

Ablacija plućnih vena u prevenciji fibrilacije atriya kod bolesnika sa strukturnom bolešću srca

Bistrović, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:215819>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-16**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Bistrović

**Ablacija plućnih vena u prevenciji fibrilacije
atrija kod bolesnika sa strukturnom
bolešću srca**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Bistrović

**Ablacija plućnih vena u prevenciji fibrilacije
atrija kod bolesnika sa strukturnom
bolešću srca**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničko bolničkog centra
Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc Matiasa Trbušića i predan je na ocjenu u
akademske godine 2018./2019.

POPIS KRATICA

AF atrijska fibrilacija

ATP adenzin trifosfat

AV atrioventrikularni

BNP, NT-proBNP moždani natriuretički peptid (brain natriuretic peptide)

CHADS₂VASC tablica bodovanja rizika za moždani udar u fibrilaciji atrijske

CRT-D uređaj za srčanu resinkronizaciju (cardiac resynchronization therapy device)

CVI cerebrovaskularni inzult

EKG elektrokardiogram

ICD implantabilni kardioverter defibrilator (implantable cardioverter defibrillator)

IDCM idiopatska kardiomiopatija (idiopathic cardiomyopathy)

LHFQ upitnik o kvaliteti života sa srčanim zatajenjem (Living with heart failure questionnaire)

LVEF e젝cijska frakcija lijeve klijetke (left ventricular ejection fraction)

MLFHQ, MLWFH upitnik o kvaliteti života sa srčanim zatajenjem (Minnesota living with heart failure questionnaire)

NCX izmjenjivač natrija i kalcija

NYHA njujorško kardiološko društvo (New York Heart Association)

SA sinusatrijski

SF-36 upitnik o kvaliteti života (36 item short form health survey)

T₃ trijodtironin

T₄ tiroksin

TIA tranzitorna ishemijska ataka

VO₂ max maksimalni primitak kisika

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. FIBRILACIJA ATRIJA.....	1
2. LIJEČENJE FIBRILACIJE ATRIJA.....	2
2.1 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE	2
2.1.1 KONTROLA FREKVENCIJE	2
2.1.2 KONTROLA RITMA.....	4
2.2 RADIOFREKVENTNA ABLACIJA KATETEROM	5
3. STRUKTURNE BOLESTI SRCA	7
4. POVEZANOST FIBRILACIJE ATRIJA I SRČANOG ZATAJENJA	7
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA ABLACIJE U PACIJENATA SA STRUKTURNOM BOLEŠĆU SRCA.....	9
6. ZAKLJUČAK	19
7. LITERATURA.....	21
8. ZAHVALE.....	26
9. ŽIVOTOPIS	27

SAŽETAK

Ablacija plućnih vena u prevenciji fibrilacije atrijske kod bolesnika sa strukturnom bolešću srca

Petra Bistrović

Fibrilacija atrijske među najčešćim je aritmijama u svijetu, a u Hrvatskoj je najčešća dijagnoza u hospitaliziranih zbog kardiovaskularne bolesti. Karakteriziraju ju nepravilni otkucaji srca elektrokardiografski vidljivi kao nedostatak P vala te nepravilni razmaci između R zubaca. Najčešće se javlja u pacijenata s arterijskom hipertenzijom i koronarnom bolesti, često je asimptomatska, a nosi ozbiljne posljedice kao što su brzi odgovor ventrikula i cerebrovaskularni inzult. Farmakoterapija kojom se liječi fibrilacija atrijske nosi mnogobrojne nuspojave, a vrlo često ne uspijeva konvertirati fibrilaciju u sinus ritam. Zbog toga se se liječenje fibrilacije atrijske okreće drugim mogućnostima kao što je radiofrekventna ablacija. Porastom broja studija ablacije fibrilacije atrijske, počele su se istraživati i mogućnosti izvođenja iste u pacijenata s pratećom strukturnom bolešću srca, budući da je fibrilacija atrijske često povezana sa zatajenjem srca. Fibrilacija atrijske može biti i uzrok i posljedica zatajenja srca, a u kombinaciji, obje bolesti teže se liječe te imaju goru prognozu. Antiaritmici do sada nisu pokazali uspjeh u poboljšanju zdravstvenog stanja pacijenata, ali zato trenutno dostupne studije ablacije ukazuju na obećavajuće rezultate, kako u liječenju aritmije, tako i u poboljšanju srčanog zatajenja te se čini da budućnosti liječenja fibrilacije atrijske u pacijenata sa strukturnom bolešću srca leži u radiofrekventnoj ablaciji.

Ključne riječi: fibrilacija atrijske; strukturna bolest srca; ablacija

SUMMARY

Pulmonary vein ablation in prevention of atrial fibrillation in patients with structural heart disease

Petra Bistrović

Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in the world, as well as the prevailing diagnosis in those hospitalized for cardiovascular disease in Croatia. Its main characteristics are irregular heartbeats which can be seen in the electrocardiogram as no visible P waves and irregularly spaced QRS complexes. It is usually found in patients with hypertension and coronary artery disease, often asymptomatic, and can cause serious complications such as rapid ventricular response and cerebrovascular stroke. Pharmacotherapy usually involves numerous side effects and often doesn't help with conversion into sinus rhythm. As a result, new treatment possibilities, such as radiofrequency ablation, are being explored. With ablation studies on the rise, possible treatment of atrial fibrillation in patients with structural heart disease has also been explored. Atrial fibrillation can be a cause, as well as a consequence of heart failure. Combined, both are more difficult to treat and carry a worse prognosis. Antiarrhythmic drugs so far have not shown success in improving treatment, compared to currently available research on ablation, which has had promising success in both treating arrhythmia and heart failure, making radiofrequency ablation a future possibility for these patients.

Key words: atrial fibrillation; structural heart disease; ablation

1. FIBRILACIJA ATRIJA

Fibrilacija atriya jedna je od najčešćih aritmija u svijetu. (1,2) Čuvena Framinghamska studija pokazala je da sve osobe iznad 40 godina imaju 25% rizika za obolijevanje od atrijske fibrilacije tijekom života. Usprkos naizgled češćoj pojavi u muškaraca, zbog duljeg životnog vijeka žena, veći je broj pacijentica nego pacijenata oboljelih od fibrilacije atriya, a dob prosječnog pacijenta ili pacijentice je 73 godine. (3) Prema Biltenu kardiovaskularnih bolesti u Republici Hrvatskoj, najčešća je dijagnoza u pacijenata hospitaliziranih zbog kardiovaskularnih bolesti, pri čemu su kardiovaskularne bolesti bile najčešći razlog bolničkog liječenja u muškaraca. (4) Arterijska hipertenzija te koronarna bolest smatraju se najčešćim uzrokom fibrilacije atriya u razvijenim zemljama, iako je moguća i takozvana "lone atrial fibrillation", tj. idiopatska fibrilacija atriya. (1,5) Jedna od glavnih hipoteza nastanka fibrilacije atriya jest ona o ektopičnim "okidačima", za koje se smatra da se nalaze najčešće oko ušća plućnih vena, a čije nepravilno ispaljivanje dovodi do mnogobrojnih, neefikasnih kontrakcija miokarda atriya. (2) Iz toga proizlaze dvije glavne komplikacije AF: formiranje krvnog ugruška u "mirujućim" atrijima koji za posljedicu najčešće nosi cerebrovaskularni inzult te brzi odgovor ventrikula, obično frekvencije 110 do 160 otkucaja u minuti. (1,5) Fibrilacija atriya najčešće je asimptomatska bolest, ali simptomi koji se mogu pojaviti obično su palpitacije, dispneja, umor, omaglica te sinkopa. (2) Dijagnosticira se elektrokardiografski, a tipičan nalaz je nedostatak P vala uz nepravilne R-R intervale. Mogu biti vidljivi i mali, nepravilni valovi fibrilacije atriya, dok su ventrikularni kompleksi, ukoliko nema neke druge patologije provođenja, nepromijenjeni. (5) Za dijagnozu obavezno je EKG snimanje u trajanju od minimalno 30 sekundi, nakon čega se fibrilaciju može klasificirati kao paroksizmalnu, perzistentnu ili permanentnu. Paroksizmalna AF je ona koja se

konvertira spontano ili liječenjem unutar 7 dana od postavljene dijagnoze.

Perzistentna je ona AF koja traje dulje od 7 dana te se dijeli u ranu i dugotrajnu: rana, ukoliko traje kraće od tri mjeseca, te dugotrajna, ako traje dulje od 12 mjeseci.

Permanentnom fibrilacijom atrijska smatra se ona za koju su liječnik i pacijent dogovorili da neće pokušati obnoviti ili zadržati sinus ritam. (6)

2. LIJEČENJE FIBRILACIJE ATRIJA

2.1 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Klasično farmakološko liječenje fibrilacije atrijske dijeli se na kontrolu frekvencije i kontrolu ritma. Oba načina terapije zahtijevaju paralelnu primjenu antikoagulantne terapije koju se određuje prema CHADS₂VASC izračunu. (7)

2.1.1 KONTROLA FREKVENCIJE

Kontrolu frekvencije izvršava se akutno u novonastaloj fibrilaciji atrijske s brzim odgovorom ventrikula, te dugoročno u pacijenata koji nisu kandidati za kontrolu ritma. Cilj je postići frekvenciju ispod 110 otkucaja u minuti, a terapija uključuje beta blokatore, nedihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala, digoksin, te u posebnim okolnostima, amiodaron. (7)

Beta blokatori pripadaju skupini 2 antiaritmika, a djeluju tako da stabiliziraju natrijske kanale na staničnoj membrani, što dovodi do produljenja akcijskog potencijala te produljuje trajanje refraktornog perioda AV čvora što dovodi do usporavanja brzog ventrikulskog odgovora prisutnog u AF. Koriste se također i za liječenje arterijske hipertenzije kao i posljedice bolesti koronarnih arterija koje su prethodno spomenute kao najčešći uzroci AF. Štetne posljedice pri liječenju uključuju bradikardiju, pogoršanje astme, hipotenziju, hladne okrajine, AV blok te zatajenje srca. Terapiju

beta blokatorima ne preporuča se prekidati naglo zbog mogućeg razvoja sindroma ustezanja, nastalog zbog up-regulacije beta receptora u srcu. Najčešće korišteni su bisoprolol, karvedilol, metoprolol i nebivolol. Još jedan beta blokator je i sotalol, koji se, osim u skupinu 2, zbog mogućnosti mijenjanja struje kalija ubraja i u skupinu 3 te se stoga koristi u kontroli ritma. (7,8)

Nedihidropidirinski blokatori kalcijevih kanala uključuju verapamil i diltiazem. Djeluju na L tip voltažnih kalcijevih kanala te smanjuju učestalost njihovog otvaranja uslijed čega se smanjuje transmembranska struja kalcija. Dolazi do smanjenja kontraktilnosti miokarda, pada frekvencije u SA čvoru te smanjenja brzine provođenja u AV čvoru. Verapamil djeluje također i na natrijske kanale. Osim za kontrolu frekvencije u aritmiji, indikacije uključuju i stabilnu anginu pectoris, Prinzmetalovu anginu te arterijsku hipertenziju. Najjače nuspojave vezane su za depresiju srčanog rada: srčani arrest, bradikardiju AV blok i zatajenje srca. Ostale češće nuspojave uključuju vrtoglavicu, umor, malaksalost, glavobolje, gastrointestinalne tegobe te hipotenziju. Kontraindicirani su u bolesnika sa zatajenjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom, ne smiju se kombinirati s beta blokatorima te je potreban pažljiv nadzor ukoliko se koriste s digitalisom, budući da mogu povisiti koncentraciju digitalisa u krvi. (7,8)

Posebno mjesto u farmakološkom liječenju fibrilacije atriya zauzima digoksin. Ekstrakt biljke *Digitalis lanata* danas je rezerviran samo za atrijsku fibrilaciju u pacijenata sa srčanim zatajenjem, i to kao treća linija terapije. (9) Kronotropno djelovanje digoksina ostvaruje se preko parasimpatikusa, dok se ionotropni učinak odvija putem inhibicije Na^+/K^+ ATP-aze. Jedan od problema terapije fibrilacije atriya digoksinom jest moguća interakcija s oralnim antiokoagulansima preko P glikoproteina. Osim toga, još veći problem predstavlja općenita toksičnost digoksina

te posljedična potreba za čestim kontrolama. (10) Nuspojave uključuju aritmije, pogoršanje srčanog zatajenja, bubrežno zatajenje, hiperkalemiju i druge elektrolitne poremećaje, ishemijsku bolest srca, itd. U slučaju trovanja moguća je primjena protutijela, no istraživanja su pokazala da nema razlike u mortalitetu kao ni trajanju hospitalizacije između pacijenata koji su primili protutijelo i onih koji nisu. (11)

Sve tri vrste lijekova koriste se i za akutnu i za dugotrajnu kontrolu frekvencije. U akutnim situacijama, kada se usprkos kombinaciji više antiaritmika ne uspije stabilizirati srčana frekvencija, indicirana je upotreba amiodarona. U pacijenata koji su hemodinamski nestabilni preporuča se izvršiti elektrokardioverziju. (7)

2.1.2 KONTROLA RITMA

Kontrolu ritma akutno je moguće izvršiti elektrokardioverzijom ili farmakološkom kardioverzijom. Zbog opasnosti mogućeg nastanka ugruška u atrijima zahvaćenim fibrilacijom, elektrokardioverziju nužno je izvršiti unutar 48 sati od početka novonastale fibrilacije atriya, a ukoliko je proteklo više od 48 sati, nužno je isključiti nastajanje ugruška transezofagealnom ehokardiografijom te uvesti terapiju antikoagulansima u trajanju minimalno tri tjedna ukoliko postoji ugrušak. (7)

Kao metoda “tablete u džepu” moguće je koristiti pripadnike skupine 1 antiaritmika, propafenon i flekainid. Upotrebljavaju akutno za ublažavanje simptoma fibrilacije atriya kada ih pacijent osjeti, kao i za dugoročnu terapiju, no ne preporučuju se pacijentima sa strukturnom bolesti srca. (12)

Daleko najpoznatiji predstavnik lijekova za kontrolu ritma je amiodaron. Djelovanje amiodarona je višestruko: blokiranjem struje kalija produljuje akcijski potencijal, što se u EKG-u vidi kao produljenje QT intervala. Blokira inaktivne natrijske kanale te blago blokira kalcijске kanale, a uz to je moguć i slab adrenergički učinak.

Kombinacijom navedenih mehanizama usporava srčanu frekvenciju te provođenje u AV čvoru. Za održavanje ritma u fibrilaciji atrijske koristi se u dozi od 100 do 200 mg. (8) Iako u usporedbi sa sotalolom i propafenonom pokazuje najbolju mogućnost zadržavanja sinus ritma nakon godinu dana terapije (13), opterećuju ga njegove vrlo izražene nuspojave. Jedna od najtežih je ireverzibilno toksično oštećenje pluća. Iako ovisi o dozi, u 1% pacijenata čak i pri niskim dozama (npr. 200 mg za AF) može dovesti do teške plućne fibroze. Osim o dozi ovisi i o dobi pacijenta, kumulativnom učinku te prijašnjim bolesnima pluća. (8,14) Uslijed taloženja amiodarona i njegovog metabolita desetilamiodarona u plućima i masnom tkivu, $T_{1/2}$ iznosi oko 53 dana, zbog čega se toksično djelovanje nastavlja čak i nakon prestanka primjene. (15) Osim plućne fibroze, moguć je i nastanak hepatitisa, diskoloracije kože i optičkog neuritisa. Blokadom periferne konverzije T_4 u T_3 može dovesti do hipotireoze. Moguća je i hipertireoza jer je sam amiodaron izvor anorganskog joda. Metabolizira se putem enzima CYP3A4 zbog čega mu koncentracija u krvi ovisi o drugim lijekovima koji mogu utjecati na isti enzim. (8)

2.2 RADIOFREKVENTNA ABLACIJA KATETEROM

Ablacija kateterom postaje sve češći način liječenja atrijske fibrilacije. Prvotno je započela kao palijativni zahvat na AV čvoru za perzistentnu atrijsku fibrilaciju radi prekidanja brzog odgovora ventrikula. (16) Ablacija AV čvora uz implantaciju mono ili biventrikularnog pacemakera koristi se i danas u slučaju kada farmakoterapijom nije moguće postići kontrolu frekvencije i simptoma. Najbolji rezultati dobiveni su u onih u kojih je pacemaker ugrađen par tjedana prije ablacije, namješten na frekvenciju 70 do 90 otkucaja u minuti. (7)

Nakon AV čvora uslijedili su pokušaji liječenja ablacijom unutar desnog, potom lijevog atrijske, no oba zahvata nisu polučila značajniji uspjeh. Velika promjena nastaje

početkom mapiranja atrijskih žarišta kada se pronalaze ektopična žarišta oko ušća plućnih vena. (16)(17) 1966. otkrilo se da je proksimalni dio plućnih vena obuhvaćen “miokardijalnim rukavima”. (18) Pokazalo se da su opravna ta mišićna vlakna odgovorna za većinu atrijskih fibrilacija, budući da ionski kanali u kardiomiocitima “rukava” imaju nešto drugačija svojstva nego ostatak miokarda, što ih čini sklonijima aritmiji. (19) Iako su u većine pacijenata ishodište fibrilacije atrijske plućne vene, u 10 do 33% pacijenata žarište atrijske fibrilacije nalazi se izvan plućnih vena, od čega su najčešća mjesta stražnji zid lijevog atrija, gornja šuplja vena, crista terminalis i fossa ovalis. (6) Danas najčešće korišteni pristup je cirkumferencijska ablacija koja se vrši na udaljenosti od minimalno pet milimetara od ušća plućnih vena, dobrog uspjeha i u perzistentnoj fibrilaciji atrijske te niske stope nuspojava. (16) 60% pacijenata ima sva četiri ušća plućnih vena, dok su u oko 40% pacijenata prisutne anatomske varijante, od kojih 80% čini zajednički početni dio ušća lijevih plućnih vena. (20) Najčešća rana (unutar 30 dana) komplikacija ablacije je perikardijalni izljev, koji može dovesti do tamponade srca, te TIA i CVI. Nakon 30 dana najčešća kasna komplikacija je stenoza plućnih vena. (6)

2009. godine započeta je velika studija ablacije fibrilacije atrijske (CABANA) kojom se htjelo istražiti ima li ablacija prednost nad farmakoterapijom kao prva linija liječenja. Sudjelovalo je oko 2200 pacijenata koji se još uvijek prate, a uspoređivani su ukupni mortalitet, incidencija moždanog udara, ozbiljnija krvarenja te srčani arrest. (17) Iako je istraživanje još u tijeku, inicijalni rezultati pokazali su da nema značajne statističke razlike između dviju skupina. Ukupno gledajući, radiofrekventna ablacija postupak je koji dovodi do simptomatskog poboljšanja, ali nije doveo do pada smrtnosti.

(6,17,21,22) Bolesnici koji bi mogli imati veću korist od ablacije su oni sa strukturnim bolestima srca budući da je u njih viša stopa smrtnosti i hospitalizacija. S druge strane,

zbog prirode njihove bolesti koja uključuje i strukturne promjene, promjenu veličine i remodelaciju atrijskog srca, upitan je uspjeh ablacije u usporedbi s osobama strukturno zdravog srca što dovodi u pitanje učinkovitost metode. (3,6,23)

3. STRUKTURNE BOLESTI SRCA

Strukturne bolesti srca ("structural heart disease") pojam je prvi put spomenut 1999. u kontekstu transkateterskih intervencija. (24) Jedna od definicija je ona temeljena na anatomske patologiji, tako da strukturne bolesti srca uključuju kongenitalne srčane mane, bolesti zalistaka i kardiomiopatije. (24,25) S vremenom se definicija strukturne bolesti srca mijenjala i proširila na sve poremećaje srčanog tkiva i zalistaka, uključujući i zatajenje srca. (26)

4. POVEZANOST FIBRILACIJE ATRIJA I SRČANOG ZATAJENJA

Srčano zatajenje može biti posljedica fibrilacije atrijskog srca, kao što i fibrilacija atrijskog srca može biti posljedica srčanog zatajenja. Više je pretpostavki kako srčano zatajenje djeluje na nastanak fibrilacije atrijskog srca. Porastom tlaka u lijevom ventrikulu na kraju dijastole dolazi do retrogradnog porasta atrijskog tlaka uslijed čega dolazi do remodeliranja stijenke atrijskog srca. Drugi mogući uzroci remodeliranja su promjene u prometu kalcija te promjene elektrofizioloških svojstava atrijskog srca. (27) Moguću ulogu ima aktivacija neurohormonalnih sustava, konkretno renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koji potencijalno dovodi do fibroze atrijskog srca. (23,28) U nekim pokusima zatajenje srca smanjilo je I_{to} , I_{Ca} , te I_{Ks} struje, a povećalo NCX struju što je dovelo do prevelikog prometa kalcija i produljenja akcijskog potencijala, pogotovo pri višim srčanim frekvencijama. (23) Pretpostavljaju se tri čimbenika kojima atrijska fibrilacija dovodi do zatajenja srca: gubitak kontraktilnosti atrijskog srca, precipitiranje nepravilnog ventrikulskog ritma te brzi ventrikulski odgovor. Eksperimentalni modeli pokazali su

da povećana srčana frekvencija dovodi do povećanog hemodinamskog napora srca uslijed čega dolazi do aktivacije različitih neurohormonalnih sustava. Posljedica toga može biti remodeliranje srčanog tkiva kao i nastanak apoptoze stanica i fibroza miokarda. Pojedina istraživanja ukazala su i na utjecaj nepravilnosti ritma zbog povećanih tlakova u srčanim komorama uz smanjen srčani output za 7 do 9% u životinjskim modelima. Srčani output je također bio smanjen u istraživanjima koja su proučavala gubitak atrijske sistole, budući da kontrakcija atrijske doprinosi oko 20% volumena u dijastoli. (27)

S druge strane, Framinghamska studija pretpostavlja da zatajenje srca nosi 10 do 12% veći rizik za razvoj fibrilacije atrijske. (3) Teži stupanj srčanog zatajenja nosi veći rizik za obolijevanje od fibrilacije atrijske, pri čemu se kao prediktori ističu NYHA stupanj srčanog zatajenja, smanjena ejijska frakcija lijevog ventrikula te neishemijsko zatajenje srca. (3,27,28) Smatra se da NYHA stupanj korelira s nastupom atrijske fibrilacije, pri čemu NYHA I nosi rizik od 5% za razvoj AF, dok se pri NYHA IV taj broj penje na 50%. (29) Uz to, zatajenje srca prisutno uz fibrilaciju atrijske tri puta povećava rizik od moždanog udara, u usporedbi s AF bez zatajenja srca. (30) Srčano zatajenje i fibrilacija atrijske dijele iste rizične čimbenike te je među oboljelima od srčanog zatajenja rizik smrti od posljedica fibrilacije atrijske povišen, pogotovo u prvoj godini od pojave aritmije. (23) Međuovisnost fibrilacije atrijske i srčanog zatajenja zahtijeva pažljivo liječenje koje će zaustaviti ili barem usporiti progresiju obje bolesti. Dosadašnje metode farmakološkog liječenja nisu bile od prevelikog uspjeha, budući da je u toj skupini pacijenata mogućnost za konverziju fibrilacije atrijske bila mala, nuspojave lijekova značajne, a utjecaj na poboljšanje srčanog zatajenja slab. (9)

5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA ABLACIJE U PACIJENATA SA STRUKTURNOM BOLEŠĆU SRCA

Nedavni porast u liječenju fibrilacije atriya ablacijom odrazio se i na ovu skupinu pacijenata. 2018. godine u smjernicama za liječenje fibrilacije atriya prvi puta se spominje moguća prednost ranije ablacije u pacijenata sa strukturnom bolešću srca i fibrilacijom. Iako navedeni terapijski postupak nije naveden u smjernicama kao preporuka, predstavlja značajan iskorak u odnosu na dosadašnju poziciju kao treća linija terapije. (9,22) Možda je najbolje početi od rada koji uspoređuje utjecaj ablacije plućnih vena u usporedbi s ablacijom AV čvora u pacijenata sa zatajenjem srca, budući da je na sličan način tekao razvoj i inicijalnih istraživanja ablacije fibrilacije atriya. U takozvanoj PABA-CHF studiji uspoređivani su pacijenti s nekontroliranom fibrilacijom atriya usprkos upotrebe polifarmakoterapije, sa srčanim zatajenjem NYHA klase II i III i ejekcijskom frakcijom ispod 40%. U 41 pacijenta učinjena je ablacija plućnih vena, dok je u 40 pacijenata učinjena ablacija AV čvora te ugrađen biventrikularni kardioverter defibrilator. Promatrani su srčani ritam nakon 6 mjeseci, LVEF, promjer atriya, test hodanja u trajanju 6 minuta te kvaliteta života. Skupina u koje je rađena izolacija plućnih vena imala je statistički značajan veći udio pacijenata koji su zadržali sinus ritam u usporedbi s pacijentima podvrgnutim ablaciji AV čvora ($35\pm 9\%$ naspram $28\pm 6\%$, $p < 0.001$). LVEF se oporavila u 78% pacijenata kod kojih su izolirane plućne vene, dok je u pacijenata s ablacijom AV čvora taj postotak iznosio 25%. U 80% pacijenata iz prve skupine došlo je do smanjenja promjera atriya, dok je u drugoj skupini do smanjenja promjera atriya došlo samo u 15%. Osim toga, u skupini pacijenata s ablacijom plućnih vena rezultati hoda u trajanju 6 minuta, kao i upitnika o kvaliteti života (MLWFH score) bili su statistički značajno bolji. Iako je od ranije poznato da ablacija ušća plućnih vena daje bolje rezultate i manje nuspojave u

usporedbi sa starijim zahvatima kao što je ablacija AV čvora (16), ranija istraživanja su rađena na pacijentima bez strukturne bolesti, zbog čega ovo istraživanje nosi veliku važnost. (31) Istraživanje iz 2004. usporedilo je pacijente s kongestivnim srčanim zatajenjem i atrijskom fibrilacijom s pacijentima oboljelih od atrijske fibrilacije, ali bez srčanog zatajenja. U svih pacijenata učinjena je ablacija plućnih vena te su pacijenti praćeni 1, 3, 6 i 12 mjeseci nakon ablacije. Iako zadržavanje sinus ritma nije bilo statistički značajno ni u jednoj skupini pacijenata, u skupini s kongestivnim srčanim zatajenjem došlo je do statistički značajne promjene u NYHA klasifikaciji srčanog zatajenja. Na početku istraživanja medijan je bio 2.3 ± 0.5 , mjesec dana nakon ablacije 1.4 ± 0.5 , rezultat koji se održao i godinu dana nakon ablacije ($p < 0.001$). Osim toga, pacijenti su ispunjavali i upitnike o težini simptoma i kvaliteti života, gdje je uočeno statistički značajno poboljšanje u obje skupine pacijenata, kao i na ergometrijskim testovima. Što se tiče ejekeijske frakcije, u prva tri mjeseca došlo je do značajnog oporavka u skupini pacijenata s kongestivnim zatajenjem, pri čemu se LVEF u pacijenata povećala za $21 \pm 13\%$. (32)

U pacijenata sa srčanim zatajenjem pokazalo se, da usprkos utjecaja iregularnosti ritma na srčano zatajenje (27), kontrola ritma nema prednost nad kontrolom frekvencije u pacijenata s fibrilacijom atrijske i srčanog zatajenja, barem što se tiče farmakoterapije. (33) Škotski rad iz 2010. usporedio je medikamentoznu kontrolu frekvencije s kontrolom ritma izvršenom putem ablacije u pacijenata sa srčanim zatajenjem. Kriteriji uključivanja bili su simptomi klase NYHA II do IV, ejekeijska frakcija 35% i niže te perzistentna atrijska fibrilacija. 22 randomiziranih pacijenata podvrgnuto je ablaciji, a 19 je nastavilo koristiti antiaritmike. Na kraju studije, svi pacijenti koji su liječeni isključivo antiaritmikima su i dalje bolovali od fibrilacije atrijske, dok je u grupi podvrgnutoj ablaciji pola uspjelo zadržati sinus ritam. Glavni cilj

bio je utvrditi promjenu u ejakcijskoj frakciji pomoću magnetne rezonance koja se poboljšala u obje grupe, no rezultat nije bio statistički značajan. Mjerila se i radionuklidna ejakcijska frakcija koja je bila statistički značajno viša u grupi liječenoj ablacijom ($8.2 \pm 12.0\%$) te je SF-36 upitnik o simptomima pokazao bolje rezultate, dok razina NT-proBNP-a, test hoda u trajanju 6 minuta, kao ni upitnici o kvaliteti života (MLHFQ) nisu pokazali statistički značajnu razliku između dviju skupina. Rezultati ne pokazuju prednost ablacije nad farmakoterapijom, za što su potencijalni razlog istraživači našli u starijoj dobi pacijenata, težoj sistoličkoj disfunkciji te duljem trajanju perzistentne fibrilacije atrijske. (34) Nešto bolje rezultate je imala britanska studija koja je također uspoređivala ablaciju s medikamentoznom kontrolom frekvencije, ali s drugačijim primarnim i sekundarnim ciljevima. Kriteriji uključivanja bili su isti kao i u prethodnoj studiji, a primarni cilj bio je usporedba maksimalnog primitka kisika. U svakoj grupi bilo je 26 randomiziranih pacijenata. U pacijenata podvrgnutih ablaciji uočen je statistički značajan porast VO_2 max., dok je u pacijenata liječenih antiaritmicima primjećen pad. Osim toga, u grupi ablacije nađen je i statistički značajan porast u kvaliteti života (LHFQ score), radionuklidnoj ejakcijskoj frakciji te padu BNP-a. Test hoda u trajanju 6 minuta bio je nešto bolji u pacijenata podvrgnutih ablaciji, no ne statistički značajno. Razliku u rezultatima između prošlog istraživanja i ovog pripisuje se boljem ostvarenju sinus ritma (88% od 25) (30) Slično istraživanje provedeno je također u Velikoj Britaniji, no s nešto drugačijim kriterijima. Pacijenti su morali imati perzistentnu fibrilaciju atrijsku i zatajenje srca klase NYHA II do IV, no bila je dozvoljena ejakcijska frakcija do 50%. 26 pacijenata podvrgnuto je ablaciji, a 24 se liječilo antiaritmicima. Primarni cilj bila je usporedba ejakcijske frakcije, koja je u ovom istraživanju, za razliku od prethodna dva, bila mjerena ehokardiografski. 6 mjeseci od početka istraživanja došlo je do statistički značajnog

porasta ejekeijske frakcije u grupe liječene ablacijom, dok je u skupini pacijenata liječenih lijekovima došlo do pada ejekeijske frakcije. Osim toga, mjerio se VO_2 max., koji je također bio značajno veći u skupini podvrgnutoj ablaciji (22.4mL/kg/min, u usporedbi s 17.7 mL/kg/min), BNP, te MLWHF ljestvica kvalitete života i upitnik o simptomima SF-36, koji ju također pokazali značajno bolji rezultat u usporedbi s klasičnom farmakoterapijom. Razlika u rezultatima ovog istraživanja u usporedbi s prethodna dva mogla bi biti posljedica boljeg zdravstvenog stanja pacijenata (u prve dvije studije kriterij uključenja bio je manje od 35% LVEF, dok je u ovom istraživanju kriterij bio ispod 50%) te upotrebe drugačije metode mjerenja LVEF. (35)

Možda najvažnija studija je tzv. CASTLE-AF, budući da je ona ta koja je dovela do izmjene smjernica za liječenje fibrilacije atriya te okretanja ablaciji u strukturnim bolestima srca. Kriteriji uključivanja bili su paroksizmalna ili perzistentna fibrilacija atriya, nemogućnost uzimanja ili odbijanje antiaritmika, NYHA II-IV te LVEF ispod 35%. Ono što ovo istraživanje čini drugačijim od dosadašnjih je broj uključenih pacijenata, trajanje samog istraživanja, ciljevi te način na koji se vršila kontrola. Studija je bila multicentrična te uključivala ustanove iz više država, a pacijenti su bili randomizirani, od čega je 179 podvrgnuto ablaciji, a 184 je liječeno antiaritmicima. Osim toga, praćenje je trajalo 60 mjeseci, u usporedbi s prethodnim istraživanjima koja su većinom trajala 6 ili 12 mjeseci, a svim pacijentima ugrađen je ICD ili CRT-D s mogućnošću telemedicinskog dnevnog automatskog nadzora srčanog ritma.

Primarni ciljevi studije bili su usporedba ukupne smrtnosti između dviju skupina te hospitalizacije uslijed pogoršanja zatajenja srca. Utvrđeno je da je u skupini pacijenata liječenoj ablacijom umrlo ili hospitalizirano zbog zatajenja srca 28.5% posto pacijenata, a u grupi liječenoj antiaritmicima 44.6% ($p=0.006$), od čega je u prvoj skupini umrlo 13%, u drugoj 25% ($p=0.01$), a hospitalizirano 20.7% iz prve

skupine te 35.9% iz druge skupine ($p=0.004$). U skupini podvrgnutoj ablaciji također je došlo do statistički značajnog porasta LVEF, pri čemu je u pacijenata s perzistentnom fibrilacijom porast (+10.1%) bio veći nego u pacijenata s paroksizmalnom (+7.3%). Nakon 60 mjeseci od početka istraživanja 63.1% pacijenata podvrgnutih ablaciji je bilo u sinus ritmu, u usporedbi s 21.7% medikamentozno liječenih ($p<0.001$). Valja napomenuti da je mogući utjecaj na rezultate moglo imati i uključivanje pacijenata s paroksizmalnom fibrilacijom atrijske, budući da su ostala istraživanja uključivala pacijente samo s perzistentnom fibrilacijom. Usprkos tome, rezultati dobiveni ovim istraživanjem vrlo su snažan pokazatelj prednosti ablacije za pacijente sa zatajenjem srca. (36) Rađene su i studije koje su promatrale utjecaj nekih drugih čimbenika koji bi mogli promijeniti rezultate dobivene ablacijom u usporedbi s konvencionalnom terapijom. To su AATAC studija u kojoj su svi pacijenti imali ugrađen kardioverter defibrilator, CAMERA-MRI studija, u kojoj su svi pacijenti bolovali od idiopatske kardiomiopatije te treća studija koja je usporedila utjecaj poznate u odnosu na idiopatsku srčanu bolest na uspjeh ablacije. (29,37,38) U AATAC studiji provedenoj u SAD-u, primarni cilj bio je usporediti srčani ritam, tj. liječenje fibrilacije atrijske između pacijenata liječenih ablacijom te pacijenata liječenih amiodaronom. Osim toga, promatrali su se i ukupna smrtnost, hospitalizacija zbog srčanog zatajenja, test hodanja u trajanju 6 minuta te kvaliteta života (MLFHQ score). Kriteriji uključivanja bili su NYHA klasa II do III, ejijska frakcija 40% i niže te ugrađen ICD ili CRT-D. U grupi liječenoj ablacijom bilo je 102 pacijenta, dok se amiodaronom liječio 101 pacijent. Nakon 24 mjeseca 70% pacijenata iz skupine ablacije bilo je u sinus ritmu, dok je u onih liječenih amiodaronom uspjeh bio 37% ($p<0.001$). Valja napomenuti kako je u skupini liječenih amiodaronom, u pacijenata koji nisu uspjeli zadržati sinus ritam, sedmero moralo prekinuti liječenje zbog

nuspojava (4 oštećenje štitnjače, 2 oštećenje pluća, 1 oštećenje jetre). Daljnja analiza pokazala je da pacijenti sa srčanim zatajenjem i defibrilatorom na amiodaronu imaju 2.5 puta veći rizik za povratak fibrilacije atriya u usporedbi s pacijentima istih karakteristika podvrgnutih ablaciji. Od komorbiditeta, uočeno je da je povratak fibrilacije atriya bio češći u pacijenata koji su bolovali i od dijabetesa melitusa tip 2. Što se tiče ostalih ciljeva, pacijenti podvrgnuti ablaciji imali su 45% manji relativni rizik za hospitalizaciju te 56% manji relativni rizik za smrtni ishod. LVEF, hodanje u trajanju 6 minuta i kvaliteta života bili su također statistički značajno bolji u usporedbi s pacijentima liječenim amiodaronom. (29) CAMERA-MRI studija rađena je na pacijentima s perzistentnom fibrilacijom atriya čija je ejskijska frakcija bila 45% i niže te su pripadali NYHA klasi II i više, a u kojih je isključena koronarna bolest te nisu imali objašnjivih razloga za difunkciju lijeve klijetke. Sudjelovalo je 68 pacijenata, pola u skupini ablacije, pola liječeno antiaritmicima. Primarni cilj bio je usporedba LVEF mjerene magnetnom rezonancom, a rezultati su pokazali da je nakon 6 mjeseci u skupini podvrgnutoj ablaciji 58% ispitanika ostvarilo LVEF 50% i više, za razliku od 9% u skupini liječenoj farmakoterapijom ($p=0.0002$). Sekundarni ciljevi bili su smanjenje volumena lijevog atriya, serumska razina BNP-a te test hoda u trajanju 6 minuta, svi statistički značajno bolji u skupini podvrgnutoj ablaciji. Autori istog rada navode da oko 20% pacijenata s idiopatskom kardiomiopatijom ima fibrilaciju atriya te smatraju da bi atrijska fibrilacija mogla biti jedan od glavnih, ako ne i glavni uzrok sistoličke disfunkcije lijeve klijetke u ovoj populaciji pacijenata.

(37) Posljednja studija uspoređivala je bolesnike sa strukturnim bolestima srca ovisno o uzroku njihove bolesti. Odabrani su pacijenti NYHA klase II ili više koji su čekali ablaciju fibrilacije atriya. Podijeljeni su u dvije skupine: 24 pacijenta sa bolesti srca poznatog podrijetla (infarkt miokarda, bolest zalistaka, hipertrofična kardiomiopatija)

te 77 pacijenata s idiopatskom kardiomiopatijom. Promatrani su kontrola atrijske fibrilacije, NYHA status, LVEF te mortalitet. Nakon 36 ± 22 mjeseca, 80% pacijenata s idiopatskom kardiomiopatijom bilo je u sinus ritmu, dok je u skupini srčane bolesti poznatog uzroka 50% bilo u sinus ritmu ($p=0.002$). Osim toga, pacijenti s IDCM su prosječno bili u manjem razredu NYHA klase te ih je 38% uspostavilo normalnu LVEF, u usporedbi sa 6% u drugoj skupini ($p=0.0015$). Ukupni mortalitet je bio statistički značajno veći u skupini s poznatom srčanom bolesti (17% u usporedbi s 1.3%). Sami istraživači navode kao ograničenje razliku u dobi, budući da je ICDM grupa u prosjeku oko 10 godina mlađa, koronarnu bolest, upotrebu amiodarona i ACE inhibitora te veći broj implantiranih kardioverter defibrilatora u skupini sa srčanom bolesti poznate etiologije, a i broj pacijenata u navedenoj skupini je bio trostruko manji. (38).

Što se tiče sigurnosti ablacije plućnih vena, komplikacije vezane za zahvat uočene su u 28 od 459 pacijenata podvrgnutih ablaciji. Ozbiljnije posljedice pretrpila su tri bolesnika, od čega je jedan pacijent s pogoršanjem zatajenja srca morao biti hospitaliziran, a dvoje pacijenata tijekom zahvata zadobilo je moždani udar. Ostale komplikacije sanirane su te nisu utjecale na konačni ishod zahvata, a uključuju krvarenje u području prepone na mjestu insercije katetera (7 pacijenata), perikardijalni izljev (5 pacijenata), tamponadu srca (4 pacijenta), pogoršanje srčanog zatajenja (3 pacijenta), asimptomatsku stenozu plućnih vena (3 pacijenta), moždani udar, plućni edem te pneumoniju (sve po 2 pacijenta). Za detaljnu evaluaciju sigurnosti zahvata potrebno je dodatno istraživanje, no na prvi pogled ablacija plućnih vena doima se sigurnim zahvatom. Broj komplikacija po pojedinačnom istraživanju prikazan je u tablici 1. Studija Prabhu, Ling, Ullah, et al. koja je uspoređivala ishode pacijenata sa strukturnom bolešću srca poznate i nepoznate etiologije, pri čemu su obje skupine

podvrgnute ablaciji plućnih vena. Komplikacije povezane sa zahvatom nisu navedene u radu, stoga studija nije uključena u ovu tablicu.

Vezano za sam uspjeh zadržavanja sinus ritma, gledajući pojedinačne rezultate istraživanja, ablacija se pokazala superiornom u odnosu na medikamentoznu kontrolu ritma, no na temelju ovih podataka teško je usporediti uspjeh pojedinih studija budući da su vrijeme praćenja i broj sudionika vrlo različiti. U studiji utjecaja etiologije bolesti, u pacijenata s idiopatskom kardiomiopatijom udio pacijenata s povratkom fibrilacije atriya bio je značajno manji, u usporedbi s pacijentima s poznatim uzrokom srčanog zatajenja. (38) Udio pacijenata koji su uspjeli zadržati sinus ritam prikazan je u tablici 2.

Tablica 1: Prikaz broja komplikacija vezanih za ablaciju plućnih vena po studijama

STUDIJA	BROJ ISPITANIKA			KOMPLIKACIJE ABLACIJE PLUĆNIH VENA
	UKUPNO	ABLACIJA	KONTROLNA SKUPINA	
Hsu, Jais, Prashantan Sanders, et al.; 2004.	116	58	58	2
Khan, Jais, Cummings, et al.; 2008.	81	41	40	5
MacDonald, Connelly, Hawkins, et al.; 2011.	38	20	18	6
Jones, Haldar, Hussain, et al.; 2013.	52	26	26	4
Di Biase, Mohanty, Mohanty, Santangeli, et al.; 2016.	203	102	101	2
Marrouche, Brachmann, Andresen, et al.; 2018.	363	179	184	7
Prabhu, Taylor, Costello, et al., 2018.	66	33	33	2
UKUPNO	919	459	460	28

Tablica 2: udio pacijenata s uspješnom kontrolom ritma po završetku studije

STUDIJA	PACIJENTI PODVRGNUTI ABLACIJI	POSTOTAK PACIJENATA KOJI SU ZADRŽALI SINUS RITAM	PACIJENTI U KONTROLNOJ SKUPINI	POSTOTAK PACIJENATA KOJI SU ZADRŽALI SINUS RITAM
Hsu, Jais, Prashantan Sanders, et al.; 2004.	58	78% (12 mjeseci)	58	84% *(12 mjeseci)
Khan, Jais, Cummings, et al.; 2008.	41	88% (6 mjeseci)**	40	Nema podataka
MacDonald, Connelly, Hawkins, et al.; 2011.	20	50% (6 mjeseci)	18	0% (6 mjeseci)
Jones, Haldar, Hussain, et al.; 2013.	26	88% (12 mjeseci)	26	Kontrola frekvencije
Di Biase, Mohanty, Mohanty, Santangeli, et al.; 2016.	102	70% (24 mjeseca)	101	34% (24 mjeseca)
Prabhu, Ling, Ullah, et al.; 2015.***	24	50% (36±22 mjeseca)	77	82% (36±22 mjeseca)
Marrouche, Brachmann, Andresen, et al.; 2018.	179	63.1% (60 mjeseci)	184	21.7% (60 mjeseci)
Prabhu, Taylor, Costello, et al., 2018.	33	100% (6 mjeseci)	33	0% (6 mjeseci)

Napomena: *pacijenti podvrgnuti ablaciji plućnih vena bez kongestivnog srčanog zatajenja, **88% sa i bez antiaritmika, 71% bez ikakvog antiaritmika 3 mjeseca od ablacije, ***1. skupina pacijenti s poznatom srčanom bolesti, 2. skupina pacijenti s idiopatskom kardiomiopatijom

6. ZAKLJUČAK

Studije su pokazale višestruku dobrobit ablacije fibrilacije atriya u bolesnika sa strukturnom bolešću srca u usporedbi s tradicionalnom terapijom. Kao što je već navedeno, farmakološka kontrola ritma nema prednost nad kontrolom frekvencije pa se pribjegava kontroli frekvencije zbog blažih nuspojava lijekova. No, iregularnost ritma utječe na razvoj i pogoršanje srčanog zatajenja, tako da konverzija ritma svakako ima smisla, a ablacija se pokazala posebice uspješnom u zadržavanju sinus ritma, u usporedbi s farmakoterapijom. Osim bolje kontrole fibrilacije atriya, ablacija je dovela do subjektivnog i objektivnog poboljšanja u praktički svim istraživanjima. Pacijenti su na upitnicima registrirali bolju kvalitetu života i manje simptoma, a objektivni parametri kao što su ejekcijska frakcija, maksimalni primitak kisika, test hodanja u trajanju 6 minuta te BNP poduprli njihovo mišljenje. Najvažnije od svega, znatno je smanjen ukupni i kardiovaskularni mortalitet, kao i rehospitalizacije uslijed pogoršanja srčanog zatajenja. Sam zahvat ablacije pokazao se sigurnim, obzirom na nisku učestalost komplikacija povezanih s intervencijom. U većine pacijenata u sinus ritmu ukinuta je terapija antiaritmikima, što je od posebne važnosti zbog čestih i jakih nuspojava, pogotovo u onih koji su se liječili amiodaronom, posebno zbog njegova kumulativnog učinka. Osim toga, u prosjeku dva do tri mjeseca nakon ablacije pacijentima koji su ostali u sinus ritmu, ukoliko je bilo moguće, ukidala se antikoagulantna terapija. Mogućnost ukidanja antikoagulantne terapije otvara pitanje mogućnosti smanjenja rizika krvarenja prouzrokovanog lijekovima protiv zgrušavanja.

Većina studija imala je vrijeme praćenja 6 ili 12 mjeseci te je u njima sudjelovao malen broj pacijenata. Dobivene podatke treba osnažiti novim istraživanjima, povećanjem broja pacijenata i produljenjem vremena praćenja. U budućnosti bi

također bila dobrodošla istraživanja prediktora za uspješnu ablaciju u bolesnika sa strukturnom bolešću srca. Sve u svemu, kada se šansa za uspješnu ablaciju uspoređi s niskom stopom komplikacija, vrijedi se odlučiti pokušati, budući da su studije pokazale veliku dobit održavanja sinus ritma upravo kod bolesnika sa strukturnom bolešću srca.

7. LITERATURA

1. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. 2003. 1720 p.
2. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;314(3):278–88.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. Circulation [Internet]. 2004;110(9):1042–6.
4. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Cardiovascular diseases in Croatia. Croat Inst Public Heal Minist Heal. 2013;1–60.
5. Barić L. Elektrokardiografija u praksi. 2003. 482 p.
6. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. Europace [Internet]. 2018;20(1):157–208.
7. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Russ J Cardiol. 2017;147(7):7–86.
8. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 2011.
9. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. Lancet [Internet]. 2016;388(10046):829–40.
10. Scalese MJ, Salvatore DJ. Role of Digoxin in Atrial Fibrillation. J Pharm Pract.

- 2017;30(4):434–40.
11. Hauptman PJ, Blume SW, Lewis EF, Ward S. Digoxin Toxicity and Use of Digoxin Immune Fab. Insights From a National Hospital Database. *JACC Hear Fail*. 2016;4(5):357–64.
 12. Barekatin A, Razavi M. Antiarrhythmic therapy in atrial fibrillation: Indications, guidelines, and safety. *Texas Hear Inst J* [Internet]. 2012;39(4):532–4.
 13. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: An update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(7):597–602.
 14. Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: Review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010;33(7):539–58.
 15. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *J Am Acad Physician Assist*. 2017;30(11):23–6.
 16. Salmond GPC, Fineran PC. Catheter ablation for atrial fibrillation: past, present, and future. 7–15 p.
 17. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J* [Internet]. 2018;199:192–9.
 18. Desk R, Williams L, Health WK. The Junction Between the Left Atriuni and the Pulmonary Veins. *Circulation*. 1966;XXXIV(September).

19. Chen YC, Pan NH, Cheng CC, Higa S, Chen YJ, Chen SA. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(9):1039–45.
20. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: Lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2003;107(15):2004–10.
21. Vecchis R De. CABANA Trial - Disappointing Results ? 2018;
22. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* [Internet]. 2018;34(11):1371–92.
23. Mene-Afejuku TO, López PD, Akinlonu A, Dumancas C, Visco F, Mushiyevev S, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: Current State and Future Directions. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18(5):347–60.
24. Steinberg DH, Staubach S, Franke J, Sievert H. Defining structural heart disease in the adult patient: Current scope, inherent challenges and future directions. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2010;12(SUPPL. E):2–9.
25. Izumo M, Akashi YJ. Exercise echocardiography for structural heart disease. *J Echocardiogr.* 2016;14(1):21–9.
26. Darby AE, DiMarco JP. Management of Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. *Circulation.* 2012;125(7):945–57.

27. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure — Cause or Effect? *Hear Lung Circ* [Internet]. 2017;26(9):967–74.
28. Malhi N, Hawkins NM, Andrade JG, Krahn AD, Deyell MW. Catheter ablation of atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(7):1049–58.
29. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637–44.
30. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61(18):1894–903.
31. Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(17):1778–85.
32. Yadav, J. S.; Wholey, M. H.; Kuntz, R. E., Fayad, Pierre; Katzen, B. T.; Mishkel, G. J.; Bajwa, T. K.; hitlow, P.; Strickman, N. E.; Jaff, M. R.; Popma, J.J.; Snead, D. B.; Cutlip, D. E.; Firth, B. G.; Ouriel K. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493–501.
33. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. Rhythm

- Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–54.
34. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, et al. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: A randomised controlled trial. *Heart*. 2011;97(9):740–7.
 35. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7(1):31–8.
 36. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(5):417–27.
 37. McLellan AJA, Taylor AJ, Voskoboinik A, Layland J, Gutman SJ, Kistler PM, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1949–61.
 38. McLELLAN AJA, PRABHU S, SCHILLING RJ, ULLAH W, VOSKOBOINIK A, HUNTER RJ, et al. The Impact of Known Heart Disease on Long-Term Outcomes of Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Multicenter International Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;27(3):281–9.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Matiasu Trbušiću na pomoći, savjetima i usmjeravanju prilikom izrade ovog rada.

Posebno zahvaljujem obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom studija.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI I KONTAKT

- Petra Bistrović, datum i mjesto rođenja: 19. lipnja 1994., Slavonski Brod, Hrvatska; pbistrovic@gmail.com

OBRAZOVANJE

- Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2013.-2019.)
 - demonstratorica na Katedri za fiziologiju i imunologiju (2015.-2019.)
 - demonstratorica propedeutike na Katedri za internu medicinu (2017.-2019.)
 - članica Pjevačkog zbora studentata Medicinskog fakulteta “Lege artis” (2015.-2019.)
 - članica Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju (2018.-2019.)
 - urednica fotografije za studentski časopis Medicinar (2018.-2019.)
- I gimnazija, Zagreb (2009.-2013.)

VJEŠTINE

- jezici: engleski (C1), njemački (B2)
- korištenje Microsoft Worda, Microsoft Excela, Adobe InDesigna

AKTIVNO SUDJELOVANJE NA KONGRESIMA

- Croatian student summit CROSS 14, prikaz slučaja “Giant frontoethmoidoorbital mucocele as a late complication of orbital cellulitis” (2018.)
- Zagreb International Medical Summit ZIMS, prikaz slučaja “CASE REPORT: An unusual case of ameloblastoma”, prikaz slučaja “Lichen planus as a cause of hearing loss” (2018.)
- Simpozij Perović – Krmpotić Nemanić, prezentacija “Frontoetmoidoorbitalna mukocela permagna kao kasna komplikacija celulitisa orbite” (2019.)

ZNANSTVENI RADOVI

- Effects of Long-Term Multimodal Psychosocial Treatment on Antipsychotic-Induced Metabolic Changes in Patients With First Episode Psychosis; Front Psychiatry. 2018; 9: 488.
- Trebamo mobilne timove stručnjaka u zajednici za liječenje osoba s teškim duševnim bolestima? Ispitivanje stavova stručnjaka za mentalno zdravlje i bolesnika, 2019.

NAGRADE

Posebna dekanova nagrada za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu studentskog zbora “Lege artis” (2017.)

INTERESI

- glazba, moderni plesovi