijo okvaro endotelija. Če je AF pridružena arterijska hipertenzija, je teh okvar pomembno več (22, 23).

Nepravilnosti v sestavi krvi so tretja komponenta Virchowovega triasa. S številnimi raziskavami so dokazali, da gre pri AF za nenormalno povečano nastajanje strdkov in posledične tromboembolizme (24). Pri tem so patološko spremenjeni različni kazalci koagulacije in hemostaze (25). Spremembe niso povezane ali odvisne od vzrokov za nastanek AF (26). Njihovo pojavljanje in razvoj je možno preprečiti z ustreznim anti-trombotičnim zdravljenjem ali s konverzijo AF v sinusni ritem (20, 27). To so skušali dokazati z obsežnimi randomiziranimi prospektivnimi raziskavami pri bolnikih z AF, pri katerih so proučevali uspešnost zdravljenja z varfarinom in aspirinom pri preprečevanju nastanka ishemičnih možganskih kapij (28).

Izkazalo se je, da gre pri nenormalno povečanem strjevanju krvi pri AF za zelo kompleksna dogajanja. Očitno namreč ni AF edini vzrok za nastanek motenj v strjevanju krvi, agregaciji trombocitov, temveč se te motnje pojavljajo tudi neodvisno od AF pri bolezenskih stanjih, ki lahko povzročajo AF. To velja zlasti za srčno popuščanje in arterijsko hipertenzijo (29, 30). Zato je morda tudi nastajanje strdkov bistveno bolj povečano, če se AF pojavi pri teh boleznih.

Vzroki za povečano strjevanje krvi pri AF še niso v celoti raziskani in pojasnjeni. Ni še čisto gotovo, ali so vrednosti kazalcev hemostaze v periferni krvi enake kot v levem preddvoru? Ključno pa je vprašanje, če je povečano strjevanje krvi enako

pomembno pri paroksizmalni, persistentni ali permanentni AF? Pri dolgotrajnejših AF o tem ni dvoma, več nejasnosti pa je v zvezi s kratkotrajnimi oblikami AF. Z rezultati nekaterih raziskav niso uspeli dokazati, da bi PAF pomembno vplivala na koagulacijski sistem (31), medtem ko drugi raziskovalci dokazujejo, da je tudi pri PAF povečana koagulabilnost krvi in tako tudi večja možnost nastanka tromboemboličnih zapletov.

Vzrok za razhajanja o tem problemu do neke mere pojasnjuje ugotovitve Sohare in sodelavcev, da se povišajo kazalniki povečane koagulacije in agregacije trombocitov pri bolnikih s PAF šele potem, ko ta traja 12 do 16 ur ali več (33). Povečana aktivnost trombocitov in koagulabilnost trajata še približno en teden po konverziji v sinusni ritem. Zanimive rezultate je pokazala raziskava, pri kateri so primerjali označevalce trombofilije pri elektrokonverziji PAF in pri konverziji z zdravili (34). Ugotovili so, da imajo bolniki s PAF povišane kazalnike povečane koagulacije. Vrednosti kazalnikov so bile značilno večje po elektrokonverziji kot po konverziji z zdravili in so bile odvisne od velikosti uporabljene energije. Ali je torej elektrokonverzija PAF slabša izbira za bolnike v primerjavi z medikamentozno konverzijo? Zaenkrat to ni razjasnjeno, saj klinični dokazi potrjujejo enako nevarnost za nastanek strdkov tako pri električni kot pri medikamentozni konverziji (35).

Dokončnih priporočil o antikoagulacijskem zdravljenju bolnikov s PAF še ni, ker še ni dovolj dobro razjasnjeno razmerje med tveganjem in koristnostjo tromboprofilakse pri PAF. To velja tako za začasno tromboprofilakso pri načrtovani konverziji PAF kot za trajno antikoagulantno zdravljenje pri bolnikih s pogostimi PAF. Pri načrtovani konverziji PAF nekateri zagovarjajo uporabo heparina pri bolnikih s povečanim tveganjem za tromboembolične zaplete, to je po preboleli TIA, možganski kapi ali sistemski emboliji, zvišanem krvnem tlaku in srčnem popuščanju. Uspešnost heparina v teh primerih zaenkrat še ni dovolj zanesljivo dokazana. Iz doslej znanih podatkov pa je za bolnika najbolj varno, če je opravljena konverzija PAF v sinusni ritem čim bolj hitro po nastanku, vsaj v času prvih 48 ur, ko je možnost nastanka tromboembolij dokazano zelo majhna (32, 36).

O trajnem antitrombotičnem zdravljenju bolnikov s PAF se je treba odločiti individualno. Pri odločitvi upoštevamo pogostost in trajanje epizod PAF ter bolnikovo starost. Ti bolniki so praviloma mlajši in imajo manj pridruženih srčnožilnih boleznih kot bolniki s permanentno AF, zato je absolutno tveganje za tromboembolične zaplete pri njih manjše. Vendar so po zadnjih spoznanjih možnosti za nastanek možganske kapi enake pri paroksizmalnih in permanentnih oblikah AF, če upoštevamo vse dejavnike tveganja (37). Odločitev glede antikoagulantnega zdravljenja otežkoča še dejstvo, da imajo lahko taki bolniki veliko napadov asimptomatske ali »neme« AF (38). Če so napadi AF zelo redki in gre za bolnike, stare manj kot 75 let brez pomembnih dejavnikov ogrožanja, zlasti boleznih srca, zadošča samo antiagregacijsko zdravljenje. Za starejše od 75 let, z zbolelim srcem ali enim od pomembnih dejavnikov ogrožanja, pa je nujno zdravljenje z varfarinom (39).

Očitno je, da se z novimi dognanji o povečanem strjevanju krvi pri AF pojavljajo vedno nova vprašanja, ki terjajo jasne odgovore. Še vedno se namreč dogaja, da doživljajo bolniki z AF možganske kapi ali druge tromboembolične zaplete, čeprav se redno zdravijo po vseh priporočilih tromboprofilakse (40). Zato bo treba čim bolj spoznati vzroke za povečano koagulabilnost pri AF.

## Zaključki

PAF je ena od akutnih pojavnih oblik AF, ki bolnikom zaradi nenadoma nastalih motenj hemodinamike povzroča neprijetne simptome. Če napad ne mine spontano ali s pomočjo zdravil, ki jih imajo nekateri bolniki že predpisane, se po navadi zatečejo po zdravniško pomoč. Hitra in zgodnja konverzija v

sinusni ritem je zlasti nujna, če gre za pomembne hemodinamske motnje. Bolniki so med napadom PAF ogroženi tudi zaradi potencialnih tromboemboličnih zapletov. Možnost za nastanek teh zapletov se povečuje, kolikor dlje traja epizoda PAF, zato je pomembno doseči konverzijo v sinusni ritem z zdravili ali elektrokonverzijo v prvih 48 urah po nastanku AF. V tem času je verjetnost tromboembolizmov dokazano najmanjša. Pri bolnikih s pogostimi napadi PAF je treba razmisliti tudi o uvedbi trajnega antikoagulantnega zdravljenja, pri čemer upoštevamo še trajanje napadov PAF, bolnikovo starost in dejavnike ogrožanja za nastanek tromboemboličnih zapletov pri AF.

## Literatura

- Lau CP, Leung WH, Wong CK et al. Haemodynamics of individual atrial fibrillation: A comparative assessment with sinus rhythm, atrial and ventricular pacing. *Eur Heart J* 1990; 11: 219-24.
- Wellens HJJ, Rodriguez LM, Smeets JLRM, Cheriex EC, Pieters F, Dulk K. Tachycardiopathy in patients with supraventricular tachycardia with emphasis on atrial fibrillation. In: Olsson SB, Allessie MA, Campbell RWF eds. *Atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., 1994: 333-42.
- Kamp O, Van Huizum MA, Verhorst PMJ et al. Left atrial flow velocity in patients with atrial fibrillation and systemic embolism (abstract). *Circulation* 1991; 84: Suppl II: II-411-II-411.
- Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fischer CM. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* 1977; 40: 509-13.
- Levy S. Nomenclature of atrial fibrillation or the Tower of Babel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 583-5.
- Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954; 16: 189-94.
- Lewis T. The value of quinidine in cases of auricular fibrillation. *Am J Med Sci* 1922; 164: 1-10.
- Levy S, Novella P, Ricard P, Paganelli F. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 69-74.
- Levy S, Breithardt G, Campbell RWF et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.
- Gallager MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20: 1603-5.
- Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968-74.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
- Alboni P, Scarfo S, Fuca G, Paparella N, Yannacopulu P. Hemodynamics in idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 980-5.
- Van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, van Sonderen EFLP, Lefrandt JD, de Kam PJ, van Gelder IC et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J* 2001; 22: 247-53.
- Nattel S, Hadjis T, Talajic M. The treatment of atrial fibrillation - an evaluation of drug therapy, electrical modalities and therapeutic considerations. *Drugs* 1994; 48: 345-71.
- Cotter G, Blatt A, Kaluski E et al. Conversion of recent onset paroxysmal atrial fibrillation to normal sinus rhythm: the effect of no treatment and high-dose amiodarone. *Eur Heart J* 1999; 20: 1833-42.
- Michael JA, Stiell IG, Agarwal S, Mandavia DP. Cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 79-87.
- Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Medinger Sohn & Co., 1856: 219-9.
- Obarski TP, Salcedo EE, Castle LW, Stewart WJ. Spontaneous echo contrast in the left atrium during paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1990; 120: 988-90.
- Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platellet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14: 205-12.
- Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammass NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 93: 1262-77.
- Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension: under-recognised or over-diagnosed? *J Hum Hypertens* 1997; 77: 407-11.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-47.
- Lechner K, Korninger C, Niessner H, Thaler E. *Gesichertes und Ungesichertes in der Diagnostik der Thrombophilie*. *Med Welt* 1983; 34: 103-7.
- Amiral J. Molecular markers in thrombosis and hemostasis. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 1997; 3: 71-81.

26. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313-4.
27. Lip GYH, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995; 73: 527-33.
28. Cleland JGF, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17: 674-81.
29. Lip GYH, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1424-6.
30. Lip GYH, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? *Circulation* 2000; 101: 218-20.
31. Sohara H, Miyahara K. Effect of atrial fibrillation on the fibrino coagulation system: study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 1994; 58: 821-6.
32. Climent VE, Roldan V, Ibanez A, Marin F, Martinez-Tur JV, Monmeneu JV et al. Paroxysmal non-rheumatic atrial fibrillation does not show a prothrombotic state. *Eur Heart J* 1999; 20: Suppl: 353-3.
33. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 106-12.
34. Giansante C, Fiotti N, Miccio M, Altamura N, Salvi R, Guarnieri G. Coagulation indicators in patients with paroxysmal atrial fibrillation: effects of electrical and pharmacological cardioversion. *Am Heart J* 2000; 140: 423-9.
35. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579S-89S.
36. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-20.
37. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-7.
38. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224-7.
39. Lip GYH. Does paroxysmal atrial fibrillation confer a paroxysmal thromboembolic risk? *Lancet* 1997; 349: 1565-6.
40. Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: New insights, more questions, and clear answers needed. *Am Heart J* 2000; 140: 348-50.