

# Fibrilacija atrijski i moždani udar

---

Ljaljić, Andrea

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:571700>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Andrea Ljaljić**

**Fibrilacija atrijska i moždani udar**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Katedri za neurologiju na KBC Rebro Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Branka Malojčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## POPIS I OBJAŠNENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ASK – acetil salicilna kiselina

COX – ciklooksigenaza

CT – kompjutorizirana tomografija

CVI – cerebrovaskularni inzult

EKG – elektrokardiogram

FA – fibrilacija atrija

INR - međunarodni standardizirani omjer (od engl. international normalized ratio)

IMU – ishemijski moždani udar

KMU – kriptogeni moždani udar

LAP – lijevi atrijski privjesak

MR – magnetna rezonancija

MU – moždani udar

NOAK – novi oralni antikoagulans

r-tPA – rekombinantni tkivni plazminogeni aktivator

TCD – transkranijски kolor dopler

TEE – transezofagijski ehokardiogram

TF – tkivni faktor

TIA – tranzitorni ishemijski napadaj

TTE – transtorakalni ehokardiogram

UZV – ultrazvuk

VEGF - vaskularni endotelni čimbenik rasta (od engl. vascular endothelial growth factor)

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. FIBRILACIJA ATRIJA .....	2
4.1.Epidemiologija.....	2
4.2.Patogeneza fibrilacije atrijske.....	3
4.3.Rizični čimbenici i uzroci.....	4
4.4. Klasifikacija, klinička slika i dijagnoza.....	4
4.5. Liječenje fibrilacije atrijske.....	6
4.5.1. Kontrola frekvencije.....	6
4.5.2. Reguliranje ritma.....	6
4.5.3. Kateterska ablacija.....	7
4.5.4. Kirurška ablacija.....	7
4.5.5. Prevencija tromboembolije.....	7
5. MOŽDANI UDAR.....	8
5.1. Epidemiologija.....	8
5.1.1. Moždani udar povezan s fibrilacijom atrijske.....	8
5.2. Patofiziologija moždanog udara kod fibrilacije atrijske.....	9
5.3. Klinička slika i dijagnoza.....	10
5.4. Liječenje.....	11
6. PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA.....	13
6.1. Antikoagulantna terapija.....	14
6.2. Antitrombocitna terapija.....	15
6.3. Nova oralna antikoagulantna terapija.....	16
7. ZAKLJUČAK.....	18

8. ZAHVALA.....	19
9. LITERATURA.....	20
10. ŽIVOTOPIS.....	24

## 1. SAŽETAK

### Naslov rada: Fibrilacija atrijska i moždani udar

**Autor:** Andrea Ljaljić

Fibrilacija atrijska (FA) je danas najčešća srčana aritmija u općoj populaciji. Može se javiti u svakoj životnoj dobi, no njena pojavnost ipak raste u starijoj populaciji. FA značajno utječe na smrtnost i kvalitetu života. Liječenje FA može se podijeliti na kontrolu ritma i frekvencije te na prevenciju tromboembolije i smanjenje rizika za moždani udar (MU). MU podrazumijeva naglo nastale žarišne ispade neuroloških funkcija koji su posljedica poremećaja protoka kroz krvne žile mozga (uglavnom ishemije), a traju li takvi ispadi kraće od jednog sata, nazivamo ih tranzitornim ishemijskim napadajima (TIA). Smatra se da FA oko pet puta povećava rizik za MU, a kada nastupi takav MU ima veću vjerojatnost trajnog i težeg hendikepa u odnosu na MU drugih etiologija. U procjeni rizika za razvoj MU kod pacijenata sa FA koriste se pristupi temeljeni na procjeni intenziteta rizičnih čimbenika putem CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc izračuna, a s obzirom na dobiveni rezultat propisuje se specifična antitrombotska terapija. Primjenjuje se antikoagulantna terapija (varfarin), antiagregacijska (acetilsalicilna kiselina - ASK) i u novije vrijeme, novi oralni antikoagulansi (NOAK), koji uz dokazanu, usporedivu ili superiornu kliničku učinkovitost imaju manje interakcija i nuspojava od dosadašnje terapije.

**Ključne riječi:** fibrilacija atrijska, moždani udar, prevencija tromboembolije, NOAK

## **2. SUMMARY**

**Title:** Atrial fibrillation and stroke

**Author:** Andrea Ljaljić

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia in the general population today. It occurs at any age, but its incidence is growing in the older population. AF significantly affects mortality and quality of life. AF treatment includes rhythm and rate control as well as the prevention of thromboembolic events and stroke risk. Stroke implies the sudden loss of focal neurological functions due to a disturbance of cerebral blood flow that are mainly a consequence of ischemia, and if the outbreaks are shorter than one hour, we call them transient ischemic attacks (TIAs). It is considered that the AF increases the risk for stroke approximately five times, and when such a stroke occurs, it has more serious consequences and heavier handicaps compared to the other stroke etiologies. For the assesment of stroke risk in patients with AF we use scoring of the risk factor burden with CHADS2 and CHA2DS2-VASc calculations. Specific antithrombotic therapy is prescribed according to the result obtained. For the patients at risk antiplatelet (aspirin) or anticoagulant therapy with warfarin or, recently, new oral anti-coagulants (NOACs), which have equal or superior clinical efficacy and less side effects, should be initiated.

**Key words:** atrial fibrillation, stroke, thromboembolic prevention, NOAC



### 3. UVOD

Fibrilacija atrijska je najčešći dugotrajni poremećaj srčanog ritma kojeg nalazimo u širokoj populaciji ljudi. Prevalencija iznosi oko 1 – 2 % u općoj populaciji, a procjenjuje se da u Hrvatskoj od FA, boluje između 40 i 50 000 ljudi (Manola i Pavlović, 2016). Najčešći uzroci FA jesu hipertenzivna i ishemijska bolest srca te bolest mitralnog zaliska. Obzirom da atrijska fibrilacija ne mora uzrokovati tegobe vrlo često se otkrije slučajno, a fibrilirajući atrijski (osobito lijeva aurikula) tipično su izvorište tromboembolije, najčešće cerebralne.

Moždani udar nastao pri FA podrazumijeva naglo nastale žarišne ispade neuroloških funkcija koji su posljedica ishemije, pa se takav incident naziva još i infarkt mozga. Može biti manifestni ili tihi. Tihi moždani udar podrazumijeva ishemijske lezije mozga kod kojih nema prethodnih ili trenutno postojećih kliničkih simptoma (Malojčić i Brinar, 2009).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2017. godine, MU zauzima visoko drugo mjesto smrtnosti te je vodeći uzrok invaliditeta u svijetu, pa tako i u Hrvatskoj ([www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)). Obzirom na porast incidencije FA ovo područje predstavlja veliki izazov za istraživače i kliničare te ga možemo smatrati javnozdravstvenim, socijalnim pa i ekonomskim problemom današnjice.

## 4. FIBRILACIJA ATRIJA

### 4.1 Epidemiologija

Fibrilacija atriya je najčešći dugotrajni poremećaj srčanog ritma kojeg nalazimo u širokoj populaciji ljudi. U razvijenom svijetu pogađa 1 – 1,5 % populacije (Fuster i Rydén, 2011). Trenutačno u SAD-u približno 3 milijuna ljudi ima dijagnosticirano FA, a procjenjuje se da bi do 2050. godine taj broj mogao porasti na 12 milijuna (Kannel i Benjamin, 2008).

Prevalencija i incidencija FA značajno raste s porastom životne dobi. Prevalencija FA raste sa 0,7% , u dobnoj skupini od 55 – 59 godina, na 17, 8% kod onih koji su životne dobi 85 i više godina (Heeringa i van der Kuip 2006). Zabilježeno je da 70% pacijenata kojima je dijagnosticirana FA imaju od 65 – 85 godina, a preko 84% dijagnosticiranih s FA stariji su od 65 godina (Lip i Lalukota, 2007).

U najpoznatijoj i najdužoj prospektivnoj studiji koja istražuje rizike za kardiovaskularne bolesti, Framingham Heart Study, pokazano je da rizik za nastanak FA ima jedan od četiri muškarca odnosno jedna od četiri žene životne dobi 40 godina i više (Kannel i Abbot, 1982).

U pacijenata koji boluju od FA javljaju se palpitacije i zaduha. Ponekad, FA ne mora uzrokovati tegobe pa može biti uzrok samo osjećaju aritmije ili slabijem podnošenju napora. Mnogo češće FA bez većih tegoba može prethoditi stanjima poput tromboembolijskih incidenata ili dovesti do popuštanja srca. Pacijenti s FA imaju tri puta veći rizik za razvitak kongestivnog zatajenja srca (Gottdiener i Arnold, 2000). Slab miokard već je čimbenik rizika za razvoj FA, koja, ukoliko nastane pogoršava stanje i mnogo brže dovodi do zatajenja srca i lošije prognoze. FA također je povezana s dvostruko većom stopom smrtnosti (ukupna i kardiovaskularna) u odnosu na ljude s normalnim sinus ritmom (Krahn i Manfreda, 1993). Rizik za nastanak MU oko pet puta je veći u ljudi koji boluju od FA (Wolff i Abbot, 1991). Godišnja incidencija ishemijskog MU (IMU) je 5% u ljudi koji boluju od nevalvularne atrijske fibrilacije, dva do sedam puta češće nego u onih koji su zdravi (Fuster i Rydén, 2011). Približno jedan od šest IMU povezanih s FA, nastaje kao rezultat embolizacije trombom koji potječe iz lijevog atrijskog privjeska (engl. left atrial appendage (LAP)).

Klinički značaj MU povezanog s FA veći je od onog za MU drugih etiologija jer se povezuje s trajnim i težim hendikepom, većom stopom smrtnosti, povećanim troškom za zdravstvo i većom incidencijom recidiva MU unutar godine dana (Saveliena i Camm, 2007). MU povezan s nevalvularnom FA povezan je sa značajnim gubitkom zdravih godina života (engl. years of potential life lost (YPLL)). U SAD-u jedna populacijska, studija praćenja istraživala je posljedice embolijskog MU te njegov utjecaj na YPLL. Uključivala je pacijente u dobi od 40 do 80 godina koji imaju dijagnosticiranu FA, a koji su u narednih 20 godina doživjeli embolijski MU te je izračunato da je srednji gubitak zdravih godina života iznosio 10 godina. Žene, mlađi pacijenti i oni koji su MU doživjeli netom nakon postavljene dijagnoze FA imali su najveći gubitak zdravih godina života (Frost i Andersen, 2007).

#### **4.2. Patogeneza fibrilacije atrijske**

FA karakterizirana je gubitkom atrijske kontrakcije i apsolutnom aritmijom ventrikula, obično tahikardnom. To je elektrofiziološki složena aritmija, sa svim osnovnim poremećajima. Temeljno je kaotično kruženje višestrukih valića depolarizacije atrijskim miokardom (engl. microentry). Pogoduje mu dilatacija atrijske uz elektrofiziološku nehomogenost miokarda zbog involutivnih i upalnih promjena. Početni poticaj može biti brz slijed spontanih depolarizacija iz središta povećane automatičnosti, najčešće u ušćima plućnih vena ili kružni depolarizacijski val koji se potom razdijeli na sitne valiče. Lutanje valića može se spontano ugasiti, ali i podupirati funkcionalnim i razmjerno stabilnim krugovima depolarizacije, tzv. rotorima te impulsima iz plućnih vena. Što FA dulje traje, tvrdokornija je, jer se remodeliranjem miokarda mijenjaju njegova stanična i tkivna elektrofiziološka svojstva (Šmalcelj i Buljević, 2008).

AV- čvor izložen vrlo brzom slijedu depolarizacija iz atrijske, zbog refrakternosti, poput vratara u ventrikule propušta tek neke podražaje. To je glavni uzrok apsolutne aritmije. Frekvencija ventrikula ovisi o refrakternosti AV- čvora. Obično je u rasponu od 110 - 160/min.

### **4. 3. Rizični čimbenici i uzroci fibrilacije atrijske**

Najčešći uzroci FA jesu hipertenzivna i ishemijska bolest srca, potom bolest mitralnog zaliska, hipertireoza, kardiomiopatije, urođene i druge srčane bolesti. Česta je nakon operacija na srcu. Potiču je pretilost i metabolički sindrom, budući da takva stanja, koja prati povećan indeks tjelesne mase uzrokuju povećanje stijenke atrijske, a dokazano je i smanjenje lijeve atrijske nakon značajnog gubitka tjelesne težine. Pod reverzibilne uzroke FA podrazumijevamo one čije uklanjanje dovodi do prekida aritmije, primjerice FA koja nastaje pri ekscitabilnom pijenju alkohola (tzv. holiday heart syndrome) (Šmalcelj i Buljević, 2008). FA u strukturno zdravom srcu, bez prepoznatljive uzročne bolesti naziva se izoliranom (engl. lone atrial fibrillation) i nalazimo je kod 20 – 25 % slučajeva FA u mladih ljudi (Brand i Abbot, 1985). Može ju potaknuti naglašeni tonus vagusa (noću) ili simpatikusa (danju). Premda je FA uglavnom stečena aritmija, nasljedna sklonost može biti značajna, osobito u tzv. obiteljskim oblicima. Nađeno je više lokusa i gena za promjene proteina ionskih kanala (izolirana FA) ili strukturnih proteina kardiomiocita (FA uz kardiomiopatiju) (Brugada i Tapscott, 1997).

Postoji još i termin nevalvularna FA, koja označava stanje atrijske fibrilacije bez reumatske bolesti mitralne valvule ili umjetnog srčanog zaliska.

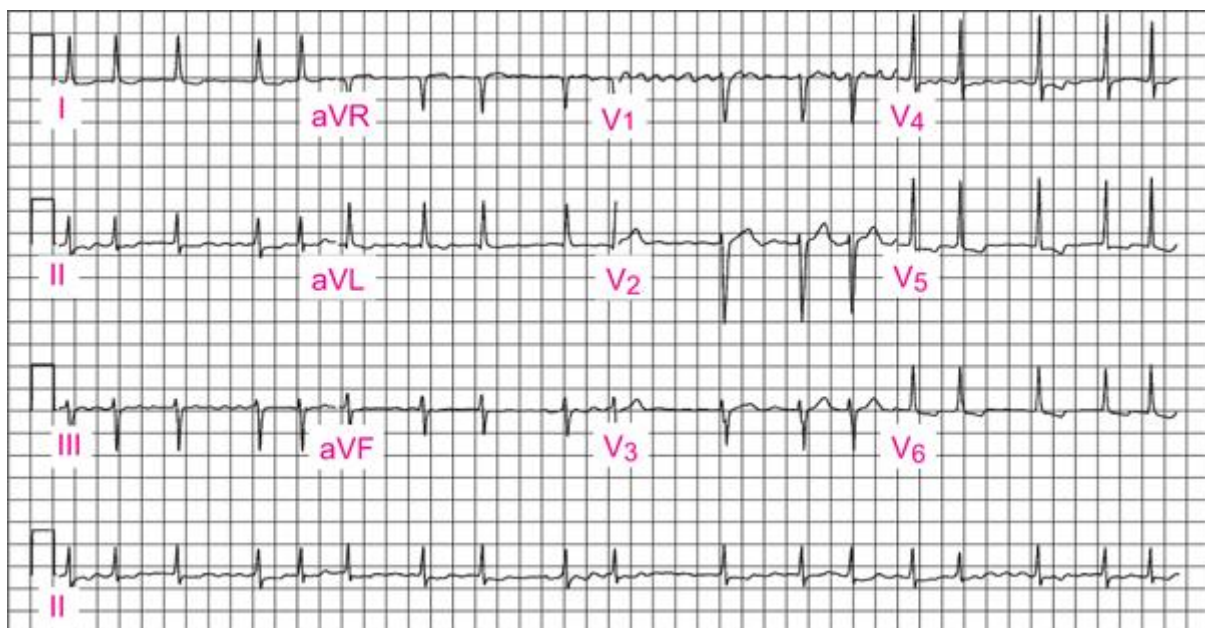
### **4. 4. Klasifikacija, klinička slika i dijagnoza fibrilacije atrijske**

Kratkotrajna FA (do nekoliko dana), često sa spontanom konverzijom u sinusni ritam, naziva se paroksizmalnom. FA duljeg trajanja za čiju je konverziju potrebna terapija naziva se perzistentnom. Ponavljaju li se epizode FA, naziva se rekurentnom (paroksizmalnom ili perzistentnom). Trajna FA za koju se više ne očekuje konverzija u sinusni ritam naziva se permanentnom ili akceptiranom. Iako se ovakva podjela zasniva samo na vremenskom uzorku i ne odražava različitosti u patofiziološkom mehanizmu, koji je u podlozi svake FA isti, ipak je važna jer pomaže u planiranju strategija liječenja te je bitna za konačni ishod.

FA može imati širok raspon simptoma od kojih su svi vrlo nespecifični. Paroksizmalna i rekurentna FA češće idu uz pojavu simptoma i znakova (Savelien i Camm, 2007). Uglavnom se javljaju palpitacije, dispneja, bol u prsima i ponekad vrtoglavice. Palpitacije su najčešći simptom kod paroksizmalne FA. Međutim, FA ne mora uzrokovati tegobe pa se

otkrije slučajno. Može biti uzrok osjećaju aritmije, slabijem podnošenju napora, stenokardiji ili sinkopi.

Dijagnoza se postavlja elektrokardiogramom (EKG) (slika 1.) na kojem se, za vrijeme trajanja aritmije, umjesto P-valova vide nepravilne, sitne oscilacije, f- (fibrilacijske) valove između QRS-kompleksa (nepravilni vremenski, nepravilni po morfologiji, osnovna frekvencija valova  $>300/\text{min}$  koja nije uvijek očita u svim odvodima), te nepravilne R-R-intervale. Ehokardiografija i pretrage funkcije štitnjače su važne u početnoj procjeni. Ehokardiografijom utvrđujemo strukturalne defekte srca (npr. proširenje lijevog atrija, abnormalne pokrete stijenke lijevog ventrikula koji ukazuju na prijašnju ili trenutačnu ishemiju, valvularne poremećaje, kardiomiopatiju) i utvrđujemo dodatne rizične čimbenike za MU (npr. staza krvi ili tromb u atriju, složeni aortni plak). Atrijski trombi su najčešće u proširenjima atrija, gdje se najbolje otkrivaju transezofagijskom (umjesto transtorakalne (TTE)) ehokardiografijom (TEE) (Zabalgoitia i Halperin, 1998).



( Slika 1. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Fibrilacija atrija. *Placebo* 2014; dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/kardiologija/aritmije-i-poremecaji-provodjenja/fibrilacija-atrifa>)

## **4. 5. Liječenje**

Liječenje FA može se podijeliti na prevenciju tromboembolije i smanjenje rizika za MU, te na kontrolu ritma i kontrolu frekvencije.

### **4. 5. 1. Kontrola frekvencije**

Akutna ili dugotrajna kontrola frekvencije može se postići beta-blokatorima, digoksinom, blokatorima kalcijevih kanala (diltiazemom i verapamilom) ili kombinacijskom terapijom. Beta blokatori i inhibitori kalcijevih kanala su lijekovi izbora jer omogućuju brzu uspostavu željene frekvencije rada srca. Za razliku od njih digitalis i slični preparati imaju odgođeni početak djelovanja (više od 60 min) i ne djeluju tako dobro na srčanu frekvenciju u naporu. Ipak zbog svog pozitivnog djelovanja na snagu srčane kontrakcije preparati digitalisa izrazito su učinkoviti pri kombinaciji AF-e i sistolnog zatajenja srca. Od inhibitora kalcijevih kanala verapamil i diltiazem u iv. bolusu imaju najbolji učinak na snižavanje srčane frekvencije (Kirchhof i Benussi, 2016 ESC Smjernice za liječenje atrijske fibrilacije).

### **4. 5. 2. Reguliranje ritma**

Stabilni sinusni ritam opravdan je cilj ako ga je moguće ostvariti bez neprihvatljivih nuspojava. Konverzija u sinusni ritam postiže se lijekovima ili strujnim udarom (elektrokonverzija). Antiaritmijski lijekovi koji se preporučuju za kontrolu ritma u bolesnika s FA su amiodaron, dronedaron, flekainid, propafenon i sotalol. U bolesnika koji nemaju značajne strukturne bolesti srca, početnu antiaritmiju terapiju treba odabrati između dronedarona, flekainida, propafenona i sotalola. Amiodaron je učinkovitiji u održavanju sinusnog ritama, ali zbog svoje toksičnosti trebalo bi ga koristiti samo kad su ostali lijekovi neučinkoviti ili kontraindicirani. Traje li FA kraće od 48 sati, a pacijent je hemodinamski nestabilan (angina pectoris, hipotenzija) i ne reagira na pokušaje reanimacije, nužna je hitna elektrokardioverzija. Izvodi se korištenjem sinkronizirane istosmjerne struje snage 100 džula (J). Kod stabilnih pacijenata, s nedavnom pojavom FA, elektrokardioverzija se može ponuditi kao alternativa medikamentnoj kardioverziji.

Konverzija, neovisno o metodi, povećava rizik za tromboemboliju te je kod svih pacijenata nužno prvo provesti antikoagulantnu terapiju varfarinom kroz tri tjedna. Isključite li se trombi u atrijskim i lijevoj aurikuli TEE-om, konvertirati se može i prije. Antikoagulacija se nastavlja barem 3 – 4 tjedna nakon konverzije, ako je sinusni ritam stabilan, a inače stalno (Kirchhof i Benussi, 2016 ESC Smjernice za liječenje atrijske fibrilacije).

#### **4. 5. 3. Kateterska ablacija**

Kateterska ablacija je strategija kontrole ritma koja cilja primarno na supstrat i/ili na početne okidače FA. Najbolju učinkovitost prvenstveno se postiže potpunim izoliranjem plućnih vena, uz dodatnu ablaciju u stražnjem lijevom atrijskom zidu. Treba ju razmotriti u bolesnika sa paroksizmalnom simptomatskom ili dugotrajnom perzistentnom FA koja je otporna na antiaritmiju terapiju (Kirchhof i Benussi, 2016).

#### **4. 5. 4. Kirurška ablacija**

Kiruršku ablaciju FA treba razmotriti u bolesnika sa simptomatskom FA koji su podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu, a minimalno invazivna kirurška ablacija bez istodobnog kardiokirurškog zahvata također je izvediva i može se provesti u bolesnika sa simptomatskom FA nakon neuspjele kateterske ablacije. Sastoji se u stvaranju namjernih oštećenja koja cijele ožiljkom u stjenci atrija kako bi se blokiralo širenje kružnih struja i sačuvala normalna provodljivost. Može se izvesti tehnikama rez i šav ili s drugim izvorima energije (Kirchhof i Benussi, 2016).

#### **4. 5. 5. Prevencija tromboembolije**

Budući da svaka FA predstavlja rizik za MU, obavezno je liječenje tromboprotivnim lijekovima. Primjenjuje se antikoagulantna terapija (varfarin), antiagregacijska (ASK) i u novije vrijeme NOAK, o čemu će više biti govora u poglavlju Prevencija MU.

## **5. MOŽDANI UDAR**

Moždani udar može se odrediti kao akutno neurološko zbivanje koje nastaje kao posljedica poremećaja moždane cirkulacije te premale opskrbe dijelova mozga kisikom i hranjivim tvarima. Svjetska zdravstvena organizacija određuje MU kao „klinički sindrom definiran kao naglo nastali žarišni ili, rjeđe, globalno neurološki deficit koji traje dulje od 24 sata ili dovodi do smrti, a može se objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem (Malojčić i Brinar, 2009). Posljedica je oštećenje dijelova mozga i oštećenje funkcija kojima upravlja oštećeni dio mozga. U oštećenom dijelu mozga živčane su stanice trajno oštećene, što znači da ne postoji mogućnost njihova oporavka ili zamjene.

### **5. 1. Epidemiologija**

Procjenjuje se da tijekom jedne godine oko 17 milijuna ljudi u svijetu doživi MU, od toga ih šest milijuna umire. Svake druge sekunde u svijetu netko doživi moždani udar, a svakih šest sekundi jedna osoba umre od moždanog udara. U dvije trećine bolesnika s preboljenim MU ostaje različiti stupanj privremene onesposobljenosti za svakodnevno samostalno funkcioniranje, dok je kod trećine bolesnika onesposobljenost trajna.

MU je drugi uzrok smrtnosti te prvi uzrok invalidnosti u svijetu i u Republici Hrvatskoj ([www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)). Zbog starenja populacije, procijenjeno je da će do 2020. godine MU biti vodeći uzrok gubitka zdravih godina života (Jones i Jenkinson, 2010).

#### **5. 1. 1. Moždani udar povezan s fibrilacijom atrijske**

FA je najčešći uzrok kardioembolijskog MU. Epidemiološke studije su pokazale da rizik razvoja kardioembolijskog MU raste s trajanjem fibrilacije atrijske, istodobnim postojanjem hipertenzije i zatajenja srca (Malojčić i Brinar, 2009).

FA pet puta povećava rizik nastanka embolijskog MU. Odgovorna je za nastanak preko 15% IMU u SAD-u, a u populaciji bolesnika od 80 i više godina uzrok je 36% IMU te



20% kriptogenih MU (KMU). To znači da u SAD-u, u jednoj godini više od 100 do 125 000 embolijskih MU nastane kao posljedica FA, od koji 20% završi fatalno (Reiffel, 2014).

## **5. 2. Patofiziologija moždanog udara kod fibrilacije atrijske**

U podlozi MU kao posljedice FA patofiziološki je mehanizam, koji je u skladu s Virchowljevom trijadom trombogeneze. Nju čine: zastoj (staza), endotelna disfunkcija i hiperkoagulabilno stanje. U FA postoji kao prvo, abnormalni protok krvi koji rezultira stazom krvotoka u lijevom atriju, što se može vidjeti spontanom ehokontrastom. Zatim, patološke promjene u stijenci atrijske nesumnjivo rezultiraju anatomskim i strukturalnim defektima malih krvnih žila, a javlja se i edem ekstracelularnog prostora u tkivu atrijske. Konačno, opisane su i patološke promjene u sastavu krvi, koje uključuju hemostazu i aktivaciju trombocita, kao i porast upalnih medijatora (Watson i Shantsila, 2009). Dokazano je da su tkivni faktor (također poznat kao tromboplastin) (engl. tissue factor (TF)) i vaskularni endotelni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor (VEGF)) čimbenici u procesu koagulacije, a u jednoj studiji potvrđena je značajno povišena razina TF-a i VEGF-a kao faktora protrombotičkog i hiperkoagulabilnog stanja kod pacijenata sa kroničnom FA, za razliku od onih sa normalnim, sinus ritmom (Chung i Belgore, 2001).

Tako nastali trombi odvoje se od stijenke atrijske i postaju embolusi koji doputuju u intrakranijske krvne žile. Prekidom protoka krvi u mozak, dolazi do hipoksije tkiva te moždane stanice bivaju oštećene ili odumiru. Za MU dovoljno je da embolus bude promjera 1-2 mm.

Vrste moždanog udara prema TOAST klasifikaciji dijelimo u lakunarne, trombotske (velike krvne žile), embolijske te kriptogene. KMU se odnosi na moždanu ishemiju čiji uzrok ostaje neodređen nakon opsežne rutinske i dodatne dijagnostičke te etiopatogenetske obrade bolesnika. Zahvaća 23 – 40 % bolesnika, a češće se javlja u mlađoj populaciji. Budući da je FA često asimptomatska ili se javlja u paroksizmima, u slučaju KMU potrebne su dodatne dijagnostičke metode, izvan standardne dijagnostike za FA kako bi se utvrdilo postoji li određeni broj ovakvih incidenata u čijoj je podlozi ipak aritmija. Jedna studija koja je pratila pacijente s KMU pokazala je da je FA zabilježena tek nakon snimanja sa „implantable cardiac monitoring“ (ICM), uređajem koji detektira aritmiju mnogo bolje od 12-kanalnog ili 24-

satnog HOLTER EKG-a. Zabilježeno je približno 25% novih slučajeva aritmije što govori u prilog tome da je veliki broj ovakvih MU zapravo kardioembolijske etiologije (Gladstone i Spring, 2014).

### **5. 3. Klinička slika i dijagnoza**

Najčešći simptomi MU jesu sljedeći: naglo nastala motorička oduzetost jedne polovine tijela, naglo nastala utrnulost lica, ruke ili noge – osobito ako je na jednoj strani tijela, naglo nastala mutnoća vida ili smanjenje vida na jednom ili na oba oka, smetnje govora ili razumijevanja jednostavnih rečenica, intenzivna vrtoglavica, gubitak ravnoteže ili koordinacije, osobito ako su kombinirani s nekim drugim navedenim simptomom, nagla neobjašnjiva i jaka glavobolja bez jasnog uzroka, osobito ako je praćena povraćanjem.

Ponekad MU prethode ovakvi ispadi, ali su znatno kraćeg trajanja i u potpunosti se povuku nakon 24 sata, takve incidente nazivamo TIA-ma. Osobe koje su imale TIA-u imaju značajno veći rizik nastanka moždanog udara. Bilo koji znak moždanog udara treba biti tretiran kao hitno stanje te bolesnik treba što prije biti transportiran u bolnicu (Demarin, 2002).

Detaljnim uzimanjem anamneze i kliničkog statusa otkrivamo neurološki deficit koji ukazuje na MU u opskrbnom području jedne od velikih moždanih arterija. Podaci o bolesnikovim dotadašnjim bolestima (hipertenzija, fibrilacija atrijske, moždani udar, tranzitorni ishemijski napadaj, koronarna bolest, dijabetes) i navikama (pušenje, alkohol, kontraceptivi, droge, antikoagulansi) koje povisuju rizik moždanog udara te obiteljska anamneza pridonose postavljanju dijagnoze (Malojčić i Brinar, 2009).

Premda je dijagnoza klinička potrebno je učiniti barem jednu od metoda slikovnog prikaza te praćenje razine glukoze u krvi. Trenutačni standard je nekontrastna kompjuterizirana tomografija (CT) jer je to metoda koja je brza i široko dostupna. CT se primjenjuje kako bi se razlučilo radi li se o hemoragičnom ili ishemičkom moždanom udaru i postoji li povišenje intrakranijalnog tlaka. Ukoliko klinički postoji sumnja na moždani udar, a on nije potvrđen na CT-u, potrebno je učiniti magnetsku rezonanciju (MR) mozga (Musuka i Wilton, 2015). Za otkrivanje točne etiologije cerebralne ishemije potrebno je provesti

opširniju obradu. To u svakodnevnoj praksi podrazumijeva ultrazvučnu (UZV) obradu ekstrakranijalne i intrakranijalne cirkulacije kolor dopplerom i transkranijalnim dopplerom (TCD), detekciju embolija TCD-om, EKG, transezofagealni ultrazvuk srca, te različite krvne pretrage. Osim specifičnih pretraga važna je i hospitalizacija bolesnika jer se tijekom 24 sata prate svi pokazatelji rada organizma, što uključuje višekratno mjerenje krvnog tlaka, šećera u krvi, opskrbljenosti tkiva kisikom, tjelesne temperature i drugih laboratorijskih pokazatelja (MSD *Placebo*, 2014).

#### **5. 4. Liječenje**

Liječenje akutnog IMU-a započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze MU-a i isključenja krvarenja CT-om mozga. Pristupamo mu kao hitnom stanju. Ukoliko je dijagnoza postavljena u roku od 4,5 sata od početka simptoma pacijentima se daje trombolitička sistemska terapija. Sistemska tromboliza provodi se rekombinantnim tkivnim plazminogenkim aktivatorom ( r-tPA ) koji otapa emboluse ili primarne trombe u moždanim arterijama. Cilj trombolitičke terapije uspostava je krvotoka, odnosno reperfuzija ishemijskog područja mozga, zbog čega je vremenski čimbenik gotovo najvažnija karika uspješnosti liječenja. Nakon isteka roka od 4,5 sati r-tPA se ne daje, jer se tada povećava rizik razvoja simptomatskog intracerebralnog krvarenja koje bi znatno pogoršalo prognozu bolesnika (Antončić i Dunatov, 2013).

U bolesnika koji ne reagiraju dobro na sistemska trombolitičku terapiju (okluzija velikih arterija baze mozga) sve češće primjenjuje se i endovaskularna mehanička trombektomija za koju je vremenski prozor i do 8 sati nakon nastupa simptoma MU (standardno do 6 sati) (Campbell, 2016).

Ukoliko bolesnici ne stignu u bolnicu dovoljno rano, liječenje se sastoji od općih mjera koje podrazumijevaju poboljšanje perfuzije ugroženog tkiva, smanjivanje metaboličkih potreba mozga i održavanje biokemijske ravnoteže organizma.

Budući da je MU jedan od vodećih uzroka dugotrajne onesposobljenosti, u procesu liječenja svakako važnu ulogu ima rehabilitacija. Rehabilitacija osoba sa MU treba početi odmah tijekom akutnog liječenja, te biti nastavljena po rehabilitacijskim protokolima ovisno o

težini kliničke slike u rehabilitacijskim odjelima, ambulantno ili u kućnim uvjetima. Rehabilitaciju provodi multidisciplinarni tim stručnjaka, na čelu sa specijalistom fizikalne medicine i rehabilitacije (Schnurrer-Luke-Vrbanić, 2015).

## 6. PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA

Pod prevencijom MU u bolesnika s FA podrazumijevamo sprječavanje tromboembolije. Preporučuje se pristup temeljen na izračunu rizičnih čimbenika, a iz postojećih (ili nepostojećih) rizičnih čimbenika donose se zaključci o potrebnoj antikoagulantnoj terapiji. Često primjenjivana pomoćna metoda za procjenu rizika je CHADS<sub>2</sub> (engl. akronim *congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, prior stroke or TIA (doubled)*) (Tablica 1.) izračun prema kojem svi bolesnici s  $\geq 2$  imaju indicaciju za antikoagulatnu terapiju, a oni s 1 i 0 za antitrombocitnu. Njezine prednosti su jednostavnost, pouzdanost i mogućnost primjene bez dodatne dijagnostičke obrade (Malojčić, 2016).

Aktualne europske smjernice naglašavaju važnost procjene rizičnih čimbenika bodovnom listom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (engl. akronim *congestive heart failure or left ventricular dysfunction, hypertension, age  $\geq 75$  (doubled), diabetes, stroke (doubled) – vascular disease, age 65–74, sex category (female)*) (Tablica 2.). Dvije su glavne prednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: precizno identificiranje stvarno nisko-rizičnih pacijenata čime se smanjuje rizik prekomjernog nepotrebnog liječenja s jedne strane, te reklasificiranjem CHADS<sub>2</sub>0 stadija, smanjenje rizika nedovoljnog liječenja kada je ono potrebno. Bolesnici s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rezultatom 0 ne trebaju terapiju, a oni s 1 mogu dobiti antitrombocitnu ili antikoagulantnu, a svima ostalima treba ponuditi antikoagulantnu terapiju (Lane i Lip, 2012).

Tablica 1. Bodovna lista rizičnih čimbenika za MU u FA s akronimom CHADS<sub>2</sub>

CHADS <sub>2</sub>	Bod
C (kongestivno zatajenje srca)	1
H (hipertenzija)	1
A (dob $\geq 75$ )	1
D (dijabetes melitus)	1
S (moždani udar ili TIA)	2

Tablica 2. Bodovna lista rizičnih čimbenika za moždani udar u atrijskoj fibrilaciji s akronimom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Rizični čimbenik	Bodovi
Kongestivno srčano zatajivanje/disfunkcija LV (EF<40%)	1
Hipertenzija	1
Dob > 75 godina	2
Diabetes mellitus	1
Moždani udar/TIA/tromboembolija	2
Vaskularna bolest (prethodni IM, periferna arterijska bolest, plak u aorti)	1
Dob 65-74	1
Spol (to jest ženski spol)	1
Maksimalni broj bodova	9

(Napomena: maksimalni broj bodova je 9, jer dob može nositi 0,1 ili 2 boda)

Osim prosudbe rizika za nastup MU, valja razmotriti i rizik krvarenja. U tu svrhu preporuča se jednostavan sustav za bodovanje HAS-BLED (engl. akronim *hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly*). Kod onih s HAS- BLED  $\geq 3$  potreban je oprez, redovita kontrola i po mogućnosti ispravak reverzibilnih faktora rizika za krvarenje. HAS-BLED se ne treba koristiti kako bi se pacijentu isključila antikoagulantna terapija, već kao upozorenje liječniku ka boljoj regulaciji čimbenika rizika koji su uključeni u izačun (Lane i Lip, 2012).

## 6. 1. Antikoagulantna terapija

Donedavno, jedina dostupna antikoagulantna terapija za bolesnike s FA bili su derivati 4-hidroksikumarina. To su lijekovi koji svoj antikoagulantni učinak ostvaruju antagonizirajući djelovanje vitamina K u procesu zgrušavanja. Generičko ime najznačajnijeg predstavnika je varfarin (zaštićenog imena Martefarin), lijek koji se koristi u praksi već više

od 60 godina., Poluživot lijeka u plazmi iznosi 30 - 40 sati, a vrijeme potrebno za terapijski efekt i vraćanje na normalu je 3 – 5 dana. Uobičajena dnevna doza je 2,5 – 10 mg, a kod FA liječenje je trajno.

Međutim, peroralni antikoagulantni lijekovi zahtijevaju kontinuirani laboratorijski nadzor. Stupanj antikoagulantnog efekta u ovih bolesnika određuje se vrijednošću INR-a, laboratorijskog parametra čiji se izračun bazira na protrombinskom vremenu ispitanika, ali uključuje i osjetljivost reagensa koji se koristi u testiranju:

$$\text{INR} = \text{PR}^{\text{ISI}}$$

INR= International Normalised Ratio; PR (Protrombin Ratio) = protrombinski omjer; ISI (International Sensitivity Index) = mjera osjetljivosti reagensa

Terapijska širina INR za permenetnu FA iznosi 2.0 – 3.0, a terapijski cilj 2.5. Iako je varfarin dokazao učinkovitost u prevenciji MU kod bolesnika s FA veliki je broj njegovih nedostataka. To su brojne interakcije s hranom i lijekovima, spori početak i prestanak djelovanja, teško dostižan terapijski cilj i relativno velik rizik od krvarenja što rezultira potrebom za stalnim nadziranjem učinka i modifikacijom doze (Šalek i Buljević, 2008).

## **6. 2. Antitrombocitna terapija**

Antitrombocitna terapija općenito podrazumijeva davanje ASK. ASK antitrombocitno djelovanje ostvaruje preko acetiliranja enzima ciklooksigenaze (COX) koja posreduje u nastanku faktora (tromboksan A<sub>2</sub>) trombocitnoga sljepljivanja i vazokonstrikcije. Kao profilaktička terapija daje se dnevno u dozi od 75 do 325 mg. Laboratorijske kontrole INR kod davanja ASK nisu potrebne, ali treba napomenuti da usporedba antikoagulantne terapije i antitrombocitne terapije daje jasnu prednost antikoagulantnoj terapiji u učinkovitom smanjenju rizika od tromboembolije. Dualna antitrombocitna terapija (ASK + klopidogrel) nudi veću zaštitu od monoterapije ASK, ali uz cijenu povećane incidencije krvarenja, koja je slična onoj kod antikoagulantne terapije. Drugim riječima, dualna antitrombocitna terapija nije dobra zamjena za antikoagulantnu terapiju kod pacijenata s rizikom od krvarenja (Bernat, 2010).

### 6. 3. Nova oralna antikoagulantna terapija

U proteklih nekoliko godina, na tržištu su se pojavili NOAK koji imaju fiksno doziranje, predvidivi učinak, manje interakcija te nemaju potrebu za nadziranjem učinka. Trenutno su na tržištu četiri lijeka, od kojih su tri dostupna u Hrvatskoj – apiksaban, dabigatran, edoksaban i rivaroksaban. Dije se u dvije skupine prema načinu djelovanja: inhibitor trombina (dabigatran) te inhibitori aktiviranog čimbenika Xa (apiksaban, edoksaban i rivaroksaban). NOAK su u velikim randomiziranim istraživanjima pokazali su da su jednako učinkoviti ili čak superiorni varfarinu u prevenciji IMU i sustavne embolije kao i u odnosu na incidenciju velikih krvarenja u bolesnika s nevalvularnom FA (Manola i Radeljić, 2016).

U RE-LY (engl. Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation therapy) istraživanju, u koje je bilo uključeno 18.000 bolesnika s FA i barem jednim od rizičnih čimbenika za MU, uspoređivan je učinak varfarina i dvije različite doze dabigatrana od 110 mg i 150 mg dvaput dnevno. Rezultati su pokazali da je dabigatran od 110 mg korišten dvaput dnevno jednako učinkovit kao varfarin u prevenciji moždanog udara i sistemskog embolizma, uz 20% manju incidenciju većih krvarenja. Dabigatran se u dozi od 150 mg dva puta dnevno pokazao superiornijim od varfarina za čak 35%, reducirajući učestalost moždanog udara i tromboembolizma, bez obzira na procijenjeni rizik moždanog udara u bolesnika prema tzv. CHADS<sub>2</sub> skali, uz istu učestalost većih krvarenja (Počanić, 2014).

Prvo veliko kliničko ispitivanje s apiksabanom bilo je istraživanje AVERROES koje je objavljeno 2011. godine. U istraživanje je uključeno 5599 bolesnika s nevalvularnom FA, a radilo se o randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju koje je uspoređivalo efikasnost apiksabana u usporedbi s ASK u prevenciji cerebrovaskularnog infarkta (CVI). Apiksaban je primjenjivan u dozi od 5 mg dva puta na dan, a istraživanje je pokazalo znatnu redukciju stope CVI i sustavne embolizacije u bolesnika na apiksabanu (1.6% nasuprot 3.7%), a stopa klinički značajnih krvarenja bila je podjednaka kao u skupini bolesnika na ASK-u (Connolly i Eikelboom, 2011).

Primjena rivaroksabana za tu indikaciju počela je nakon objavljivanja ROCKET AF istraživanja, u kojem su bili uključeni bolesnici s vrlo visokim rizikom za tromboembolijske komplikacije (bolesnici s CHADS<sub>2</sub> 3 – 6). Rivaroksaban u dnevnoj dozi od 15 mg se pokazao jednako učinkovitim varfarinu uspoređujući stope pojavljivanja MU ili sustavne tromboembolije kao i znatnog krvarenja (Patel i Mahaffey, 2011).



Osim kliničke učinkovitosti, potencijalna prednost navedenih lijekova jest fiksno doziranje, predvidivi učinak, manje interakcije s drugim lijekovima i hranom te brzi početak djelovanja. Ipak jedno od ograničenja svih NOAK-a, jest nužnost procjene bubrežne funkcije prije uvođenja lijeka u terapiju. Svim bolesnicima kojima je potrebno liječenje dijalizom te onima s klirensom kreatinina nižim od 15 mL/min, jedina opcija i dalje ostaje varfarin. Treba napomenuti i da su NOAK apsolutno kontraindicirani u bolesnika s mehaničkim valvulama ili teškom mitralnom stenozom. Prednosti ove skupine lijekova su jasne, međutim njihov veliki nedostatak je cijena koja ih nažalost čini nedostupnima većoj populaciji bolesnika.

## 7. ZAKLJUČAK

Fibrilacija atriya najčešća je aritmija u općoj populaciji koja se može javiti u svakoj životnoj dobi, a uz izrazit porast u protekloj dekadi njezina prevalencija već iznosi 2%. FA značajno utječe na smrtnost i kvalitetu života. Karakterizira je protrombotičko i hiperkoagulabilno stanje, a zbog nespecifičnosti kliničke slike ponekad se događa da je MU prvi znak FA. Procjenjeno je da FA oko pet puta povećava rizik za MU te da je jedan od šest MU uzrokovan tromboembolusima koji potječu iz fibrilirajućih atriya, a kada nastupi, takav MU uzrokuje trajniji i teži hendikep te je povezan s većom smrtnosti.

Liječenje FA još ne zadovoljava jer su recidivi česti. Cilj liječenja može biti konverzija u sinusni ritam s trajnim održavanjem ili regulacija frkevencije ventrikula. U oba slučaja prevenira se tromboembolija, premda na poseban način. Obavezno je i liječenje tromboprolifaktičkim lijekovima.

U individualnoj procjeni rizika za MU u obzir se uzimaju rizični čimbenici kao što su kronično zatajivanje srca, hipertenzija, dob veća od 75 godina, dijabetes te postojanje prethodnog MU ili TIA-e. Procjene rizika koje se koriste su CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc izračuni prema kojima se obzirom na dobiveni rezultat propisuje specifična antitrombotska terapija. Smjernice o prevenciji MU kod FA u visokorizičnih bolesnika preporučuju primjenu varfarina, a u bolesnika bez povećanog rizika preporučuje se profilaksa aspirinom. Antikoagulatna terapija je nedvojbeno dokazala utjecaj na smanjenje rizika za tromboemboliju, međutim brojni su njezini nedostaci - interakcije s hranom i lijekovima, spori početak i prestanak djelovanja te potreba za stalnim nadziranjem učinka radi modifikacije doze. U proteklih nekoliko godina, došlo je do preokreta u antikoagulantnoj terapiji te su se na tržištu pojavili novi oralni antikoagulantni lijekovi. U Hrvatskoj su dostupni apiksaban, dabigatran i rivaroksaban. Ova skupina lijekova predstavlja aktualni trend u liječenju, jer su u velikim randomiziranim istraživanjima pokazali da su jednako učinkoviti ili čak superiorni varfarinu u prevenciji IMU kao i sustavne embolije u bolesnika s FA. Njihova velika prednost, osim kliničke učinkovitosti je fiksno doziranje, predvidivi učinak, manje interakcija te isključivanje potrebe za stalnim nadziranjem učinka.

## **8. ZAHVALA**

Veliko hvala mojem mentoru doc.dr.sc. Branku Malojčiću na preporučenim i danim tekstovnim materijalima te na stručnoj pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se mnogo i svojoj obitelji na beskrajnoj potpori u svakom smislu tijekom mog studija.

## 9. LITERATURA

1. Antončić I, Dunatov S, Tuškan-Mohar S, Bonifačić D, Perković O, Sošić M. Sistemska tromboliza u liječenju akutnog ishemijskog moždanog udara. *Medicina fluminensis*. 2013; 49(4); 454-462.
2. Bernat R. Farmakoterapija fibrilacije atrija. *Medicus*. 2010 Prosinac; 19(2): 203-214.
3. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA*. 1985;254:3449-3453.
4. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
5. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997;336:905-911.
6. Camm AJ, Yip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-2747.
7. Campbell BCV, Hill MD, Rubiera M, Menon BK, Demchuk A, Donnan DA et. al. Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy. *Stroke*. 2016 Mar; 47(3): 798–806. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012360
8. Chung NA, Belgore F, Li-Saw-Hee FL, Conway DS, Blann AD, Lip GY. Is the hypercoagulable state in atrial fibrillation mediated by vascular endothelial growth factor? *Stroke*. 2002 Sep;33(9):2187-91.
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
10. Crijns HJGM, Van Gelder IC, Tieleman RG, Van Gilst WH. Atrial fibrillation: antiarrhythmic therapy. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ (eds), *Evidence Based Cardiology*. London: BMJ Books;1998: 527-543.

11. Demarin V. Moždani udar – smjernice u dijagnostici i terapiji. *Acta clin Croat.* 2002; 41(Suppl. 3):9-10.
12. Frost L, Andersen LV, Johnson SP, Mortensen LS. Lost life years attributable to stroke among patients with non-valvular atrial fibrillation: a nationwide population-based follow-up study. *Neuroepidemiology.* 2007;29:59-65.
13. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011;123:e269-e367.
14. Gallagher MM, Guo X-H, Poloniecki JD, et al. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1498-1504.
15. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2467-77. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
16. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1628-1637.
17. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949-953.
18. Ivančević Ž. MSD PRIRUČNIK DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE. Split: Placebo; 2014.
19. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1982;306:1018-1022.
20. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008;92:17-40.
21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with

- EACTS. *Eur Heart J.* (2016) 37 (38): 2893-2962. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
22. Krahn DA, Manfreda J, Tate BR, Mathewson FAL, Cuddy TE. Prognosis of atrial fibrillation in men. Manitoba Follow-up Study (MFUS) (abstr). *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:478A.
  23. Lane Deirdre A, Lip Gregory Y.H. Use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012;126:860-865. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
  24. Lim H, Hamaad A, Lip G. Clinical review: clinical management of atrial fibrillation – rate control versus rhythm control. *Crit Care.* 2004;8:271-279.
  25. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. *JAMA.* 1962;182:548-555.
  26. Manola Š, Pavlović N. Ablacija fibrilacije atrijske u Republici Hrvatskoj. *Cardiol Croat.* 2016;11(5-6):159–161. DOI: <http://dx.doi.org/10.15836/ccar2016.159>
  27. Malojčić B. Antitrombocitno i antikoagulantno liječenje u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara. *Medix.* 2016; 121/122 :129-134.
  28. Malojčić B. i Brinar V. Cerebrovaskularne bolesti u V. Brinar i sur. *Neurologija za medicinare* (str. 167-192). Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
  29. Manola Š, Radeljić V, Pavlović N, Golubić K, Zeljković I. Fibrilacija atrijske i novi antikoagulansi. *Medix.* 2016; 121/122: 104-108.
  30. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M i Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. *CMAJ.* 2015 Sep 8; 187(12): 887–893. doi: 10.1503/cmaj.140355.
  31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Werner H. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl. J Med.* 2011 Sep 8; 365:883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.

32. Počanić D. Dabigatran-eteksilat u sprječavanju moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom – rezultati iz svakodnevne primjene. *Medix*. 2014; 113/114 :218-222.
33. Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med*. 2014 Apr;127(4):e15-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.002.
34. Saveliena I, Camm AJ. Atrial fibrillation – all change! *Clin Med*. 2007;7:374-379.
35. Schnurrer- Luke-Vrbanić T, Avancini-Dobrović V, Bakran Ž, Kadojić M. Smjernice za rehabilitaciju osoba nakon moždanog udara. *Fiz. rehabilit. med.* 2015; 27 (3-4): 237-269
36. Šalek Zupančić S. i Buljević B. Antitrombocitni lijekovi, antikoagulansi i fibrinolitici u Vrhovac B. i sur. *Interna Medicina* (str. 292-299). Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
37. Šmalcelj A. i Buljević B. Poremećaji ritma i provođenja u Vrhovac B. i sur. *Interna Medicina* (str. 471-473). Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
38. Watson T, Shantsila E, Lip GY . Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited.. *Lancet*. 2009;373:155-66.
39. Wolf PA, Abbot R, Kennel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
40. ([www.who.int/en/](http://www.who.int/en/) ) Dohvaćeno iz <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> , pristupljeno 22. 5. 2017.
41. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622-1626.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16. srpnja 1991.godine u Splitu, gdje sam pohađala sam osnovnu školu, „OŠ Brda“ i srednju školu, „Opća gimnazija Vladimir Nazor“.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2011. godine. Za vrijeme studija, godinu dana bila sam demonstrator na kolegiju Pedijatrija.

Aktivno koristim engleski jezik u govoru i pismu te poznajem osnove talijanskog jezika. Moji hobiji su glazba, planinarenje i putovanja.

U skladu sa svojim znanjem, mogućnostima i sposobnostima, želim u širokom izboru različitih grana medicine, odabrati onu kroz koju ću najviše moći pridonijeti svojim budućim pacijentima i medicini općenito.