Različite strategije liječenja atrijske fibrilacije

Petrović, Paško

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:074457

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Paško Petrović

Različite strategije liječenja atrijske fibrilacije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta, pod vodstvom dr.sc. Mislava Puljevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

KRATICE

AF – atrijska fibrilacija, fibrilacija atrija

EF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

EHRA – Europsko društvo za srčani ritam (*European Heart Rhythm Association*)

EKG – elektrokardiogram

ESC – Europsko kardiološko društvo (*Europan Society of Cardiology*)

INR – internacionalni normalizirani omjer, mjera protrombinskog vremena

LA – lijevi atrij

NOAK – novi oralni antikoagulansi

OAK terapija – Oralna antikoagulantna terapija

TE – tromboembolija

TIA - Tranzitorna ishemična ataka

VKA – antagonist vitamina K

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1 UVOD 1

1.1 EPIDEMIOLOGIJA 1

1.2 KLASIFIKACIJA 2

1.3 MEHANIZAM NASTANKA 3

1.4 KLINIČKA SLIKA 4

1.5 DIJAGNOZA 5

1.5.1 Elektrokardiografske značajke 5

2 INTEGRIRANI PRISTUP LIJEČENJU FIBRILACIJE ATRIJA 6

2.1 SASTAVNI DIJELOVI 6

2.2 DIJAGNOSTIČKA OBRADA PACIJENTA S FIBRILACIJOM ATRIJA 7

2.3 DEFINIRANJE CILJEVA LIJEČENJA 8

3 AKUTNO ZBRINJAVANJE NOVONASTALE ATRIJSKE FIBRILACIJE 9

3.1 AKUTNA KONTROLA FREKVENCIJE 9

3.2 AKUTNA KONTROLA RITMA 11

3.2.1 Farmakološka kardioverzija 11

3.2.2 Elektrokardioverzija 13

3.2.3 Antikoagulantna terapija uz kardioverziju 14

4 PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA 15

4.1 PREDVIĐANJE RIZIKA OD MOŽDANOG UDARA I KRVARENJA 15
4.2 ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA 17
5 STRATEGIJE S PREDOMINANTNO SIMPTOMATSKOM KORISTI 20
5.1 KONTROLA FREKVENCIJE 21
5.1.1 Farmakološka kontrola frekvencije 22
5.1.2 Ablacija AV-čvora i ugradnja elektrostimulatora srca 23
5.2 KONTROLA RITMA 24
5.2.1 Farmakološka kontrola ritma 24
5.2.2 Kateterska ablacija 26
6 BUDUĆE PERSPEKTIVE 30
7 ZAKLJUČAK 32
ZAHVALE 33
LITERATURA 34
ŽIVOTOPIS 39

SAŽETAK

RAZLIČITE STRATEGIJE LIJEČENJA ATRIJSKE FIBRILACIJE

Paško Petrović

Atrijska fibrilacija je najučestalija postojana srčana aritmija, te značajan uzrok kardiovaskularnog pobola i smrtnosti diljem svijeta. Prisutna je u preko 33 milijuna ljudi, kojima često donosi veliko simptomatsko opterećenje te povišen rizik od značajnih tromboembolijskih komplikacija, prije svega od moždanog udara. Upravo su ovo dva glavna aspekta prema kojima se usmjerava strukturirano i interdisciplinarno liječenje fibrilacije atrija, već od njenog prvog nastupa. Tako u akutnom zbrinjavanju ove aritmije odlučujemo o potrebi i načinu prevođenja u sinus ritam, imajući na umu stabilnost pacijenta ali i zahtjeve za prikladnom antikoagulacijom. Oralna antikoagulantna terapija također je i temeljna strategija dugoročnog liječenja fibrilacije atrija, zahvaljujući povoljnom utjecaju na prognozu bolesti. U ovom pogledu danas se može izabrati između starijih lijekova, antagonista vitamina K, te novijih antikoagulantnih lijekova; nakon što smo pažljivo odvagnuli prednosti i mane jednih i drugih. Sljedeći je pristup terapiji fibrilacije umanjivanje ili uklanjanje pacijentovih tegoba, gdje predstoji odabir između dvije strategije, kontrole frekvencije i kontrole ritma. Konačna odluka o strategiji liječenja atrijske fibrilacije treba biti temeljena na novijim znanstvenim spoznajama, ali i individualna: uzimajući u obzir karakteristike i želje pacijenta, prednosti i nedostatke pojedine terapije.

Ključne riječi: atrijska fibrilacija, liječenje, prevencija moždanog udara, kontrola ritma, kontrola frekvencije

SUMMARY

TREATMENT STRATEGIES FOR ATRIAL FIBRILLATION

Paško Petrović

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia, and a significant cause of cardiovascular morbidity and mortality throughout the world. It affects over 33 million people, in terms of great symptomatic burden and increased risk of thromboembolic complications, mainly stroke. These are the two aspects that guide a structured and interdisciplinary approach to treatment of atrial fibrillation, starting from its first onset. Accordingly, in acute management of this arrhythmia, a decision must be made on the neen and the means of cardioversion, having in mind hemodynamic stability of the patient and possible requirements for anticoagulation. Oral anticoagulant therapy is also an essential strategy for long-term management of atrial fibrillation, on account of considerably improved outcomes of the disease. In this regard, there is a choice between vitamin K antagonists and novel anticoagulants, which depends on a carefull assessment of the risks and benefits of each option. Subsequent approach to atrial fibrillation treatment is aimed at reducing or eliminating patient's symptoms, deciding between two main strategies, rate control and rhytm control. The final decision on the strategy of atrial fibrillation management should be based on recent scientific knowledge, but also reached individually: taking into consideration the characteristics of the patient, advantages and disadvantages of each therapy.

Keywords: atrial fibrillation, treatment, stroke prevention, rhythm control, rate control

1 UVOD

Fibrilacija atrija je najznačajniji poremećaj srčanog ritma u kliničkoj praksi, a izrazito je povezana s drugim kardiovaskularnim bolestima. Radi se o supraventrikularnoj aritmiji koja je karakterizirana gubitkom kontrakcije atrija te nepravilnim, često i brzim ritmom ventrikula. Ovakav rad srca predisponira pacijenta moždanom udaru, a uz to bitno narušava njegovu kvalitetu života.

Unatoč tome što je u posljednjim godinama došlo do značajnog napretka u terapiji, AF je i dalje jedan od glavnih uzroka moždanog udara, srčanog zatajenja, iznenadne smrti te ukupnog kardiovaskularnog morbiditeta. Predviđa se kako će prevalencija ove aritmije biti sve viša; kako bi se odgovorilo na ovu rastuću potrebu za adekvatnom skrbi pacijenata s AF, važno je biti upoznat s modernim pristupima tretiranju ovog stanja. Stoga je glavni cilj ovog preglednog rada prezentirati različite strategije u liječenju atrijske fibrilacije.

1.1 EPIDEMIOLOGIJA

Atrijska fibrilacija je najčešća postojana aritmija, te najčešća aritmija zbog kojeg pacijenti borave u bolnici; 33% hospitalizacija povezanih s aritmijom otpada na AF(1).

Prema Studiji globalnog opterećenja bolestima (2) AF je bila prisutna kod 20.9 milijuna muškaraca te 12.6 milijuna žena, sa stopom prevalencije od 596.2 odnosno 373.1 na 100 000 stanovnika svjetske populacije 2010.godine. Usporedbom sa situacijom u 1990. godini, studija je potvrdila trend globalnog porasta učestalosti AF, posebice u razvijenim zemljama; autori to pripisuje starenju stanovništva (utvrđen i rast prevalencije s dobi), većoj proširenosti hipertenzije i drugih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, ali i napretku u dijagnostici.

Stewart (3) ističe peterostruki, odnosno dvostruki porast rizika od ukupne smrtnosti kod žena, odnosno muškaraca s AF; a višak rizika je najvećim dijelom posredovan moždanim udarom ili zatajenjem srca.

Pojavnost AF među europskim stanovništvom starijim od 15–20 godina Zoni-Berriso u svom sistematskom pregledu literature procjenjuje na 2% (4). Iako točni epidemiološki podatci o stanju u Hrvatskoj ne postoje, ako se pretpostavi da je učestalost jednaka europskoj, dolazimo do brojke od preko 65 tisuća oboljelih.

Postoji niz značajnih spolnih razlika u karakteristikama AF. Iako je incidencija te prevalencija AF prilagođena dobi niža u žena nego u muškaraca, žene s AF imaju veći rizik od smrti u usporedbi s oboljelim muškarcima, što je većim dijelom povezano s višim rizikom od moždanog udara (2). Nadalje, prema istraživanju Potpare i suradnika žene kojima je dijagnosticirana AF su tipično starije od muškaraca, s više simptoma te učestalijim kardiovaskularnim komorbiditetima (5).

1.2 KLASIFIKACIJA

Prilikom prve detekcije od strane liječnika, AF označavamo kao primarno dijagnosticiranu AF, bez obzira na trajanje aritmije, prisutnost ili težinu simptoma. Kad pacijent doživi dvije ili više epizoda AF, aritmiju klasificiramo kao rekurentnu. (6)

Nakon što epizoda AF završi, na osnovu duljine trajanja te načina prelaska u sinus ritam, aritmija se reklasificira u paroksizmalnu ili perzistentnu AF. Paroksizmalna je karakterizirana samoograničavajućim epizodama koje traju do 7 dana, s tim da je od kliničke vrijednosti razdoblje od 48 sati nakon kojeg se smanjuje vjerojatnost spontane konverzije pa valja razmotriti uvođenje antikoagulantne terapije. Perzistentna AF je fibrilacija atrija koja je održiva, epizode traju dulje od 7 dana i često zahtijevaju prekid

farmakološkom ili električnom kardioverzijom. Ovaj oblik može biti prva manifestacija AF, ali i rezultat ponavljanih napadaja i progresije paroksizmalne AF. (1,6)

Atrijsku fibrilaciju koja je prisutna dulje od godinu dana prije nego se odluči primjena kontrole ritma označavamo kao dugotrajno perzistentnu AF. Ako bolesnik i liječnik u tom slučaju, nakon neuspješnih ili napuštenih pokušaja kardioverzije, prihvate prisutnost aritmije govorimo o permanentnoj AF.(6)

Važno je spomenuti da jedan oblik AF može prelaziti u drugi. Tako paroksizmalna AF često progredira u dulje epizode koje ne prestaju spontano, odnosno u perzistentan oblik; dok AF koja je bila perzistentna može djelovanjem antiaritmijske terapije postati paroksizmalna.(6)

1.3 MEHANIZAM NASTANKA

U podlozi fibrilacije atrija najčešće stoje hipertenzivna i ishemijska bolest srca, bolest mitralnog zaliska, hipertireoza i druge srčane bolesti, a česta je i nakon kardiokirurških operacija. Međutim, ova aritmija se može javiti i u strukturno zdravom srcu, kad govorimo o izoliranoj fibrilaciji atrija; oblik AF kojeg može potaknuti naglašeni tonus vagusa ili simpatikusa. (7)

Elektrofiziologija atrijske fibrilacije je kompleksna, no Zipes i Morady (1) izdvajaju dva temeljna mehanizma: automatizirana žarišta, takozvani okidači, koja se brzo depolariziraju i tako stvaraju aktivnost fibrilacijskog tipa; te više kružnih mehanizama u promijenjenom tkivu atrija koji propagiraju i održavaju fibrilaciju. Autori zatim navode kako je mjesto dominantnog izbijanja te širenja valova depolarizacije lijevi atrij, s lijevo-desnim gradijentom.

Zipes i Morady dalje govore o odnosu mehanizma i tipu fibrilacije atrija. S jedne strane, kod paroksizmalne AF glavnu ulogu igra električno izbijanje iz okidača, najčešće

plućnih vena; dok je perzistentna AF povezana i sa strukturnim promjena atrija, uključujući i intersticijsku fibrozu, koje dovode do sporog i diskontinuiranog provođenja te posljedičnog stvaranja kružnih mehanizama. Uzmemo li u obzir ove razlike jasno je zbog čega je ablacijska izolacija ušća plućnih vena osobito učinkovita u paroksizmalne, a rijetko zadovoljavajuća kod perzistentne AF. (1)

1.4 KLINIČKA SLIKA

Prezentacija atrijske fibrilacije je šarolika, od potpunog izostanka simptoma kod četvrtine bolesnika pa do ozbiljne funkcionalne nesposobnosti. Najčešći simptomi uključuju palpitacije, dispneju, nepodnošenje napora, umor i vrtoglavicu. Pacijenti često imaju problema sa spavanjem, a kvaliteta života je značajno narušena. (1,6)

Opterećenje simptomima procjenjuje se na osnovu modificirane EHRA klasifikacije (*Tablica 1);* utvrđeni EHRA razred utječe na odabir terapije te prati njen uspjeh. (8)

Tablica 1 Modificirana EHRA klasifikacija simptoma, prema Wynn i sur.(8)

EHRA razred	*Objašnjenje*
I	Bez simptoma
IIa	Blagi simptomi; ne utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost
IIb	Umjereni simptomi; ne utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost, ali uznemiravaju, odnosno funkcionalno opterećuju pacijenta
III	Teški simptomi; utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost
IV	Simptomi onesposobljenja; normalna svakodnevna aktivnost je prekinuta

Glavni nalaz u fizikalnom statusu pacijenta s AF je naravno auskultacija nepravilno nepravilne srčane akcije te palpacija nepravilnog perifernog pulsa, odnosno deficita pulsa. Uz to može biti prisutan varijabilan intenzitet prvog srčanog tona i iregularne pulzacije jugularne vene. (1)

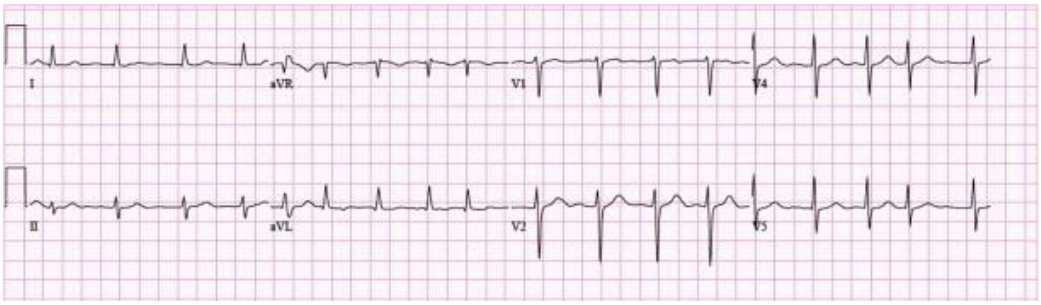
1.5 DIJAGNOZA

Nakon što se na osnovu kliničke slike, konačna dijagnoza AF se postavlja na osnovu tipičnog obrasca na EKG-u, s tim da je kriterij trajanje aritmije dulje od 30 sekundi. Dalje praćenje EKG-a korisno je u kontekstu korelacije s pojavom simptoma, suspektne progresije te praćenja učinka lijekova ili drugih terapijskih intervencija. (6)

1.5.1 Elektrokardiografske značajke

Osnovne karakteristike atrijske fibrilacije su odsutnost P valova, kaotične oscilacije niske amplitude između QRS kompleksa (valovi fibrilacije, F valovi) te nepravilno nepravilan ritam ventrikula, odnosno nepravilan R-R interval. (1)

Fibrilacijski valovi su varijabilni u amplitudi, obliku i vremenu pojave; njihova frekvencija je promjenjiva i kreće se između 300 i 600 u minuti. U diferencijalnoj dijagnozi ih je važno razlikovati od valova undulacije, koji su uniformni, te s konstantnom frekvencijom između 250 i 350 u minuti. Srčana frekvencija, odnosno frekvencija ventrikula, tipično se kreće između 100 i 160 otkucaja u minuti. (1)



Slika 1 EKG snimljen u mirovanju: atrijska fibrilacija s brzim odgovorom ventrikula. Izvor:Alsaileek i sur. (9)

2 INTEGRIRANI PRISTUP LIJEČENJU FIBRILACIJE ATRIJA

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (6), prilikom prvog kontakta s pacijentom koji ima AF potrebna je inicijalna procjena; a sastoji se od 5 domena:

1) hemodinamska stabilnost,
2) prisutnost precipitirajućih čimbenika i kardiovaskularnih komorbiditeta,
3) rizik moždanog udara i potreba za antikoagulantnim liječenjem,
4) srčana frekvencija i potreba za kontrolom frekvencije,
5) procjena simptoma i odluka o kontroli ritma.

Nakon početne procjene, obično je potreban pregled kod specijalista kardiologa, kako bi se u potpunosti evaluirao učinak AF na kardiovaskularno zdravlje.

Ovakav strukturirani pristup u cilju uvođenja optimalne terapije, olakšati će liječenje prema suvremenim smjernicama za sve pacijente s AF; primjer je multidisciplinaran program za liječenje AF prikazan u prijedlogu Beri i suradnika. (10)

Integrirani pristup bi također trebao pomoći u prevladavanju sadašnjih nedostataka u liječenju AF, kao što su to nedostatna upotreba OAK terapije te nekonzistentan pristup snižavanju kardiovaskularnog rizika. (6)

2.1 SASTAVNI DIJELOVI

S obzirom da liječenje AF zahtijeva promjenu životnog stila i pridržavanje kronične terapije, središnju ulogu bi trebao imati pacijent, koji mora razumjeti svoje dužnosti u procesu njege. (6) To odgovara principu podijeljene odgovornosti (11) odnosno partnerstva u kroničnoj skrbi: liječnici su zaduženi za vođenje terapije zasnovane na dokazima, praćenje uspjeha te promjenu terapije kad je to potrebno; pacijent je odgovoran za pridržavanje terapije, prijavu nuspojava ili pogoršanja simptoma te implementaciju zdravog načina života; dok zajednički odlučuju o ciljevima liječenja te

kreiraju terapijski plan. Da bi se ovakav pristup mogao provesti iznimno je važna edukacija te osnaživanje pacijenta u cilju da postane sposoban za brigu o vlastitom zdravlju.

Sljedeća je komponenta integriranog pristupa interdisciplinarnost, koja uključuje ključnu suradnju te raspodjelu i delegiranje zadataka između specijalista kardiologa, liječnika obiteljske medicine te njegovih suradnika. Pri tome je zadaća liječnika primarne zaštite edukacija pacijenta, koordinacija njege te provođenje i nadzor antikoagulantne terapije; specijalist zadržava odgovornost nad procjenom kardiovaskularnog zdravlja i odabirom antiaritmijske terapije. (6)

2.2 DIJAGNOSTIČKA OBRADA PACIJENTA S FIBRILACIJOM ATRIJA

U smjernicama ESC-a (6) naglašava se važnost iscrpne anamneze, nakon čega slijedi klinički pregled koji uključuje potragu za komorbiditetima, utvrđivanje obrasca AF, procjenu rizika od moždanog udara te simptoma povezanih s AF i procjena komplikacija povezanih s AF. Pri tome se dvanaestokanalni EKG koristi za utvrđivanje frekvencije u AF te kao metoda probira za poremećaje provođenja, ishemiju te znakove strukturne srčane bolesti. Nadalje, ESC je odredio opseg inicijalnih krvnih pretraga, kojima se treba evaluirati funkcija štitne žlijezde i bubrega, kao i serumski elektroliti i kompletna krvna slika.

Prema stručnom konsenzusu, u svih pacijenata s AF indicirana je ehokardiografija, kako bi se procijenila srčana struktura i funkcija. Treba biti usmjerena na procjenu atrijskog remodeliranja, veličine i funkcije lijevog ventrikula, volumena lijevog atrija te rizika od nastanka atrijskog tromba. (12)

2.3 DEFINIRANJE CILJEVA LIJEČENJA

U stvaranju optimalnog terapijskog plana za liječenje AF važna je kombinacija strategija s prognostičkim značajem, s ciljem sprečavanja kardiovaskularnih komplikacija te preuranjene smrti; te strategija koje su pretežno orijentirane na simptomatsko poboljšanje. (6) Na osnovu postavljenih ciljeva redovito i strukturirano prati se uspjeh terapije i opće stanje bolesnika (*Tablica 2).*

Tablica 2 Praćenje temeljeno na terapijskim ciljevima, prema Kirschhof i sur. (6)

Kategorija	*Intervencija*	*Aspekti praćenja*	*Indikatori uspjeha*
Prognostička	Kontrola komorbiditeta	Pretilost Hipertenzija Zatajenje srca Koronarna bolest srca Šećerna bolest Bolest srčanih zalistaka	Tjelesna masa Kontrola krvnog tlaka Terapija, učestalost hospitalizacija Antiagregantna terapija i statini, revaskularizacija Kontrola glikemije Popravak ili zamjena zalistaka
Prognostička	Antikoagulantna terapija	Indikacije Adherencija pacijenta INR Doziranje	Moždani udar Krvarenje Mortalitet
Uglavnom simptomatska, dijelom prognostička	Kontrola frekvencije	Simptomi Prosječna srčana frekvencija < 110 otkucaja/min	Modificirani EHRA sustav bodovanja Funkcija lijevog ventrikula
Simptomatska	Kontrola ritma	Odnos simptoma i nuspojava lijekova Izbjegavanje proartimije	Fizička kondicija Učestalost hospitalizacija Komplikacije terapije

U prvu skupinu terapijskih strategija spadaju antikoagulantna terapija te kontrola rizičnih čimbenika i pridruženih bolesti. S obzirom da je korist od ovih strategija odgođena, odnosno njihov učinak se ne osjeti direktno, njihovu važnost treba pažljivo pojasniti pacijentu. Simptomatsko poboljšanje dugoročno pružaju kontrola frekvencije i kontrola ritma. Odabir između ove dvije strategije je individualan, odnosno ovisi o karakteristikama samog pacijenta. (6)

3 AKUTNO ZBRINJAVANJE NOVONASTALE ATRIJSKE FIBRILACIJE

Zbrinjavanje novonastale atrijske fibrilacije ovisi o prirodi njene prezentacije te općem stanju pacijenta. Ako je pacijent hemodinamski nestabilan, indicirana je hitna elektrokardioverzija. Ako je hemodinamski stabilan, glavni kriteriji koji usmjeravaju liječenje jesu prisutnost i trajanje simptoma te prisutnost tromba u lijevom atriju, procijenjena transezofagealnim ultrazvukom. (13)

Kad se utvrdi ugrušak u lijevom atriju, prvu liniju izbora predstavlja kontrola frekvencije do uspjeha odgođene farmakološke ili električne kardioverzije, kojoj je pak prethodilo tri do četiri tjedna uzimanja peroralne antikoagulantne terapije. (13)

Ako nema ugruška u LA, a simptomi su nastupili unutar 48h, indicirana je neposredna kardioverzija uz kontrolu frekvencije; prethodna primjena heparina i nastavak s peroralnom antikoagulantom terapijom potrebni su u pacijenata s povišenim rizikom od tromboembolije ili sa zatajenjem srca. Ista strategija vrijedi i za raniji nastup simptoma, samo što je preproceduralna primjena heparina indicirana za sve, a OAK terapija za pacijenta s povišenim rizikom. S antikoagulantnom terapijom se nastavlja najmanje četiri tjedna nakon prelaska u sinus ritam. (13)

Asimptomatski pacijenti bez LA ugruška uglavnom se opserviraju budući da većina novonastalih AF spontano prelazi u sinus ritam; uz antikoagulaciju samo za visokorizične. (13)

3.1 AKUTNA KONTROLA FREKVENCIJE

Pacijenti s atrijskom fibrilacijom se u akutnim uvjetima obično prezentiraju s ubrzanim srčanim ritmom; stoga je početno liječenje često potrebno usmjeriti na kontrolu frekvencije (*Tablica 3),* bez obzira na kasniji odabir strategije dugoročnog liječenja. (1) Pri tome su lijekovi izbora beta blokatori (intravenski metoprolol ili esmolol) ili blokatori

kalcijevih kanala (diltiazem ili verapamil), najviše zbog brzog početka djelovanja i visoke učinkovitosti (6). Scheuermeyer (14) navodi kako su obje skupine povezane sa sličnim ishodima nakon 30 dana, podjednakom učestalosti hospitalizacija te štetnih pojava; jednako su prihvatljivi lijekovi u većine pacijenata.

Tablica 3 Lijekovi za akutnu kontrolu frekvencije. Prema Kirchhof i sur. (6)

Skupina	*Lijek*	*Doza*
Beta blokatori	Metoprolol	2,5–10 mg iv. bolus, prema potrebi ponoviti
	Esmolol	0,5 mg/kg iv. bolus tijekom jedne minute, zatim 0,05 – 0,25 mg/kg/min
Blokatori kalcijskih kanala	Diltiazem	15 – 25 mg iv.bolus, prema potrebi ponoviti
	Verapamil	2,5 – 10 mg iv. bolus, prema potrebi ponoviti
Srčani glikozidi	Digoksin	0,5 mg iv. bolus,
Antiaritmici	Amiodaron	300 mg iv. razrijeđeno u 250 mL 5% dekstroze, tijekom 30 – 60 min

S druge strane, za pacijente sa zatajenjem srca i sniženom ejekcijskom frakcijom oslanjamo se na beta blokator, digoksin, ili pak njihovu kombinaciju (6). Kako navodi Darby (15), čest je pristup početi s niskim dozama intravenskog blokatora (idealno nakon poboljšanja volumnog statusa), te zatim dodati digoksin. Nakon toga se doza beta blokatora titrira i postupno povisuje sukladno toleranciji pacijenta.

Beta blokatori i blokatori kalcijskih kanala mogu uzrokovati dodatno sniženje tlaka u kritično bolesnih pacijenata s tahiaritmijom koja nosi opasnost od hemodinamske nestabilnosti. Stoga u ovakvim slučajevima, kad je konvencionalna terapija često nesigurna ili neučinkovita, Clemo i suradnici kao alternativu preporučuju intravenski amiodaron. (16)

3.2 AKUTNA KONTROLA RITMA

Kao što je već navedeno, urgentnost i način prelaska u sinus ritam ovisi primarno o općem stanju pacijenta; ako je pacijent hemodinamski nestabilan preporučuje se neposredna električna kardioverzija.

Ako smo se odlučili za kardioverziju u hemodinamski stabilnog pacijenta, potrebno je riješiti sljedeće dileme: izabrati ranu ili odgođenu kardioverziju; farmakološku ili električnu. Prednost rane kardioverzije je brzo olakšanje simptoma i primjena bez antikoagulantne terapije, a može se izvesti ako se pacijent javio u prvih 48 sati od nastanka simptoma; ili kasnije ako je transezofegalnim ultrazvukom isključena prisutnost ugruška u lijevom atriju. (1)

Odabir vrste rane ili odgođene kardioverzije je individualan, a uzima u obzir i želje pacijenta. S jedne strane, prednost farmakološke kardioverzije leži u tome što ne zahtijeva opću anesteziju i duboku sedaciju, a povezana je i s manjom učestalosti neposredne ponovne pojave AF. Međutim, ona je ukupno gledajući manje učinkovita od elektrokardioverzije, nosi rizik od nuspojava antiaritmika i vjerojatno je neučinkovita kod AF koja je trajala više od sedam dana. (1)

3.2.1 Farmakološka kardioverzija

Jedan od načina prevođenja pacijenta u sinus ritam je primjena intravenskog bolusa antiaritmijskog lijeka (*Tablica 4*)., s očekivanom učinkovitošću od najmanje 50% kroz 15–120 min (17). Ovakva kardioverzija lijekovima posebice je privlačan izbor kod AF recentnog nastupa ili značajnog rizika od komplikacija anestezija.

Prvu liniju farmakološke kardioverzije u pacijenata bez strukturne srčane bolesti predstavljaju antiatimici Ic skupine, flekainid i propafonon (6). Prema metaanalizi

Miller i suradnika (18), oba lijeka su pokazala visoku stopu konverzije kroz osam sati od primjene, flekainid sa 96% i propafenon 74%.

Noviji lijek dostupan za farmakološku kardioverziju je vernakalant, koji se u studiji Basha i suradnika (19) pokazao učinkovitijim od konvencionalne terapije u postizanju brze konverzije kod pacijenata s AF kratkog trajanja. Autor navodi kako je iznimka bio flekainid, u usporedbi s kojim je vernakalant bio podjednako učinkovit; u slučajevima strukturne srčane bolesti kad je flekainid kontraindiciran, vernakalant tako predstavlja odličnu zamjenu.

Kako navodi Chevalier (20), intravenski amiodaron facilitira prijelaz AF u sinus ritam s odgođenim učinkom, no unatoč tome njegova efikasnost je usporediva s antiaritmicima Ic skupine ako gledamo ishod nakon 24 sata. Stoga autor zaključuje kako je ovaj lijek prikladna alternativa propafenonu i flekainidu, a kod zatajenja srca ili ishemijske bolesti srca terapija prvog izbora.

Tablica 4 Lijekovi za farmakološku kardioverziju AF, prema Kirchoff i sur. (6)

	Prva doza	*Doza tijekom praćenja*
Flekainid iv.	1,5-2 mg/kg kroz 10 min	
Propafenon iv.	1,5-2 mg/kg kroz 10 min	
Vernakalant iv.	3 mg/kg kroz 10 min	50 mg/h do maksimalne doze od 1g u 24 h
Amiodaron iv.	5-7 mg/kg kroz 1-2 sata	2 mg/kg kroz 10 min, nakon pauze od 15 min

Poseban je takozvani „pill in the pocket“ pristup kardioverziji, kod kojeg izabrani pacijenti sami peroralno uzimaju bolus flekainida (200-300 mg) ili propafenona (450-650), kad osjete simptome AF. Kako navode Piccini i Fauchier, idealan kandidat za

ovu terapiju je visoko simptomatski pacijent s rijetkim epizodama AF, koji nema strukturnu srčanu bolest niti drugu kontraindikaciju za uzimanje antiaritmika Ic skupine. (17)

3.2.2 Elektrokardioverzija

Iznimno uspješna metoda prevođenja AF u sinus ritam je elektrokardioverzija, postupak koji se zasniva na transtorakalnoj isporuci istosmjerne struje preko elektroda, sinkronizirano s QRS kompleksom. Učinkovitost ovog postupka se u elektivnim uvjetima, kad nije indicirana hitna kardioverzija, može povisiti pretretmanom antiatritmicima kroz nekoliko tjedana. (6)

Kako bi se izbjegla bolnost ove procedure, elektrokardioverzija se izvodi u kratkotrajnoj općoj anesteziji korištenjem midazolama i/ili propofolola, uz kontinuirano praćenje krvnog tlaka, EKG-a te oksigenacije. (6)

Što se same tehnike tiče, bifazični defibrilatori prevode AF uspješnije od monofazičnih te su postali standard. Uz to omogućuju primjenu struje niže energije, što smanjuje vjerojatnost opekotine ili iritacije kože. Prikladna snaga prvog isporučenog električnog šoka je 150 do 200 J. (1)

Postoje dva načina pozicioniranja elektroda prilikom kardioverzije: anterolateralni, kod kojeg se jedna elektroda postavlja na četvrti ili peti međurebreni prostor lijevo u srednjoj aksilarnoj liniji, a druga uz desni rub sternuma na drugom ili trećem međurebrenom prostoru; te anteroposteriorni, s jednom elektrodom pozicioniranom uz desni rub sternuma, a drugom između lijeve lopatice i kralježnice (21). Kako navodi Kirchhof (22), anteroposteriornom pozicioniranjem elektroda oba se atrija uključuju u polje isporučenog električnog šoka i generira se snažnije električno polje u lijevom

atriju; stoga se učinkovitije obnavlja sinus ritam nego kod anterolateralno postavljenih elektroda.

Neuspjeh kardioverzije se može odnositi na nemogućnost uspostavljanja sinus ritma ili na neposrednu rekurenciju AF nekoliki sekundi nakon uspješnog prevođenja ritma. U prvom slučaju korištenje više energije ili infuzija ibutilida često dovodi do uspjeha prilikom isporuke sljedećeg šoka. (1)

Moguće komplikacije električne kardioverzije su rijetke, ali mogu biti ozbiljne: moždani udar; srčani arest, uglavnom u pacijenata s disfunkcijom sinus čvora; ventrikularne aritmije, precipitirane elektrolitnim disbalansom; hipoventilacija, hipoksija i hipotenzija kao posljedica sedacije. U slučaju neuspjeha inicijalnih šokova, elektrode se repozicioniraju i kardioverzija se ponavlja. Nakon obavljene procedure potrebno je napraviti EKG i opservirati bolesnika do sigurnog otpuštanja iz bolnice. (17)

3.2.3 Antikoagulantna terapija uz kardioverziju

U slučaju da je epizoda AF trajala dulje od 48 sati ili se njeno trajanje ne može jasno klinički procijeniti ili je transezofagealnim ultrazvukom utvrđen ugrušak u lijevom atriju, nužna je primjena antikoagulantne terapije kroz najmanje tri tjedna prije planirane kardioverzije, neovisno o tom izvodi li se ona farmakološki ili električnom strujom. S antikoagulacijom se nastavlja tijekom najmanje četiri tjedna poslije kardioverzije, a kod pacijenata s povišenim tromboembolijskim rizikom doživotno. (1,6)

Kako bi se poboljšala sigurnost prevođenja AF u sinus ritam, navode Morady i Zipes (1), granična vrijednost trajanja AF se može pomaknuti s 48 na 24 sata.

4 PREVENCIJA TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA

Terapija oralnim antikoagulansima je temelj skrbi za pacijenta s AF, pretežno zahvaljujući povoljnom utjecaju na dugoročnu prognozu: OAK terapija prevenira većinu ishemičkih moždanih udara te smanjuje ukupni mortalitet (23,24). Posljedično pacijenti s AF imaju duži život i bolje kvalitete. Dokazana je i njena superiornost nad antiagregacijskom terapijom: metaanaliza Harta i suradnika (25) pokazuje da je varfarin prilagođene doze smanjio relativni rizik od moždanog udara za 40% u usporedbi s antiagregacijskom terapijom.

Unatoč opsežnim dokazima o njihovoj koristi, nedovoljna upotreba te prerano ukidanje antikoagulantne terapije i dalje je često, što se propisuje strahu od krvarenja, čestim poteškoćama u monitoriranju koagulacijskih parametara i adekvatnoj prilagodbi terapije (26). Međutim, takva praksa je neopravdana, jer kako navodi Donze (27) značajan rizik od moždanog udara bez OAK terapije često premašuje rizik od krvarenja s OAK terapijom.

4.1 PREDVIĐANJE RIZIKA OD MOŽDANOG UDARA I KRVARENJA

Odluka o uvođenju antikoagulantne terapije u bolesnika s AF započinje s procjenom rizika od tromoembolijskih komplikacija. U tu svrhu se u preporučuje CHA_2DS_2-VASc sustav bodovanja (*Tablica 5)*, koji kvantificira kombinirani utjecaj glavnih rizičnih čimbenika (28). Najviši značaj pridaje povišenom riziku koji nose prethodni moždani udar, TIA ili sistemska embolizacija te starija dob. Zatim, rizik znatno povisuju i zatajenje srca, šećerna bolest, hipertenzija te vaskularna bolest. Konačno, u klinički značajne rizične čimbenike ubrajamo i ženski spol.

Tablica 5 Klinički čimbenici rizika od tromboembolijskih komplikacija u sklopu CHA_2DS_2-VASc sustava bodovanja. Prema Kirchoff i sur. (6)

Akronim	*Rizični čimbenik*	*Bodovi*
***C**ongestive heart failure*	**Zatajenje srca** Znakovi/simptomi zatajenja srca Ili snižena ejekcijska frakcija	1
***H**ypertension*	**Hipertenzija** Krvni tlak viši od 140/90 mmHg u mirovanju, izmjereno barem u dva navrata ili uzimanje antihipertenzivne terapije	1
***A**ge₂*	**Dob ≥ 75 godina**	2
***D**iabetes*	**Šećerna bolest** GUK natašte ≥ 7 mmol/L ili liječenje oralnim hipoglikemicima i/ili inzulinom	1
***S**troke₂*	**Prethodni moždani udar, TIA ili tromboembolija**	2
***V**ascular disease*	**Vaskularna bolest** Prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest **i**li aortalni plak	1
***A**ge*	**Dob 65 - 74 godine**	1
***S**ex **c**ategory*	**Ženski spol**	1

Prema smjernicama ESC-a (6), uvođenje antikoagulantne terapije se treba razmotriti kod muškaraca s 1, te žena s 2 boda; dok je sigurno indicirana za muškarce s ≥2 boda, odnosno za žene s ≥3 boda prema CHA_2DS_2-VASc. Osobitu pažnju posvećuju visokoj životnoj dobi (≥65 godina), koja predstavlja značajan rizični čimbenik koji se kontinuirano povisuje, ali i potencira druge rizične čimbenike.

Uz procjenu rizika od TE, inicijalno treba procijenit i rizik od krvarenja, pri čemu je HAS-BLED (29) jednostavan i praktičan sustav bodovanja, zamišljen kao alat za procjenu jednogodišnjeg rizika od većeg krvarenja (intrakranijalno krvarenje, potreba za hospitalizacijom, pad hemoglobina veći od 2g/L ili potreba za transfuzijom). Kao važne čimbenike rizika uzima u obzir hipertenziju, poremećaj bubrežne funkcije, poremećaj jetrene funkcije, prethodni moždani udar, prethodno krvarenje ili predispozicija za

krvarenje, dob ≥ 65 godina, uzimanje antiagregacijske terapije ili NSAIL te pijenje alkohola; dodjeljujući svakom po 1 bod.

ESC u smjernicama (6) navodi da visok procijenjeni rizik od krvarenja generalno ne treba služiti kao razlog potpunog uskraćivanja OAK terapije, već primarno kao sredstvo identificiranja čimbenika rizika od krvarenja koji se mogu smanjiti ili ukloniti (*Tablica 6*), u cilju poboljšanja sigurnosti njene primjene.

Tablica 6 Reverzibilni čimbenici rizika od krvarenja. Prema Kirchhof i sur. (6)

Promjenjivi rizični čimbenici	*Potencijalno promjenjivi rizični čimbenici*
Hipertenzija	Anemija
Labilan INR ili vrijeme unutar terapeutskog raspona manje od 60%, kod pacijenata na terapiji VKA	Narušena bubrežna funkcija
Uzimanje lijekova koji predisponiraju krvarenju (NSAID, antiagregacijska terapija)	Narušena jetrena funkcija
Prekomjerno uzimanje alkohola (≥ 8 pića tjedno)	Smanjen broj ili funkcija trombocita

4.2 ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Varfarin, derivat 4-hidroksikumarina, je već dugi niz godina temelj antikoagulantne terapije korišten diljem svijeta, zahvaljujući velikom iskustvu s njegovom primjenom te niskoj cijeni. Razlog tome je i njegova visoka učinkovitost, potvrđena metaanalizom Harta i suradnika (23), prema kojoj je rizik od moždanog udara smanjen za dvije trećine te smrtnost za jednu četvrtinu u usporedbi s antiagregacijskom terapijom ili bez terapije. No, ova jasna dobrobit VKA terapije se često smanjuje u kliničkoj praksi, zahvaljujući nedostatcima njene primjene. Kako navodi Freedman (30), jedno od glavnih ograničenja primjene varfarina je uzak terapijski interval s vrijednostima INR između 2 i 3, potreba redovitog monitoriranja protrombinskog vremena i česte

prilagodbe doze. Nadalje, varfarin ulazi u interakciju s različitim namirnicama (primjerice zeleno povrće) te lijekovima, što utječe na intenzitet antikoagulantnog učinka. Tek uz pažljivo pridržavanje navedenih smjernica, korist VKA terapije može se očitovati u punom opsegu. Pomoć u identificiranju pacijenata koji će vjerojatno imati kvalitetnu terapiju s varfarinom, s dovoljno dugim vremenom unutar terapijskog raspona INR, predstavlja SAMe-TT_2R_2 sustav bodovanja (*Tablica 7*); pacijenti s ukupnim zbrojem bodova ≥ 2 su pod rizikom za suboptimalnu antikoagulacijsku kontrolu i sukladno tome može se pretpostaviti kako bi kod njih terapija NOAK-ima bila pogodnija (31).

Tablica 7 SAMe-TT_2R_2 sustava bodovanja, prema Apostolakis i sur. (31)

Akronim	*Definicija*	*Bodovi*
***S**ex category*	Ženski spol	1
***A**ge*	Dob ≥ 60godina	1
***Me**dical history*	Osobna anamneza[1]	1
***T**reatment*	Terapija[2]	1
***T**obacco use*$_2$	Korištenje duhana[3]	2
***R**ace category*$_2$	Nebijela rasa	2

1 Definirano kao najmanje dva od sljedećeg: hipertenzija, dijabetes, koronarna arterijska bolest/infarkt miokarda, bolest perifernih arterija, kongestivno zatajenje srca, prethodni moždani udar, bolest pluća, jetrena ili bubrežna bolest
2 Uzimanje lijekova koji ulaze u interakciju s varfarinom (pr. amiodaron)
3 Unutar posljednje dvije godine

Rješenje brojnih problema vezanih uz antagoniste vitamina K, pružili su noviji antikoagulantni lijekovi koji se sve češće koriste u kliničkoj praksi. U ovu skupinu lijekova ubrajamo direktne inhibitore trombina (dabigatran) te inhibitore faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban). Za razliku od varfarina, oni imaju stabilan i

predvidljiv učinak ovisan o dozi; dnevna doza je fiksna te ne zahtijeva redovito prilagođavanje INR, dnevnu dozu koju ne treba redovno prilagođavati prema INR, nemaju klinički relevantnih interakcija s hranom i drugim lijekovima te brz nastup i prestanak učinka (30). Dok nije potrebno praćenje protrombinskog vremena, odnosno INR; prije uvođenja terapije i tijekom praćena bolesnika važna je procjena bubrežne funkcije (6).

Učinkovitost i sigurnost NOAK-a potvrđena je u velikim randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Prvo je u RE-LY studiji (32) dabigatran u dnevnoj dozi od 150 mg pokazao nižu učestalost moždanog udara te većeg krvarenja u odnosu na varfarin. Apiksaban je bio predmet istraživanja ARISTOTLE studije (33), te je u usporedbi s varfarinom smanjio rizik za moždani udar za 21% te smrtnost za 11%, kod pacijenata s barem jednim dodatnim čimbenikom rizika za tromboemboliju. Uz to se i veća sigurnost apiksabana ogledala i u smanjenju učestalosti većeg krvarenja za 31%. Nešto manje učinkovitim čini se rivaroksoban (34), ali podjednak VKA terapiji u smanjenju rizika od moždanog udara i ukupne smrtnosti, te bez statistički značajne razlike u pojavi većih krvarenja. Konačno, Ruff je proveo metaanalizu (24) ovih pivotalnih randomiziranih ispitivanja novijih antikoagulantnih lijekova, pokazavši smanjenje rizika od moždanog udara i sistemskih embolizacija za 19% u usporedbi s varfarinom. Nadalje, mortalitet je bio smanjen za 10%, pojava intrakranijalnog krvarenja prepolovljena; no gastrointestinalna krvarenja su bila učestalija u NOAK-a.

Iako su zahvaljujući brojnim prednostima nad varfarinom, uključujući i poboljšan sigurnosni profil, u smjernicama ESC-a (6) preporučeni kao antikoagulantna terapija izbora za pacijente s nevalvularnom AF njihova još uvijek visoka cijena prepreka je kontinuiranom propisivanju. Stoga se u obzir uzimaju i preferencije samog pacijenta.

5 STRATEGIJE S PREDOMINANTNO SIMPTOMATSKOM KORISTI

Jedan od osnovnih ciljeva u liječenju pacijenata s AF je poboljšanje brojnih simptoma koji se pojavljuju tijekom epizoda ove aritmije. U tu svrhu razvijene su dvije strategije koje nisu međusobno isključive; prva orijentirana na uspostavljanje sinus ritma, druga na regulaciju frekvencije.

Iako su mnogi kliničari inicijalno usmjereni na održavanje sinus ritma, ovakva praksa je dovedena u pitanje brojnim dokazima iz niza kliničkih ispitivanja koje su usporedile dvije strategije. Zasigurno je jedno od značajnijih studija AFFIRM (35), multicentrično randomizirano kliničko ispitivanje koje je obuhvatilo uzorak od 4060 pacijenata starijih od 65 godina, s barem jednim dodatnim čimbenikom rizika za moždani udar. Dok nije pronađena značajna razlika u smrtnost te pojavnosti moždanog udara između dvije strategije, kod skupine pacijenata liječene strategijom kontrole frekvencije pokazana je značajno manja učestalost hospitalizacija te neželjenih učinaka u usporedbi s kontrolom ritma.

AFFIRM studija uvjerljivo daju prednost kontroli frekvencije kod pacijenata starijih od 65 godina. Ovakav zaključak podupire i Chatterjee (36) u sklopu velike recentne metaanalize istraživanja koja su se bavila usporedbom kontrole dviju strategija, koja je superiornost kontrole frekvencije jasno pokazala čak i kod pacijenata s hipertenzijom, zatajenjem srca, valvularnom srčanom bolesti te permanentnom AF. Ali, ova je metaanaliza demonstrirala bolju učinkovitost kontrole ritma kod pacijenata mlađih od 65 godina, moguće zbog odgađanja prelaska AF u permanentni oblik.

Van Gelder i suradnici (37) odsutnost podataka o jasnoj kliničkoj koristi kontrole ritma u većine pacijenata s AF dijelom pripisuju maloj sposobnosti antiaritmijske terapije u održavanju stabilnog sinus ritma, te navode kako bi se ovakva slika mogla promijeniti uključivanjem novog pristupa kontroli ritma – kateterske ablacije atrija, u tekuća

ispitivanja koja uspoređuju strategije ritma i frekvencije. Takva predviđanja podržavaju podatci iz multicentričnih randomiziranih ispitivanja, primjerice iz studije SARA (38), koji govore o nadmoći radiofrekventne ablacije atrije nad tradicionalnom farmakološkom kontrolom ritma, posebice u pacijenata s perzistentnom AF.

Općenita preporuka ESC-a za dugotrajno simptomatsko liječenje AF je usmjeriti se na adekvatnu kontrolu frekvencije, a ako simptomi i dalje perzistiraju indicirana je i kontrola ritma(6). No, konačan odabir strategije treba uzeti u obzir težinu i učestalost simptoma, dob te preferencije pacijenta, tip AF, komorbiditete pacijenta, opće stanje te antikoagulacijski status (17). U svakom slučaju odluka valja biti individualizirana, te prilagođena potrebama pacijenta. Prema Van Gelderu (37) kod svih pacijenta valja početi s kontrolom frekvencije, koja ostaje prvi izbor kod starijih pacijenata sa slabo izraženim simptomima; u kojih prihvatimo postojanje AF. S druge strane, kod mlađih pacijenata te starih pacijenata s umjerenim ili teškim simptomima kontrola frekvencije postaje adjuvantna strategija, dok dominantnu ulogu preuzima kontrola ritma.

5.1 KONTROLA FREKVENCIJE

Kontrola frekvencije odnosi se na održavanje prikladne frekvencije ventrikula koja smanjuje simptome i omogućuje vježbanje, ali uz izbjegavanje nastanka bradikardije. No, postoje prijepori oko toga kolika je zapravo ta prikladna frekvencija srca koju treba pokušati dostići u sklopu ove strategije. Rješenju ovog pitanja pridonijela je RACE II studija (39), koja je s naglaskom na kvalitetu života usporedila dva pristupa kontroli frekvencije, strogi (srčana frekvencija u mirovanju <80/min) te blagi (<110/min) pristup. Rezultati studije pokazali su da nema značajne razlike u kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu te kvaliteti život, dok se kod blagog pristupa lakše postigla optimalna frekvencija; doze lijekova su niže, a samim time i učestalost neželjenih pojava. Blagi pristup je bio i pogodniji za liječnika i pacijenta budući da zahtijeva manje

pretraga te posjeta bolnici. Sukladno ovim saznanjima Europsko kardiološko društvo je u svojim smjernicama (6) usvojilo blagi pristup kontroli frekvencije kao početnu strategiju, dok se strožija kontrola preporučuje u slučaju perzistencije simptoma ili deterioracije funkcije lijevog ventrikula. Za pacijente s AF i zatajenjem srca ESC preporuča umjereno blagi pristup, s ciljnom frekvencijom srca 60-100/min (40).

No usprkos navedenim preporukama, individualna procjena svakog pacijenta od najveće je važnosti. Tako valja razmotriti težinu simptoma, novo aktivnosti, tip AF, prisutnost zatajenja srca; te procijeniti individualan odnos između funkcije ventrikula i srčane frekvencije; razmotriti ablaciju atrija kao terapijsku opciju. (37)

5.1.1 Farmakološka kontrola frekvencije

Na raspolaganju kao prva linija terapije stoje beta blokatori (bisoprolol, metoprolol, karvedilol, nebivolol) i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, odnosno verapamil i diltiazem. Odluka o tome koju ćemo skupinu izabrati ovisi o simptomima pacijenta, prisutnim komorbiditetima te mogućim nuspojavama. Generalno, obje skupine predstavljaju prikladan izbor za liječenje pacijenata bez komorbiditeta ili strukturne srčane bolesti te pacijenata s hipertenzijom ili zatajenjem srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (≥40%). (6)

Beta blokatori snizuju frekvenciju inhibicijom aktivnosti simpatikusa na AV-čvoru, odnosno djelovanjem na β1-receptore. Zahvaljujući visokom potencijalu za simptomatsko i funkcionalno poboljšanje te dobroj podnošljivosti smatraju se korisnima i kod pacijenata sa zatajenjem srca koji imaju reduciranu ejekcijsku frakciju. Iako je bronhospazam rijedak kod astme se preporučuje izbjegavanje neselektivnih (karvedilol), a kod anamneze teškog bronhospazma i svih beta blokatora. Beta blokatori su kontraindicirani i kod akutnog zatajenja srca. (6)

Inhibirajući kalcijske kanale AV-čvora verapamil i diltiazem produljuju njegov refraktorni period i usporavaju provođenje. Svojim djelovanjem pružaju optimalnu kontrolu frekncije u većine pacijenata s AF te su učinkoviti u poboljšavanju simptoma povezanih s aritmijom. Međutim, zbog negativnog ionotropnog učinka kontraindicirani su kod zatajenja srca s pulmonalnog kongestijom ili reduciranom ejekcijskom frakcijom. (6,37)

Kao lijek druge linije stoji digoksin, čija je primjena uglavnom ograničena na niskodozni režim kod pacijenata sa zatajenjem srca, često u kombinaciji s niskim dozama beta blokatora.(6)

U praksi, postizanje optimalne frekvencije srca, uglavnom zahtijeva kombinaciju dva lijeka. Amiodaron predstavlja lijek zadnje linije, koji bi može biti koristan kao adjuvantna terapija u slučajevima kad zakaže kombinacijska terapija.(6)

5.1.2 Ablacija AV-čvora i ugradnja elektrostimulatora srca

Za visoko simptomatske pacijente, refraktorne na farmakološku terapiju, može se razmotriti ablacija AV-čvora te ugradnja pacemakera; što je relativno jednostavan postupak povezan s niskom učestalosti komplikacija i niskom smrtnosti (41). Nadalje, Chatterje u metaanalazi (42) navodi kako je u usporedbi sa primjenom samo farmakoterapije, ovaj postupak povezan sa poboljšanjem simptoma i ukupne kvalitete života, a kod pacijenata sa smanjenom sistoličkom funkcijom čak i s malim, ali značajnim poboljšanjem EF.

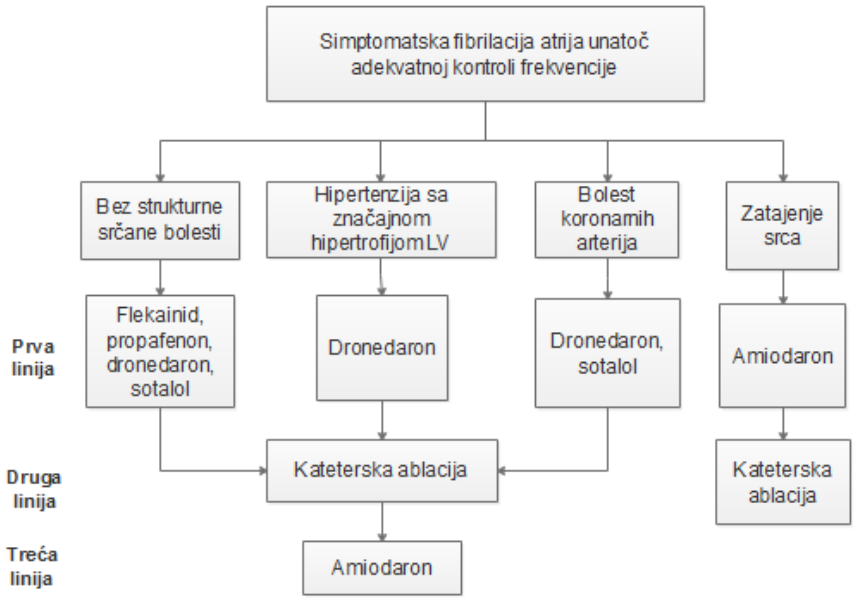
Međutim, s obzirom da ablacija AV-čvora ostavlja pacijenta doživotno ovisnim o pacemakeru, ostavlja se kao zadnja stanica u liječenju AF; nakon neuspjeha medikamentne kontrole frekvencije i ritma; te nakon što je razmotrena kateterska ablacija atrija. (6)

5.2 KONTROLA RITMA

Pri odlučivanju o iniciranju kontrole ritma, najviše se treba voditi opterećenjem simptomima te dobi pacijenta; tako se održavanju sinus ritma uglavnom priklanjamo kod mlađih te izrazito simptomatskih pacijenata. Uz to je važno minimizirati štetne učinke lijekova ili potencijalne komplikacije intervencijskih postupaka, uzimajući u obzir i želje pacijenta.

5.2.1 Farmakološka kontrola ritma

Prema smjernicama ESC-a, antiaritmijska terapija je usmjerena na poboljšanje simptoma. Budući da je tek umjerene učinkovitosti u održavanju sinus ritma, smatra se klinički uspješnom ako smanji učestalost, a ne nužno eliminira, ponovnog javljanja AF. Terapija je povezana s rizikom od brojnih nuspojava na kojeg se mora obratiti pažnju više nego na učinkovitost lijeka: sigurnost je glavni kriterij u izboru antiaritmika. (6)



Slika 2 Odabir antiaritmijskog lijeka za održavanje sinus ritma u pacijenata s fibrilacijom atrija. Prema Piccini i Fauchier. (32)

Kako bi se smanjio rizik od nuspojava, predloženo je kraće trajanje terapije; što je potkrepljeno dokazima iz prospektivne studije Kirschhofa i suradnika (43) , prema kojoj je kratkoročno liječenje postiglo čak 80% učinka šestomjesečnog dugoročnog liječenja flekainidom, glede prevencije nove epizode AF. Autori zaključuju kako bi kratkoročna primjena antiaritmika mogla biti optimalna kod pacijenata s visokom rizikom za proaritmijske nuspojave ili s niskim rizikom za ponovno javljanje AF.

U liječenju pacijenata sa strukturno zdravim srcem često se preferiraju antiaritmici Ic skupine (propafenon, flekainid), uglavnom zbog njihove visoke učinkovitosti i sigurnosti (44,45). Kako bi se izbjeglo povišenje ventrikularne frekvencije uzrokovano prelaskom AF u treperenje atrija, koji je često povezan s ovom terapijom, preventivno se uzima i beta blokator, diltiazem ili verapamil.(6) Na taj način se dodatno poboljšava sigurnosni profil. Konačno, zbog opasnosti od ventrikularnih aritmija, antiaritmici Ic skupine kontraindicirani su kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca, zatajenjem srca ili drugom strukturnom srčanom bolesti.

Dronedaron, najrecentniji peroralni antiritmik, odgovarajući je izbor kod pacijenata sa strukturno zdravim srcem, ali također i sa značajnom hipertrofijom lijevog ventrikula ili koronarnom arterijskom bolesti. Prema rezultatima velikog randomiziranog ispitivanja Hohnlosera i suradnika (46), dronedaron učinkovito održava sinus ritam te značajno smanjuje rizik od kardiovaskularne hospitalizacije, u pacijenata s perzistentnom ili paroksizmalnom AF koji su imali barem jedan od značajnih komorbiditeta. No, zbog rizika povećane smrtnosti izbjegava se kod pacijenata sa zatajenjem srca (47).

Sotalol je indiciran kod odabranih pacijenata sa strukturnom zdravim srcem ili koronarnom arterijskom bolesti, ali tek nakon pažljive evaluacije proaritmijskog rizika. Razlog za ovakav oprez leži u produljenju QT intervala, čime ovaj antiaritmik povisuje rizik od torsades de pointes. (6)

5.2.2 Kateterska ablacija

Usmjerena na izolaciju i eliminaciju ektopičnih izvorišta fibrilacije, kateterska ablacija atrija se zahvaljujući napretku u učinkovitosti i sigurnosti razvila u čest intervencijski postupak u kontroli ritma

Ovaj minimalno invazivan zahvat pokazao se učinkovitijim u održavanju sinus ritma usporedbi s farmakološkom terapijom, što je vidljivo iz rezultata velikog randomiziranog ispitivanja, studije SARA (38): učestalost pojave održive epizode AF tijekom jednogodišnjeg praćenja bila je za 26,6% veća u skupini koja je liječena antiaritmicima u odnosu na skupinu tretiranu kateterskom ablacijom. Ove nalaze podržava i ranija metaanaliza u kojoj Calkins (48) zaključuje kako je kateterska ablacija učinkovit postupak u terapiji AF, s prihvatljivim rizikom od komplikacija.

Trenutno nema čvrstih dokaza o tome o učinku kateterske ablacije na smanjenje rizika od moždanog udara ili ukupne smrtnosti. Odgovor na ovo i druga goruća pitanja o ulozi ove intervencije u liječenju pacijenta s AF, trebali bi donijeti željno iščekivani rezultati multicentričnih randomiziranih ispitivanja koja su u tijeku. (49,50)

5.2.2.1 Indikacije

Odluka o kateterskoj ablaciji ovisi o nizu čimbenika: tipu AF, ozbiljnosti simptoma, veličini lijevog atrija, prisutnosti pridruženih kardiovaskularnih stanja, sistoličkoj funkciji srca, procijenjenom riziku od komplikacija, ali i o preferenciji pacijenta. (51)

Sukladno stručnom konsenzusu (51) kateterska ablacija atrija indicirana je kao druga linija kontrole ritma za pacijente sa simptomatskom paroksizmalnom AF, koja je refraktorna na najmanje jedan antiaritmik prve ili treće skupine. Autori navode i da je razumno provesti katetersku ablaciju kod refraktorne perzistentne AF, a može se razmotriti i kod dugotrajne perzistentne; iako je u ovom slučaju učinkovitost manja.

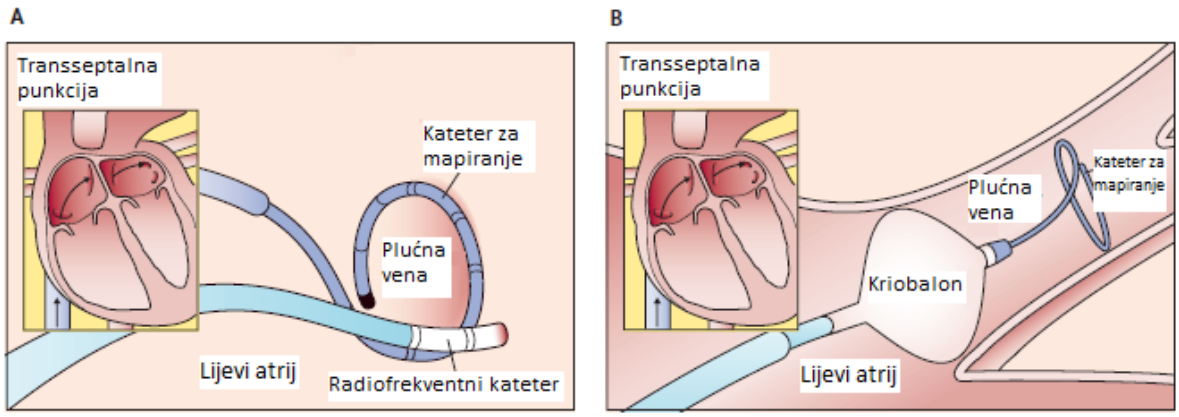
U određenim slučajevima katetersku ablaciju je racionalno provesti i kao prvu liniju terapije, bez prethodnog pokušaja terapije antiaritmicima. To se obično odnosi na pacijente s paroksizmalnom AF koji ne žele dugoročno uzimati antiaritmike, najviše zbog rizika od proartimijskog učinka i drugih štetnih nuspojava. (51)

5.2.2.2 Tehnika

Temelj kateterske ablacije je stvaranje lezija u miokardu koje zaustavljaju širenje valova fibrilacije iz ektopičnih žarišta u lijevom atrijom. Najčešće mjesto u kojem se ova žarišta nalaze su ušća plućnih vena, čija je potpuna električna izolacija od ostatka lijevog atrija cilj ove metode. (51)

U slučaju da se utvrde dodatni okidači fibrilacije može se provesti i ekstenzivnija ablacija, najčešće stražnjeg zida lijevog atrija, gornje šuplje vene ili interatrijalnog septuma. Dodatna ablacija mjesta koja održavaju ablaciju, odnosno modifikacija supstrata nije se pokazala superiornom, a povezana je s više štetnih učinaka.(17)

Prema izvoru energije koji koriste za stvaranje lezija, razlikujemo radiofrekventnu ablaciju, koja se temelji na zagrijavanju tkiva; te noviju metodu - krioablaciju koja dovodi do smrzavanja tkiva (*Slika 3*). Ove dvije metode se razlikuju i po opsegu oštećenja tkiva: radiofrekventna energija za razliku od krioenergije oštećuje endotel, značajnije povisuje sklonost trombozi te narušava arhitekturu lezije koja prelazi u nehomogeni ožiljak; lezija nastala primjenom krioenergije je povoljnija od lezije nastala aplikacijom radiofrekventne energije. Još jedna bitna razlika dvije metode je u tehnici izvođenja. Radiofrekventna ablacija se izvodi točku po točku oko ušća plućnih vena i zbog tog zahtijeva više vremena; kod krioablacije se korištenjem balonskog katetera cijeli se opseg ušća se izolira u jednom koraku. (52)



Slika 3 Shematski prikaz: (A) Radiofrekventna kateterska ablacija (B) Krioabacija. Izvor: Piccini i Fauchier (17), koji su prilagodili prema Kuck i sur. (6)

Iako je ablacija radiofekventnom energijom trenutno standardna metoda, zbog navedenih potencijalnih prednosti u olakšanom i bržem provođenju, krioablacija je sve češće u primjeni. U cilju usporedbe ove dvije metode provedena je studije FIRE AND ICE (53), multicentrično randomizirano istraživanje, čiji autori zaključuju kako nema značajne razlike u učinkovitosti, odnosno učestalosti rekurencija AF; niti u sigurnosti između krioablacije i radiofrekventne ablacije.

Budući da je povezana s povišenim rizikom od tromboembolije, kateterska ablacija atrija zahtijeva adekvatnu antikoagulaciju. Što se tiče primjene prije postupka, vrijede slične smjernice kao za kardioverziju: kod pacijent kod kojeg je AF trajala dulje od 48 sati indicirana je trotjedna antikoagulantna terapija varfarinom; može se primijeniti i u pacijenata s kraćom epizodom aritmije ili kod onih koji su u sinus ritmu, al nije obavezna. Tijekom same procedure se koristi heparin, primijenjen neposredno nakon transseptalne punkcije. Postablacijski se nastavlja s varfarinom, najmanje dva mjeseca; a nakon toga ovisno o CHA_2DS_2-VASc. (17)

5.2.2.3 Ishodi

Ponovna pojava AF česta je u prva tri mjeseca, ali to ne znači neuspjeh terapije ili dugoročno manju korist Sukladno tome, ne treba se raditi ponovna ablacija, već takvu ranu rekurenciju AF liječimo medikamentozno ili kardioverzijom. Tek je kasnija pojava AF, nakon 3 mjeseca od procedure, indikacija za ponovnu katetersku ablaciju u slučaju izraženih simptoma. (17)

Sposobnost u sprečavanju kasnije rekurencije AF glavna je mjera uspješnosti kateterske ablacije. Već spomenuta FIRE AND ICE studija je klinički neuspjeh ablacije skupno definirala je dokumentiranu pojavu AF nakon 90 dana od procedure, propisivanje antiaritmika ili ponavljanje ablacije. Nakon godinu dana praćenja, obje tehnike su se pokazale podjednako učinkovite, sa stopom kliničkog neuspjeha terapije od 34,6% kod krioablacije te 35,9% kod radiofrekventne ablacije. (53)

Iako su komplikacije ablacije značajno rjeđe nego kod medikamentozne terapije antiaritmicima (5% prema 30%), Calkins (48) navodi kako postoji i značajna razlika u ozbiljnosti komplikacija ove dvije terapijske metoda; stoga smatra kako ih je teško usporediti u sigurnosti. Kako se navodi u ovoj studiji, najčešće komplikacije kateterske ablacije javljaju tijekom ili neposredno nakon same intervencije, a uključuju: stenozu plućne vene (incidencija 1,6%), srčanu tamponadu (0,7%), perikardijalni izljev (0,6%), moždani udar (0,3%) te TIA-u (0,2%). Atrioezofeagealna fistula je najozbiljnija komplikacija ablacije atrija; rijetka (1 na 2500 pacijenata), ali smrtonosna u 50% slučajeva. .

6 BUDUĆE PERSPEKTIVE

Kontinuirano se ulažu napori u optimiziranju terapije atrijske fibrilacije, ona se stalno poboljšava i mijenja sukladno najnovijim saznanjima. Isto vrijedi za buduću kliničku praksu, pristizanjem rezultata brojnih istraživanja koja nastoje odgovoriti na goruća pitanja ovog polja medicine, očekuju se i promjene u svakodnevnom zbrinjavanju pacijenata s AF.

Tako se primjerice podiže svijest o važnosti ranog otkrivanja AF, prije moždanog udara, kako bi se što ranije uvela OAK terapija ako je potrebna. Sadašnje smjernice već preporučuju oportunistički probir palpacijom pulsa kod svih osoba starijih od 65 godina, na što se nadovezuje EKG probir u slučaju iregularnog pulsa (6). Međutim, postoji ideja o uvođenju populacijskog probira AF među ovom dobnom skupinom, čiju je korisnost ispituje STROKESTOP studija (54) koja je još uvijek traje; zasada pristigli rezultati su obećavajući.

U polju primjene OAK terapije, gledano sa znanstvene strane, postoji potreba za studijama koje će pružiti pouzdane smjernice o njenoj primjeni kod pacijenata s prethodnim moždanim udarom ili doživljenim velikim krvarenjem; studijama koje će evaluirati primjenu NOAK-a kod pacijenata s teškim bubrežnim zatajenjem ili primjenu OAK terapije nakon kateterske ablacije (6). No, s kliničke strane još je važnije da se liječnici educiraju o važnosti prevencije moždanog udara; na taj način da se promijeni praksa čestog neutemeljenog uskraćivanja antikoagulantne terapije. Uz to je naravno bitna i edukacija samih pacijenata, koje treba podupirati u doživotnom uzimanju OAK terapije, ako je indicirana.

Što se tiče kontrole frekvencije, sadašnja ispitivanja su orijentirana na usporedbu učinkovitosti različitih lijekova, istraživanje različitih karakteristika koje mogu utjecati na

personalizaciju terapije te evaluaciju sigurnosnog profila specifičnih lijekova kod različitih skupina pacijenata. (6)

U tijeku je i potraga za idealnim antiaritmikom koji bi djelovao isključivo na atrije, eliminirajući mogućnost proaritmijskog učinka na ventrikule. Ovakvi lijekovi još uvijek su u razvoju, dolaskom u kliničku upotrebu mogli bi značajno poboljšati sigurnost i učinkovitost farmakološkog održavanja sinus ritma. (1)

Konačno, najzanimljivija se saznanja očekuju se iz istraživanja na području intervencijskog liječenja AF. CABANA (50) je tekuće kliničko ispitivanje čiji je glavni cilj utvrditi je li kateterska ablacija superiorna nad medikamentom kontrolom ritma ili frekvencije, u pogledu smanjivanja ukupnog mortaliteta; incidencije moždanog udara, ozbiljnog krvarenja ili srčanog aresta. EAST studija (49) će usporediti konvencionalnu terapije AF s ranom farmakološkom ili ablacijskom kontrolom ritma; primarni ishodi koji se prate u ovom istraživanju su kardiovaskularna smrtnost, incidencija moždanog udara, akutno koronarnog sindroma te akutnog pogoršanja zatajenja srca. Zajedno će ova dva multicentrična randomizirana ispitivanja razriješiti ulogu kateterske ablacije, odnosno kontrole ritma, u dugotrajnom liječenju fibrilacije atrija.

7 ZAKLJUČAK

Liječenje atrijske fibrilacije je izrazito kompleksno; zahtijeva strukturiran i integriran pristup, individualan odabir najprikladnije terapijske strategije te dugoročnu skrb o pacijentu. Svakom pacijentu po dijagnozi fibrilacije valja procijeniti rizik od moždanog udara i drugih tromboembolijskih komplikacija; stratifikacija rizika jedan od ključnih koraka koji vodi dalju terapiju, a oslanja se na CHA_2DS_2-VASc sustav bodovanja. Ako se u pacijenta utvrdi povišen rizik, indicirana je dugoročna primjena antagonista vitamina K ili novijih antikoagulantnih lijekova. U odabiru između ove dvije skupine sve više se priklanjamo NOAK-ima, prvenstveno zahvaljujući jednostavnosti primjene te većoj sigurnosti i učinkovitosti.

Budući da njegovu korist direktno osjeti, pacijentu je često važniji drugi aspekt liječenja fibrilacije atrije, simptomatsko poboljšanje, a ostvaruje se temeljem kontrole frekvencije ili kontrole ritma. Obje strategije su podjednako učinkovite, no zbog značajnih nuspojava antiaritmika pri dugoročnoj primjeni smjernice u većini slučajeva daju prednost kontroli frekvencije, posebice kod starijih pacijenata. Međutim, kontrola ritma može biti optimalna strategija kod mlađih te izrazito simptomatskih pacijenata.

Napretkom intervencijskog liječenja stavovi se lagano mijenjaju; podatci o dobrobiti kateterske ablacije pridonose većoj sigurnosti kontrole ritma. Tako se ablacija već rutinski koristi kod pacijenata koji su refraktorni na antiaritimike, ali se razmatra i kao prva linija terapije.

Zaključno, terapija atrijske fibrilacije od liječnika zahtijeva da educira pacijenta te kontinuirano prati znanstvene spoznaje i pridržava se novih smjernica; na taj način značajno povećava kvalitetu skrbi. S druge strane, od pacijenta se očekuje da surađuje s liječnikom, uzima preporučenu terapiju te usvoji zdrave navike, sve u cilju duljeg i kvalitetnijeg života.

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru dr. sc. Mislavu Puljeviću na uloženom trudu i vremenu, te na pomoći pruženoj prilikom izrade ovog rada. Jednako tako zahvaljujem članovima povjerenstva prof. dr. sc. Davoru Puljeviću i prof. dr. sc. Martini Lovrić Benčić na vremenu uloženom prilikom ocjenjivanja ovog rada. Na kraju zahvaljujem obitelji na podršci pružanoj tijekom čitavog školovanja. Hvala.

LITERATURA

1. Morady F, Zipes DP. Atrial Fibrillation: Clinical Features, Mechanisms, and Management. U: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, urednici. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Deseto izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. str. 798–820.

2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, i ostali. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. Circulation. 25. veljača 2014.;129(8):837–47.

3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med. 01. listopad 2002.;113(5):359–64.

4. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol. 16. lipanj 2014.;6:213–20.

5. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, i ostali. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: The Belgrade atrial fibrillation study. Int J Cardiol. 01. studeni 2012.;161(1):39–44.

6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i ostali. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 07. listopad 2016.;37(38):2893–962.

7. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Naklada Ljevak; 2008.

8. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, i ostali. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. EP Eur. 01. srpanj 2014.;16(7):965–72.

9. Alsaileek A, Alharthi M, Almallah M. Coronary computed tomography angiography in a patient with atrial fibrillation, case report. J Saudi Heart Assoc. listopad 2011.;23(4):245–7.

10. Berti D, Hendriks JML, Brandes A, Deaton C, Crijns HJGM, Camm AJ, i ostali. A proposal for interdisciplinary, nurse-coordinated atrial fibrillation expert programmes as a way to structure daily practice. Eur Heart J. 14. rujan 2013.;34(35):2725–30.

11. Peterson ED, Ho PM, Barton M, Beam C, Burgess LH, Casey DE, i ostali. ACC/AHA/AACVPR/AAFP/ANA Concepts for Clinician–Patient Shared Accountability in Performance Measures. Circulation. 25. studeni 2014.;130(22):1984–94.

12. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, i ostali. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging

for the evaluation of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J - Cardiovasc Imaging. 01. travanj 2016.;17(4):355–83.

13. Shah AN, Kantharia BK. New-onset atrial fibrillation [Internet]. [citirano 05. svibanj 2017.]. Dostupno na: http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/3/treatment/step-by-step.html

14. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, i ostali. Safety and Efficiency of Calcium Channel Blockers Versus Beta-blockers for Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and No Acute Underlying Medical Illness. Acad Emerg Med. 01. ožujak 2013.;20(3):222–30.

15. Darby AE, DiMarco JP. Management of Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. Circulation. 21. veljača 2012.;125(7):945–57.

16. Clemo MD P Henry F, Wood MD MA, Gilligan MD DM, Ellenbogen MD KA. Intravenous Amiodarone for Acute Heart Rate Control in the Critically Ill Patient With Atrial Tachyarrhythmias. Am J Cardiol. 01. ožujak 1998.;81(5):594–8.

17. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. The Lancet. 26. kolovoz 2016.;388(10046):829–40.

18. Miller MR, McNamara RL, Segal JB, Kim N, Robinson KA, Goodman SN, i ostali. Efficacy of Agents for Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Subsequent Maintenance of Sinus Rhythm. J Fam Pract [Internet]. 01. studeni 2000. [citirano 30. svibanj 2017.];49(11). Dostupno na: http://www.mdedge.com/jfponline/article/60927/efficacy-agents-pharmacologic-conversion-atrial-fibrillation-and-subsequent

19. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, i ostali. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Cardioversion by Vernakalant and Comparators in Patients with Atrial Fibrillation. Cardiovasc Drugs Ther. 01. travanj 2012.;26(2):167–79.

20. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 15. siječanj 2003.;41(2):255–62.

21. Beinart SC. Synchronized Electrical Cardioversion: Overview, Indications, Contraindications [Internet]. 2016 [citirano 30. svibanj 2017.]. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/1834044-overview#a4

22. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer R-J, Seidl K-H, i ostali. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. The Lancet. 26. listopad 2002.;360(9342):1275–9.

23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 19. lipanj 2007.;146(12):857–67.

24. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, i ostali. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. The Lancet. 15. ožujak 2014.;383(9921):955–62.

25. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. Ann Intern Med. 16. listopad 2007.;147(8):590–2.

26. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 survey of atrial fibrillation and stroke: Gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement. Heart Rhythm. kolovoz 2015.;12(8):e105–13.

27. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, i ostali. Risk of Falls and Major Bleeds in Patients on Oral Anticoagulation Therapy. Am J Med. 01. kolovoz 2012.;125(8):773–8.

28. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 01. veljača 2010.;137(2):263–72.

29. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. Chest. 01. studeni 2010.;138(5):1093–100.

30. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. The Lancet. 20. kolovoz 2016.;388(10046):806–17.

31. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The same-tt2r2 score. Chest. 01. studeni 2013.;144(5):1555–63.

32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, i ostali. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 17. rujan 2009.;361(12):1139–51.

33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, i ostali. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 15. rujan 2011.;365(11):981–92.

34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, i ostali. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 08. rujan 2011.;365(10):883–91.

35. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, i ostali. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 05. prosinac 2002.;347(23):1825–33.

36. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic Rate versus Rhythm-Control Strategies in Atrial Fibrillation: An Updated Comprehensive

Review and Meta-Analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 01. siječanj 2013.;36(1):122–33.

37. Gelder ICV, Rienstra M, Crijns HJGM, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. The Lancet. 20. kolovoz 2016.;388(10046):818–28.

38. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, i ostali. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). Eur Heart J. 21. veljača 2014.;35(8):501–7.

39. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, i ostali. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 15. travanj 2010.;362(15):1363–73.

40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i ostali. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 14. srpanj 2016.;37(27):2129–200.

41. Lim K-T, Davis MJE, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, i ostali. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. EP Eur. 01. srpanj 2007.;9(7):498–505.

42. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular Nodal Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-analysis and Systematic Review. Circ Arrhythm Electrophysiol. 01. siječanj 2011.;CIRCEP.111.967810.

43. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, i ostali. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. The Lancet. 27. srpanj 2012.;380(9838):238–46.

44. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. EP Eur. 01. ožujak 2011.;13(3):329–45.

45. Pritchett ELC, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 15. listopad 2003.;92(8):941–6.

46. Hohnloser SH, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, i ostali. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 12. veljača 2009.;360(7):668–78.

47. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJV, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, i ostali. Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure. N Engl J Med. 19. lipanj 2008.;358(25):2678–87.

48. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, i ostali. Treatment of Atrial Fibrillation with Anti–arrhythmic Drugs or Radio Frequency Ablation: Two Systematic Literature Reviews and Meta–analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol. 01. siječanj 2009.;CIRCEP.108.824789.

49. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck K-H, Vardas P, i ostali. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. Am Heart J. rujan 2013.;166(3):442–8.

50. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT00911508, Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA), May 28, 2009 [Internet]. [citirano 20. svibanj 2017.]. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00911508

51. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, i ostali. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. EP Eur. 01. travanj 2012.;14(4):528–606.

52. Puljević D. Terapija fibrilacije atrija s posebnim naglaskom na izolaciju plućnih vena. Medix Spec Med Dvomjesečnik. 2015.;(115/116):212–6.

53. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, i ostali. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 09. lipanj 2016.;374(23):2235–45.

54. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation. Circulation. 23. lipanj 2015.;131(25):2176–84.

ŽIVOTOPIS

Paško Petrović

Datum i mjesto rođenja: 26. lipnja 1993. u Splitu, Republika Hrvatska
Kontakt: pasko5rovic@gmail.com

Obrazovanje:

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2011. – 2017.)
- Opća gimnazija Marko Marulić, Tomislavgrad, BiH (2007. – 2011.)

Aktivnosti:

- Demonstrator na Zavodu za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2013. – 2014.)
- Edukator u sklopu projekta promicanja mentalnog zdravlja mladih „Pogled u sebe“ (2016. – 2017.)

Poznavanje jezika:

- Engleski, samostalni govornik
- Njemački, temeljni govornik (A2)

Ostalo:

- Voditelj folklorne sekcije u Udruzi Duvnjaka Zagreb (2014. – 2015.)