

Paroksizmalna fibrilacija atriya kao mogući uzrok moždanog udara

Stevanja, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:484661>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Filip Stevanja

**Paroksizmalna fibrilacija atriya kao mogući uzrok
moždanog udara**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru „Zagreb“, Klinici za neurologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Branka Malojčića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica:

AHRE – epizode atrijskih depolarizacija visoke frekvencije

AKS – akutni koronarni sindrom

ASK – acetilsalicilna kiselina

BNP – natrijuretski peptid tipa B

CT – kompjutorizirana tomografija

DAPT – dvojna antiagregacijska terapija

DOAC – direktni oralni antikoagulantni lijekovi

EKG – elektrokardiogram

ESC – Europsko kardiološko društvo

ESUS – embolički moždani udar nepoznata izvora

FA – fibrilacija atrija

HMU – hemoragijski moždani udar

ICM – ugradbeni srčani monitor

IMU – ishemijski moždani udar

KMU – kriptogeni moždani udar

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LAA – aurikula lijevog atrija

MU – moždani udar

MR – magnetska rezonancija

PCI – perkutana koronarna intervencija

PFA – paroksizmalna fibrilacija atrija

PFO – perzistentni foramen ovale

SAH – subarahnoidno krvarenje

SŽS – središnji živčani sustav

TEE – transezofagealna ehokardiografija

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TTE – transtorakalna ehokardiografija

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. PAROKSIZMALNA FIBRILACIJA ATRIJA	2
2.1. Fibrilacija atrijska	2
2.1.1. Klasifikacija	3
2.2. Karakteristike paroksizmalne fibrilacije atrijske.....	4
2.3. Epidemiologija.....	5
2.4. Etiopatogeneza i čimbenici rizika	5
2.5. Klinička slika i potencijalne komplikacije	6
2.6. Dijagnostika	7
2.6.1. Elektrokardiografija	7
2.6.1.1. Produljeno elektrokardiografsko praćenje	8
2.6.2. Ehokardiografija.....	10
2.6.3. Laboratorijski testovi	11
2.6.4. Implementacija tehnologija za praćenje srčane aktivnosti u svakodnevni život	11
2.7. Liječenje.....	12
2.7.1. Terapija kontrole ritma	12
2.7.1.1. Odabir odgovarajućeg trenutka za početak terapije kontrole ritma	13
2.7.2. Terapija kontrole frekvencije	14
2.7.3. Antikoagulantno liječenje	14
2.7.4. Liječenje pratećih oboljenja.....	14
3. MOŽDANI UDAR KAO POSLJEDICA PAROKSIZMALNE FIBRILACIJE ATRIJE	16
3.1. Sindrom moždanog udara.....	16
3.1.1. Karakteristike moždanog udara uzrokovanog fibrilacijom atrijskom	16
3.2. Epidemiologija.....	17
3.3. Patofiziologija.....	17
3.4. Kriptogeni moždani udar i embolički moždani udar nepoznata izvora.....	18
3.4.1. Otkrivanje uzroka ishemijskog moždanog udara	19
3.4.2. Dijagnostička obrada emboličkog moždanog udara nepoznata izvora	20

3.4.3. Biomarkeri za kardioembolijski moždani udar	20
3.4.4. Važnost produljenog elektrokardiografskog praćenja pacijenata u dokazivanju paroksizmalne fibrilacije atrijske kao uzroka embolijskog moždanog udara nepoznata izvora	21
3.5. Pocijena težine moždanog udara	22
4. PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA KOD OBOLJELIH OD FIBRILACIJE	
ATRIJA	24
4.1. Procjena rizika od tromboembolijskog incidenta	24
4.2. Primarna prevencija	25
4.3. Sekundarna prevencija	26
4.4. Antikoagulantno liječenje	26
4.4.1. Procjena rizika od krvarenja.....	28
4.4.2. Antikoagulantno liječenje specifičnih skupina pacijenata.....	29
4.4.2.1. Pacijenti s akutnim ishemijskim moždanim udarom.....	29
4.4.2.2. Pacijenti s hemoragijskim moždanim udarom	30
4.4.2.3. Pacijenti s kroničnim bubrežnim zatajenjem	30
4.4.2.4. Pacijenti s akutnim koronarnim sindromom i pacijenti s implantiranim stentom nakon perkutane koronarne intervencije	30
4.4.2.5. Antikoagulatno liječenje prilikom kardioverzije	31
4.4.2.6. Pacijenti koji se pripremaju za elektivni kirurški zahvat	32
4.5. Zatvaranje aurikule lijevog atrija.....	32
4.6. Probir	33
5. ZAKLJUČAK	35
6. ZAHVALE	36
7. LITERATURA	37
8. ŽIVOTOPIS	42

SAŽETAK

Naslov rada: Paroksizmalna fibrilacija atrijska kao mogući uzrok moždanog udara

Autor: Filip Stevanja

Moždani udar jedan je od vodećih uzroka smrtnosti i invaliditeta u svijetu s incidencijom koja je trenutačno u porastu. Ishemijski moždani udar čini oko 80% moždanih udara i nastaje zbog arterijske okluzije i posljedičnog infarkta irigacijskog područja okludirane arterije. Postoji niz čimbenika koji mogu uzrokovati ishemijski moždani udar, a poznavanje specifičnog uzroka važno je radi odabira odgovarajuće terapijske i preventivne strategije. Trenutačno se kod otprilike 30% svih ishemijskih moždanih udara ne uspije sa sigurnošću dokazati uzrok te se takvi moždani udari zajednički nazivaju kriptogeni. Embolijski moždani udar nepoznata izvora obuhvaća podskup kriptogenih moždanih udara čiji je mehanizam nastanka embolija, ali izvor embolusa nije poznat. Fibrilacija atrijska prokoagulantno je stanje, prisutno kod 1,5% opće populacije, koje povećava rizik od moždanog udara za 5 puta. Danas se nedijagnosticirana paroksizmalna forma fibrilacije atrijska smatra najvjerojatnijim uzrokom velikog broja kriptogenih moždanih udara. Produljeno elektrokardiografsko praćenje trenutačno predstavlja najbolju dijagnostičku metodu za uspješno dijagnosticiranje paroksizmalne fibrilacije atrijska te, posljedično, dokazivanje uzroka moždanog udara. Kod pacijenata kod kojih se fibrilacija atrijska uspije dijagnosticirati moguće je provesti niz terapijskih intervencija pomoću kojih se može prevenirati nastanak moždanog udara. Peroralna antikoagulantna terapija danas predstavlja zlatni standard u prevenciji moždanog udara kod oboljelih od fibrilacije atrijska.

Ključne riječi: moždani udar, ishemijski moždani udar, kriptogeni moždani udar, embolijski moždani udar nepoznata izvora, paroksizmalna fibrilacija atrijska, peroralna antikoagulantna terapija

SUMMARY

Title: Paroxysmal atrial fibrillation as a potential cause of stroke

Author: Filip Stevanja

Stroke is among the leading causes of death and disability worldwide with its incidence currently on the rise. Ischemic stroke accounts for 80% of all strokes and occurs when an irrigating vessel to the brain is occluded. Numerous mechanisms can result in ischemic stroke and identifying individual stroke etiology is important since preventive and therapeutic strategies are tailored toward individual stroke causes. Currently, the cause of approximately 30% of all strokes remains unresolved after routine evaluation and are subsequently classified as cryptogenic. Embolic stroke of undetermined source is a subtype of cryptogenic ischemic stroke which occurs due to embolism of unknown origin. Atrial fibrillation is procoagulative condition resulting in a fivefold increased risk of stroke, with the overall prevalence of 1,5%. The undiagnosed paroxysmal atrial fibrillation is currently suspected to be the cause of many cryptogenic strokes. Prolonged cardiac monitoring improves the detection rate of paroxysmal atrial fibrillation which subsequently results in increased rate of specific stroke etiology identification. Patients with confirmed atrial fibrillation are candidates for numerous stroke prevention strategies, with the oral anticoagulant therapy being the first and foremost one.

Key words: stroke, ischemic stroke, cryptogenic stroke, embolic stroke of undetermined source, paroxysmal atrial fibrillation, oral anticoagulant therapy

1. UVOD

Moždani udar (MU) trenutačno je jedan od vodećih uzroka smrtnosti i invaliditeta u svijetu, te predstavlja jedan od glavnih uzroka demencije. Ishemijski moždani udar (IMU) najčešći je oblik MU-a i nastaje zbog okluzije arterije i posljedičnog infarkta irigacijskog područja okludirane arterije. Prema trenutno dostupnim podacima, do 2035. očekuje se porast broja MU-a za 34% i porast broja osoba koje žive s posljedicama MU-a za 25% (1,2).

Poznavanje mehanizma koji je uzrokovao MU predstavlja jedan od ključnih preduvjeta za odabir odgovarajućih terapijskih i preventivnih intervencija. Usprkos tome, specifičan uzrok se još uvijek kod otprilike 30% svih IMU-a nikada sa sigurnošću ne uspije ustvrditi (1,3).

Fibrilacija atrijska (FA) prokoagulantno je stanje, prisutno kod 1,5% opće populacije, koje povećava rizik od MU-a za 5 puta. Danas se smatra kako je nedijagnosticirana paroksizmalna fibrilacija atrijska (PFA) najvjerojatniji uzrok velikog broja IMU-a čiji se uzrok nije uspio dokazati. Uspješno postavljanje dijagnoze FA-a važno je zbog toga što postoji niz preventivnih intervencija pomoću kojih je moguće umanjiti rizik od nastanka MU-a ili nekog drugog tromboembolijskog incidenta (4,5).

2. PAROKSIZMALNA FIBRILACIJA ATRIJA

2.1. Fibrilacija atrija

Fibrilacija atrija supraventrikulska je aritmija karakterizirana poremećenim stvaranjem ili provođenjem električnih impulsa unutar atrijskog miokarda što za posljedicu ima izostanak normalne kontrakcije atrija. Kao elektrokardiografski entitet, FA definirana je sljedećim promjenama na elektrokardiogramu (EKG) (slika 1.):

1. P-valovi nedostaju, a umjesto njih postoje brojni nepravilni fibrilacijski valovi različite veličine koji imaju vrlo veliku frekvenciju (350-600/min);
2. Srčana akcija je nepravilna, a frekvencija ventrikulskih kompleksa je različita;
3. Ventrikulski kompleksi nisu promijenjeni (4,6).



Slika 1. EKG nalaz – FA (preuzeto od <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=20973#FIBRILACIJAU>)

Ventrikulski odgovor kod pacijenata s FA-a ovisi o provodnim svojstvima i refrakternosti atrioventrikulskog čvora. Frekvencija kontrakcije klijetki, odnosno ventrikulskih kompleksa na EKG-u kod oboljelih od FA-a široko varira kod pojedinih bolesnika. Kod neliječenih je ona obično od 100 do 160/min, te je to tzv. FA s brzim ventrikulskim odgovorom, ali pacijenti mogu biti i eukardni ili bradikardni. Proces starenja mijenja elektrofiziološka svojstva atrioventrikulskog čvora te je u starijih osoba tipičan nešto sporiji ventrikulski odgovor (4).

FA utječe na hemodinamiku posredstvom dvaju mehanizama. Prvi mehanizam je izostanak same atrijske kontrakcije, koja proizvodi otprilike 20% ukupnog tlačnog gradijenta potrebnog za prolazak krvi iz atrija u ventrikule. U zdravih pojedinaca to obično nema značajnog učinka na srčani minutni volumen, odnosno takav pad tlačnoga gradijenta ne uzrokuje nikakve simptome. Kod pacijenata koji imaju određeni stupanj sistoličke ili dijastoličke disfunkcije, gubitak atrijske kontrakcije može biti hemodinamski značajan, te može dovesti do kliničkih manifestacija. Drugi mehanizam

kojim FA utječe na hemodinamiku je njezin učinak na frekvenciju kontrakcije ventrikula. Povećana frekvencija ventrikulskih kontrakcija smanjuje dijastoličko punjenje ventrikula što za posljedicu ima smanjeni srčani minutni volumen. Isto tako, porast srčane frekvencije dovodi i do porasta metaboličkih potreba miokarda, što može rezultirati s njegovom hipoperfuzijom i posljedičnim ishemijskim promjenama (4,7).

2.1.1. Klasifikacija

FA može se klasificirati i sistematizirati na više načina. Najpoznatija i najšire prihvaćena klasifikacija FA-a je ona od Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC), a temelji se na vremenu trajanja tj. postojanosti, pojavnosti i terapijskoj strategiji primjenjivanoj kod FA-a, te FA-a dijeli u 5 podtipova prikazanih u Tablici 1. (4,8).

Tablica 1. Klasifikacija FA-a prema ESC smjernicama iz 2020. Prilagođeno prema Hindricks i sur. (8).

podtip FA	definicija
novootkrivena FA	FA koja se otkrije po prvi put i nije ranije bila dijagnosticirana, neovisno o duljini trajanja i simptomatologiji
paroksizmalna FA	FA koja spontano ili zbog medicinske intervencije završi unutar 7 dana od svojega početka
perzistentna FA	FA koja traje duže od 7 dana i obično zahtijeva prekid lijekovima ili elektrokardioverzijom
dugotrajna perzistentna FA	FA koja traje godinu dana ili dulje i kod koje je terapijski cilj i dalje kontrola ritma
permanentna FA	FA koja traje dulje od godine dana i kod koje se odustaje od pokušaja konverzije u sinusni ritam, a terapijski cilj postaje kontrola frekvencije i trombopofilaksa

FA može se klasificirati i na temelju prisutnosti simptoma pa se tako dijeli na asimptomatsku i simptomatsku. Smatra se da je kod jedne trećine oboljelih od FA-a prisutan asimptomatski oblik bolesti, što otežava njegovo prepoznavanje i dijagnosticiranje (4).

Dodatno, u literaturi se sve češće može vidjeti podjela FA-a na kliničku i supkliničku. Klinička FA obuhvaća simptomatsku i asimptomatsku FA-a dokazanu pomoću površinske elektrokardiografije, tj. na temelju EKG-a dobivenog pomoću elektroda postavljenih na površinu tijela, odnosno na kožu. Supklinička FA pojam je kod kojeg se, najčešće pomoću ugradbenog srčanog monitora (engl. *implantable cardiac monitor*, ICM), dokazalo postojanje epizoda atrijskih depolarizacija visoke frekvencije (engl. *atrial high-rate episodes*, AHRE). AHRE su u načelu atrijske tahiaritmije, primjerice FA, atrijska undulacija ili atrijska tahikardija, kod kojih je dogovorno određeno da frekvencija atrijskih depolarizacija mora biti veća od 175/min, a epizoda mora trajati minimalno 5 min. AHRE su važne zato što predstavljaju svojevrsan biljeg atrijske električne nestabilnosti, odnosno stanje kod kojega je povišen rizik za razvoj neke od potencijalno opasnijih, održanih aritmija (9,10).

2.2. Karakteristike paroksizmalne fibrilacije atrijske

ESC je PFA-a definiralo kao FA-a koja prijeđe u sinusni ritam unutar 7 dana od svojega početka. Uz taj vremenski okvir trajanja postoji još nekoliko ključnih obilježja koja ovu aritmiju čine mnogo kompleksnijom negoli se to na prvu čini. PFA karakterizirana je epizodičnom i isprekidanom pojavnošću. Nadalje, trajanje pojedinačnih epizoda PFA-a uvelike varira, pa tako one mogu biti kratke i trajati nekoliko sekundi ili minuta, a mogu biti i relativno postojane te trajati više sati ili dana. Pojavnost tih epizoda u potpunosti je nasumična, pa razmak između dviju epizoda PFA-a može trajati od nekoliko minuta ili sati pa do nekoliko dana ili tjedana. Nije neobično da s vremenom dođe do progresije bolesti, pa PFA prijeđe u perzistentnu FA-a. Važno je ponoviti kako je veliki broj tih epizoda, pa i onih koje traju više sati ili dana, u potpunosti asimptomatski (11,12).

Navedene posebnosti ove aritmije objašnjavaju zašto postavljanje dijagnoze PFA-a može biti jako izazovan i dugotrajan proces, te zašto je ponekad teško dokazati uzročno-posljedičnu vezu između FA-a i njenih komplikacija (5).

2.3. Epidemiologija

Fibrilacija atriya najčešća je postojana aritmija u kliničkoj praksi i rastući globalni javnozdravstveni problem. Prevalencija FA-a u općoj populaciji iznosi 1-1,5%. U populaciji mlađih od 40 godina prevalencija je ispod 1%, u populaciji starijih od 60 godina ona iznosi više od 4%, a kod osoba starijih od 80 godina ona prelazi 10%. Na temelju ove statistike jasno je da je starija životna dob važan rizični čimbenik za razvoj FA-a. Nadalje, incidencija FA-a nešto je viša u muškaraca, ali žene oboljele od FA-a imaju veći rizik od smrtnog ishoda, što se objašnjava činjenicom kako je rizik od MU-a viši u osoba ženskog spola. Incidencija FA-a je u porastu, što se ponajviše objašnjava općim trendom starenja stanovništva i boljom dijagnostikom. Isto tako, postoji jaka povezanost epidemioloških mjera između FA-a i nekih drugih stanja, primjerice šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, pretilosti, metaboličkog sindroma i sl. (4,13,14).

Različite studije ukazuju na to da se 25-62% svih slučajeva FA-a pripisuje PFA-a. Ipak, zbog činjenice da mnoge epizode PFA-a prođu nedijagnosticirane, pravu prevalenciju teško je izračunati i ona je često podcijenjena (15).

2.4. Etiopatogeneza i čimbenici rizika

Fibrilacija atriya nastaje u trenutku kada unutar atrijskog miokarda dođe do poremećenog stvaranja ili provođenja električnih impulsa. Najčešće se to događa kod strukturno promijenjenog miokarda kod kojega je obično prisutna fibroza, dilatacija, hipertrofija ili remodelacija. Najvažniji rizični čimbenici koji mijenjaju strukturu miokarda te posljedično promoviraju razvoj FA-a su koronarna i hipertenzivna bolest srca. Starija životna dob važan je rizični čimbenik za razvoj FA-a dijelom i zbog toga što su ti komorbiditeti češći u osoba starije životne dobi. Kardiomiopatije, kanalopatije, bolesti srčanih zalistaka, perikarditis i kongenitalne srčane bolesti također mogu biti okidač za nastanak FA-a. Sve je više studija koje govore u prilog da FA može biti i

genetski uvjetovana, a uzorak nasljeđivanja najčešće je poligenski. Postoje i brojna ekstrakardijalna stanja koja mogu uzrokovati nastanak FA-a, kao što su hipertireoza, metabolički sindrom, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), opstruktivna apneja u spavanju i sl. Dodatno, životne navike kao što su etilizam i nikotinizam, pretilost i manjak fizičke aktivnosti dodatno pridonose razvoju FA-a (4,5,9,16).

Izolirana FA (engl. *lone atrial fibrillation*) naziv je za FA-a kod koje ne postoje strukturne promjeneatrijskog miokarda. Radi se o rijetkom obliku FA-a, a najčešće se vidi u mlađih osoba. Smatra se da ovaj oblik FA-a nastaje kao posljedica poremećenog rada autonomnog živčanog sustava (17,18).

Okidačem za početak epizode PFA-a smatraju se tzv. preuranjeniatrijski udarci (engl. *premature atrial complexes*). Radi se o preuranjenim i nekoordiniranim električnim impulsima koji najčešće izbijaju u području ušća plućnih vena, ali mogu nastati i na drugim mjestima unutaratrijskog miokarda. Propagacija tih impulsa krozatrijski miokard rezultira kaotičnim elektrofiziološkim zbivanjima i izostankomatrijske kontrakcije (19).

2.5. Klinička slika i potencijalne komplikacije

Fibrilacijaatrija može se prezentirati širokim spektrom simptoma, ali isto tako može biti i potpuno asimptomatsko stanje. Kako će se bolest prezentirati ponajviše ovisi o dobi pacijenta i o prisutnosti eventualnih komorbiditeta. Tipični simptomi prisutni kod oboljelih od FA-a su palpitacije, slabost, umor, vrtoglavica i dispneja. Presinkope i sinkope su rijetke, a obično se javljaju kod bolesnika sa sporim ventrikulskim odgovorom. Kod pacijenata koji uz FA-a imaju još neko srčano oboljenje, kao što je kronično srčano popuštanje ili koronarna srčana bolest, FA se može prezentirati kao egzacerbacija tih stanja. FA se na temelju simptomatologije i njezinog utjecaja na svakodnevne aktivnosti može klasificirati pomoću modificirane EHRA ljestvice (engl. *European Heart Rhythm Association, EHRA*) prikazane u Tablici 2. (4,20).

Fibrilacijaatrija važan je etiopatogenetski čimbenik koji posredstvom različitih patofizioloških mehanizama može uzrokovati brojne komplikacije. Radi se o prokoagulantnom stanju kod kojega postoji povećani rizik od stvaranja srčanog tromba čija embolizacija može rezultirati s IMU-om ili nekim drugim sistemskim

tromboembolijskim incidentnom, demencijom i drugim kognitivnim poremećajima. Nadalje, FA može značajno povećati metaboličke potrebe miokarda, a može uzrokovati i tromboemboliju koronarnih krvnih žila te tako uzrokovati infarkt miokarda ili srčano popuštanje (4,21,22).

Tablica 2. Klasifikacija FA-a i njezinog utjecaja na aktivnosti svakodnevnog života pomoću modificirane EHRA ljestvice. Prilagođeno prema Hindricks i sur. (8).

EHRA rezultat	simptomi	utjecaj simptoma na aktivnosti svakodnevnog života
I	bez simptoma	nema utjecaja na aktivnosti svakodnevnog života
Ila	blagi	bez utjecaja na aktivnosti svakodnevnog života i ne opterećuju pacijenta
Ilb	umjereni	bez utjecaja na aktivnosti svakodnevnog života, ali opterećuju pacijenta
III	teški	aktivnosti svakodnevnog života su otežane
IV	vrlo teški	aktivnosti svakodnevnog života su onemogućene

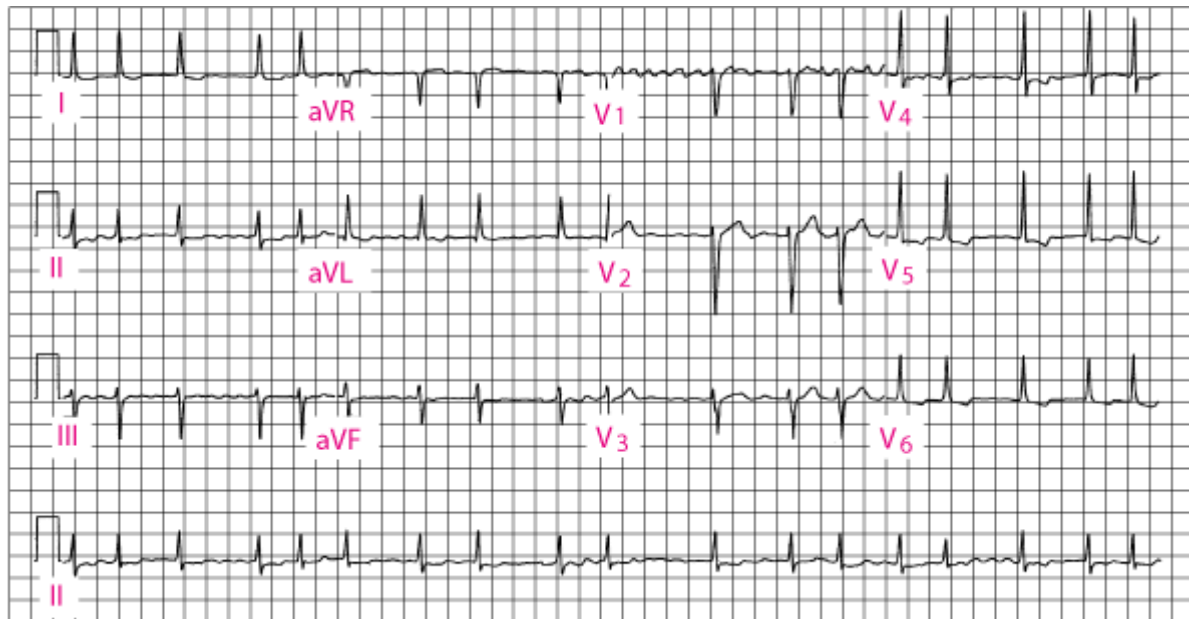
2.6. Dijagnostika

Dijagnostička obrada FA-a sastoji se od anamneze, fizikalnog pregleda i elektrokardiografije, te se po potrebi može upotpuniti dodatnim dijagnostičkim pretragama i testovima (8).

2.6.1. Elektrokardiografija

Za dijagnozu FA-a neophodan je elektrokardiografski dokaz nepravilne srčane akcije karakterizirane izostankom P-valova i nepravilnom frekvencijom ventrikulskih

kompleksa, i to pomoću standardnog 12-kanalnog EKG-a ili pomoću jednokanalnog EKG-a u kojem navedene promjene traju minimalno 30 s (5,8).



Slika 2. 12-kanalni EKG FA-a (preuzeto od <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15121>)

Kod interpretacije EKG-a važno je obratiti pozornost i na druge patološke promjene, koje, ako postoje, mogu ukazati na postojanje dodatnih srčanih poremećaja, što je relativno često kod pacijenata s FA-a (8).

2.6.1.1. Produljeno elektrokardiografsko praćenje

Ukoliko se FA ne uspije dokazati pomoću standardne 12-kanalne elektrokardiografije koja tipično snima srčanu električnu aktivnost u trajanju od 10 s, a klinička slika ili povijest bolesti upućuju na njeno postojanje, primjena produljenog elektrokardiografskog praćenja pacijenta omogućava povećanje vremenskog prozora unutar kojega se provodi dijagnostička obrada te se tako povećavaju izgledi za dokazivanje FA-a (5,8).

U tu svrhu danas se najčešće koriste tzv. holter monitori, uređaji za neprekidno praćenje i evidentiranje električne srčane aktivnosti, tj. EKG-a, krvnog tlaka ili jednog i drugog kroz 24 ili 48 sati. Holter EKG monitori najčešće imaju 3 elektrokardiografska odvoda, ali postoje i modeli koji imaju 12. Ukoliko se ni na taj način ne uspije dokazati

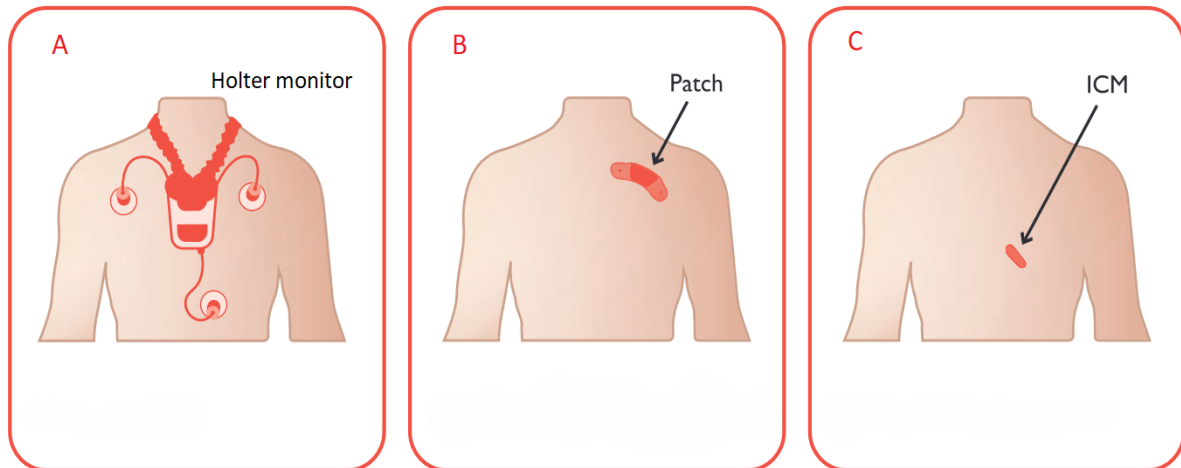
postojanje FA, a opravdana sumnja na FA-a i dalje postoji, danas postoje brojni elektronički uređaji pomoću kojih je moguće još više povećati vremenski prozor unutar kojeg se provodi elektrokardiografska dijagnostička obrada pacijenta (23,24).

Monitori događaja (engl. *event monitor*) prijenosni su elektronički uređaji koji se mogu koristiti za površinsku elektrokardiografsku obradu kroz više tjedana ili mjeseci. Najčešće se radi o jednokanalnom ili dvokanalnom EKG-u, a srčana električna aktivnost ne pohranjuje se neprekidno nego pohranjivanje otpočne nakon nekog specifičnog okidača, što ovisi o tipu uređaja. Pohrana tj. bilježenje srčane električne aktivnosti može započeti tako da pacijent sam, obično pritiskom gumba, uključi uređaj kada osjeti simptome, primjerice palpitacije, ili uređaj automatski po prethodno definiranim algoritmima prepozna srčanu električnu aktivnost od interesa te ju zabilježi. Uređaji tipično imaju memorijsku petlju koja osigurava pohranu podataka nekoliko sekundi do minuta prije i nakon aktivacije. Primjer monitora događaja je tzv. naljepni monitor (engl. *patch monitor*), mali adhezivni uređaj koji se nosi na prsima, obično kroz period od 14 dana, kod kojeg elektrode, baterija i kućište nisu žično povezani, nego je sve integrirano u jednom uređaju veličine dlana (8,25,26).

Prijenosna ambulatna telemetrija srca (engl. *mobile cardiac outpatient telemetry*) novija je metoda produljenog elektrokardiografskog praćenja, kod koje pacijent nosi najčešće trokanalni elektrokardiografski senzor koji preko mobilne mreže odašilje podatke na udaljeni prijemnik. Prednost ovakvih uređaja je što se podatci mogu u stvarnom vremenu slati telemedicinskim centrima, što omogućuje njihovu bržu obradu, a pacijentima osigurava brži pristup medicinskim konzultacijama i preporukama za daljnje djelovanje (27,28).

Ugradbeni srčani monitor (engl. *implantable cardiac monitor*, ICM) mali je uređaj koji se pacijentima ugrađuje potkožno, najčešće iznad lijevog velikog prsnog mišića, i ovisno o proizvođaču ima vijek baterije od 2 do 4 godine. Uređaj pohranjuje podatke pomoću memorijske petlje na način da ili uređaj sam automatski prepozna aritmiju i započne pohranjivanje ili na način da pacijent nakon što osjeti simptome ručno pokrene uređaj pomoću džepnog aktivatora. Ovisno o modelu uređaja, podatci se mogu odašiljati u telemedicinske centre pomoću odašiljača ili se preuzimaju prilikom posjete pacijenta liječniku (5,8,29).

Srčani elektrostimulatori (engl. *pacemaker*) i ugradbeni kardioverter-defibrilatori (engl. *implantable cardioverter-defibrillator*) također mogu poslužiti, iako im to nije primarna namjena, za kontinuirano praćenje srčane električne aktivnosti budući da i ti uređaji imaju sustave s ugrađenim algoritmima za prepoznavanje različitih aritmija (8,30).



Slika 3. Uređaji za produljeno elektrokardiografsko praćenje. A: Holter EKG monitor; B: Monitor događaja; C: Ugradbeni srčani monitor. Preuzeto i modificirano prema Hindricks i sur. (4).

Važno je napomenuti da produljeno elektrokardiografsko praćenje pacijenata nije samo od dijagnostičke vrijednosti nego se također može koristiti za različite modele stratifikacije rizika, za procjenu uspješnosti terapije i sl. (23,24).

2.6.2. Ehokardiografija

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) danas je sastavni dio dijagnostičke obrade pacijenata koji boluju od FA-a. Cilj pretrage je, između ostalog, pružiti podatke o sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji srca, stanju zalistaka, veličini i morfologiji srčanih šupljina i postojanju eventualne hipertrofije miokarda. Ukoliko kliničar želi znati postoji li tromb u lijevom atriju ili njegovoj aurikuli, primjerice prilikom donošenja odluke o konverziji FA-a u sinusni ritam, onda je nužno učiniti transezofagealnu ehokardiografiju (TEE) koja ima puno veću osjetljivost za detektiranje ovoga stanja u usporedbi s TTE-om (slika 4.) (8).



Slika 4. Tromb u aurikuli lijevog atrija prikazan transezofagealnom ehokardiografijom. LAA: aurikula lijevog atrija; Ao: korijen aorte; Thrombus: tromb (preuzeto od <https://www.hindawi.com/journals/cric/2016/7387946/fig2/>)

2.6.3. Laboratorijski testovi

Kod svih pacijenata koji boluju od FA-a preporuča se učiniti standardnu laboratorijsku obradu koja uključuje kompletnu krvnu sliku, serumske elektrolite, testove bubrežne funkcije i određivanje hormona štitnjače, a ukoliko je potrebno, laboratorijska pretraga može se i proširiti (8).

2.6.4. Implementacija tehnologija za praćenje srčane aktivnosti u svakodnevni život

Razvoj tehnologije i podizanje svijesti o važnosti poremećaja srčanoga ritma rezultirali su sa implementacijom raznih tehnologija u svakodnevne, komercijalno dostupne, elektroničke uređaje s ciljem unaprjeđenja zdravlja i prevencije bolesti. Mnoge od tih tehnologija dolaze u obliku elektroničkih narukvica i pametnih satova te korisnicima nude uslugu da kontinuirano ili na zahtjev mjere puls ili prate srčani ritam (31).

Optički senzori, danas integrirani u mnoge pametne telefone, pametne satove i elektroničke narukvice mogu pomoću fotopletizmografije dati podatke o pulsu, krivulji pulsnoaga vala i saturaciji krvi kisikom. Analizirajući promjene u fotopletizmografski izmjerenom pulsu, ti uređaji mogu detektirati nepravilan rad srca i obavijestiti svoje korisnike o postojanju moguće aritmije, primjerice FA-a (32,33).

Danas su sve češći uređaji s integriranim elektrokardiografskim elektrodama pomoću kojih je moguće napraviti EKG. Najčešće se radi o pametnim satovima koji pomoću dvije elektrode, koje su im integrirane u kućištu, mogu napraviti jednokanalni EKG. Važno je napomenuti da trenutno većina tih uređaja ne mjeri srčanu električnu aktivnost kontinuirano nego na zahtjev korisnika, što smanjuje mogućnost detektiranja aritmija, pogotovo kada su one asimptomatske (32).

Također je važno spomenuti i automatske oscilometrijske tlakomjere s ugrađenim algoritmima za detekciju FA-a, koji su sve više dostupni na tržištu, i mogu analizom pravilnosti pulsa detektirati aritmiju (32).

2.7. Liječenje

Osnovne terapijske strategije koje se primjenjuju kod liječenja FA-a obuhvaćaju terapiju kontrole ritma, terapiju kontrole frekvencije, antikoagulantnu terapiju i zbrinjavanje pratećih komorbiditeta (4,8).

2.7.1. Terapija kontrole ritma

Kontrola ritma predstavlja prvu terapijsku strategiju u liječenju FA-a, koja za cilj ima ponovnu uspostavu održanog normalnog srčanog ritma. Proces prekidanja aritmije i uspostave sinusnog ritma zove se kardioverzija. Kardioverziju FA-a u sinusni ritam moguće je učiniti na više načina. Osnovni terapijski modaliteti koji se primjenjuju u postupku kardioverzije FA-a u sinusni ritam su elektrokardioverzija, farmakološka konverzija te kateterska ili kirurška ablacija srca (4,8).

Elektrokardioverzija se temelji na isporuci sinkroniziranog elektrošoka koji omogućuje sinusnom čvoru preuzimanje kontrole ritma. Danas se za elektrokardioverziju koriste

bifazični defibrilatori čije se elektrode najčešće postavljaju u anteroposteriorni položaj, a energija koja se koristi za kardioverziju iznosi od 120 do 150 joula. Prilikom provođenja elektrokardioverzije potrebna je odgovarajuća analgosedacija i monitoring pacijenta (4,8).

Farmakološka konverzija FA-a podrazumijeva korištenje lijekova iz skupine antiaritmika za uspostavljanje sinusnog ritma. Za primjenu prikladnog antiaritmika važno je ispitati postoji li kod pacijenta strukturna bolest srca. Ukoliko se isključi postojanje strukturne bolesti srca, najčešće se primjenjuju propafenon ili flekainid. Kod pacijenata kod kojih je dokazano postojanje strukturne bolesti srca najčešće se primjenjuje amiodaron (4,8).

Ablacija atrijskog miokarda postupak je kod kojega se metodom radiofrekventne ablacije ili krioablacije uništavaju ona područja atrijskog miokarda za koja je prethodno, pomoću elektrofizioloških ispitivanja, dokazano da proizvode ektopične električne impulse (4).

2.7.1.1. Odabir odgovarajućeg trenutka za početak terapije kontrole ritma

Kontrola ritma se ovisno o trenutku u kojem će se započeti dijeli na akutnu, ranu i odgođenu (4).

Kod akutne kontrole ritma primjenjuje se hitna elektrokardioverzija i ova je strategija rezervirana samo za one pacijente koji su hemodinamski nestabilni te zahtijevaju brzu kardioverziju (4).

Rana kardioverzija provodi se kod onih pacijenata kod kojih se sa sigurnošću može utvrditi da je epizoda FA-a kraća od 48 sati ili kod kojih je učinjena TEE na temelju koje je isključeno postojanje tromba u lijevom atriju (4).

Odgođena konverzija podrazumijeva prethodno antikoagulantno liječenje, najčešće primjenu direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova (DOAC) ili varfarina, koje se provodi kroz minimalno tri tjedna, nakon kojega se provodi konverzija. Takav režim provodi se kod onih pacijenata kod kojih se ne može sa sigurnošću utvrditi duljina trajanja FA-a, kod pacijenata kod kojih se sa sigurnošću zna da epizoda FA-a traje dulje od 48 sati, a ehokardiografijom nije isključeno postojanje tromba u lijevom atriju,

te kod pacijenata kod kojih je ehokardiografijom dokazano postojanje tromba u lijevom atriju. Kod ovakvog pristupa antikoagulantna terapija preporuča se i nakon konverzije, obično u trajanju od 4 tjedna, a pacijentima kod kojih je utvrđeno da imaju povećan rizik za tromboembolijski incident preporuča se trajna antikoagulantna terapija (4,8).

2.7.2. Terapija kontrole frekvencije

Terapija kontrole frekvencije podrazumijeva održavanje frekvencije ventrikulskih kontrakcija u rasponu od 60 do 110/min. Ova terapijska strategija osobito je važna kod onih pacijenata kod kojih terapija kontrole ritma nije bila uspješna, odnosno kod pacijenata kod kojih nije postignut sinusni ritam. Ipak, i kod pacijenata kod kojih je postignut i održan sinusni ritam terapija kontrole frekvencije ima svoje mjesto zbog mogućeg recidiva FA-a. Terapija kontrole frekvencije najčešće je farmakološka te se obično koriste beta blokatori, primjerice bisoprolol, nebivolol ili metoprolol, blokatori kalcijevih kanala, primjerice diltiazem ili verapamil te amiodaron i digoksin (4).

2.7.3. Antikoagulantno liječenje

Budući da je FA izrazito prokoagulantno stanje koje povećava rizik od MU-a za 5 puta, kod osoba koje su pod povećanim rizikom od nastanka tromboembolijskog incidenta potrebno je provoditi mjere tromboprotekcije kao sastavni dio primarne ili sekundarne prevencije bolesti (4,5).

O antikoagulantnom liječenju će više govora biti u poglavlju Prevencija moždanog udara i drugih tromboembolijskih incidenata kod oboljelih od fibrilacije atrija.

2.7.4. Liječenje pratećih oboljenja

Kod osoba oboljelih od FA-a često su prisutna i druga oboljenja, kao što su arterijska hipertenzija, srčano popuštanje, šećerna bolest, hiperlipidemija, KOPB, kronično bubregno zatajenje i sl., a postojanje multimorbiditeta je osobito često u osoba starije životne dobi. Zbrinjavanje pratećih oboljenja neophodno je kako bi se postigao zadovoljavajući terapijski učinak i ono se često temelji na multidisciplinarnom pristupu

koji obuhvaća različite medicinske specijalnosti. Dodatno, svim pacijentima važno je preporučiti uvođenje zdravih životnih navika, primjerice zdrave ishrane i povećane tjelesne aktivnosti, te naglasiti važnost eliminacije rizičnih čimbenika kao što su etilizam, pušenje i pretilost (2,4).

3. MOŽDANI UDAR KAO POSLJEDICA PAROKSIZMALNE FIBRILACIJE ATRIJA

3.1. Sindrom moždanog udara

Suvremeno poimanje i nove spoznaje dovele su do afirmiranja MU-a kao opsežnoga entiteta koji obuhvaća široki spektar patoloških promjena u mozgu, a kojima je zajednička činjenica da postoji objektivni dokaz odumiranja stanica mozga, retine ili kralježničke moždine, odnosno infarkta središnjeg živčanog sustava (SŽS), koje je uzrokovano vaskularnim poremećajem te može biti praćeno kliničkim manifestacija tj. simptomima. Dodatno, MU može se definirati i klinički, kao neurološki ispad koji traje najmanje 24 sata i za koji se smatra da je nastao zbog vaskularnog poremećaja (34).

Ovisno o mehanizmu nastanka i posljedičnom patološkom nalazu moždani udar možemo svrstati u jedan od sljedećih oblika: ishemijski moždani udar (IMU), hemoragijski moždani udar (HMU), tihi moždani udar, subarahnoidno krvarenje (SAH), moždani udar uzrokovan venskom trombozom i nespecifični moždani udar. IMU, koji čini oko 80% svih MU-a, nastaje kao posljedica okluzije arterije gdje dolazi do infarkta irigacijskog područja okludirane arterije. HMU nastaje zbog žarišne kolekcije krvi, odnosno krvarenja u moždani parenhim ili ventrikularni sustav. SAH nastaje kao posljedica krvarenja u subarahnoidni prostor. Tihi moždani udar naziv je za najčešće slučajno otkrivene ishemijske lezije čiji nastanak nije bio praćen kliničkom manifestacijom. Nespecifični moždani udar definira se kao neurološki ispad koji traje najmanje 24 sata i za koji se smatra da je vaskularne etiologije, ali bez dovoljno dokaza da se klasificira u neki od drugih tipova moždanog udara (1,34).

Tranzitorna ishemijska ataka (TIA) klinički je entitet koji opisuje prolazni neurološki ispad uzrokovan kratkotrajnim žarišnim poremećajem cirkulacije koji nije praćen trajnim odumiranjem stanica SŽS-a, odnosno u podlozi poremećaja nije akutni infarkt (1,34).

3.1.1. Karakteristike moždanog udara uzrokovanog fibrilacijom atrijske

Oblici MU-a koji mogu nastati kao posljedica FA-a su IMU, TIA i tihi moždani udar. Srčani embolus uzrokovan FA-a može okludirati bilo koju moždanu arteriju i uzrokovati

infarkt bilo kojeg dijela mozga. MU uzrokovan FA-a često je praćen težom kliničkom slikom i ima veću vjerojatnost trajnog invaliditeta u odnosu na MU uzrokovan nekom drugom etiologijom. Patomorfološki se najčešće radi o infarktima koji klinasto obuhvaćaju moždanu koru i podležecu supkortikalnu bijelu tvar, ali mogu nastati i infarkti graničnih zona ili striatokapsularni infarkti (5,35).

3.2. Epidemiologija

Moždani udar jedan je od vodećih uzroka smrtnosti i invaliditeta u svijetu i jedan od glavnih uzroka demencije. Na globalnoj razini MU je drugi vodeći uzrok smrti. Procjenjuje se da u Hrvatskoj svake godine više od 15.000 ljudi doživi moždani udar, te da oko 80.000 ljudi trenutno živi s posljedicama moždanog udara. Nakon sveobuhvatne analize epidemioloških podataka i statistike moždanog udara, Europska organizacija za moždani udar (engl. *European Stroke Organisation*) zajedno je s Europskim savezom za moždani udar (engl. *Stroke Alliance for Europe*) 2017. objavila izvješće „Teret moždanog udara u Europi“, koje pokazuje kako se između 2015. i 2035. godine očekuje porast broja MU-a za 34% i porast broja osoba koje žive s posljedicama MU-a za 25%. Takav porast u incidenciji MU-a primarno je uzrokovan progresivnim starenjem europske populacije (1,2).

3.3. Patofiziologija

Fibrilacija atriya prokoagulantno je stanje koje promovira trombogenezu, odnosno tromboemboliju. Poremećena atrijska kontrakcija rezultira smanjenim atrijskim pražnjenjem i krvnom stazom, što zajedno s često prisutnom miokardijalnom fibrozom, endotelnom disfunkcijom i atrijskom dilatacijom značajno pridonosi trombotičnoj dijatezi i tako stvara idealan milje za proces trombogeneze. Rezultat te trombogeneze srčani je tromb, koji najčešće nastaje u aurikuli lijevoga atriya. Fragmentacija i embolizacija tako nastalog srčanog tromba stvara cirkulirajući embolus koji može okludirati arteriju i tako uzrokovati ishemijsko područje distalno od okluzije. Ukoliko je riječ o okluziji neke cerebralne arterije takva ishemija može se manifestirati kao sindrom MU-a (5).

3.4. Kriptogeni moždani udar i embolički moždani udar nepoznata izvora

Kriptogeni moždani udar najjednostavnije se može definirati kao moždani infarkt kojem nije moguće odrediti specifičan uzrok. Poznavanje uzroka MU-a od velike je kliničke važnosti, budući da o njemu ovisi primjena optimalnog terapijskog modaliteta. Danas se smatra da je oko 30% svih IMU-a kriptogeno, odnosno da njihov uzrok nije poznat. Entitet KMU-a sastavni je dio TOAST (eng. *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*, TOAST) klasifikacije, jedne od najčešće primjenjivanih klasifikacija etiologije akutnog IMU-a, prikazane u Tablici 3. (1,36,37).

Tablica 3. TOAST klasifikacija podtipova akutnog IMU-a ovisno o mehanizmu nastanka. Prilagođeno prema Adams i sur. (37).

podtip MU-a	uzrok
1	ateroskleroza velikih arterija
2	kardioembolija
3	bolest malih krvnih žila
4	drugi (dokazani) uzroci
5	kriptogeni moždani udar / moždani udar nejasne etiologije
	otkrivena dva ili više uzroka
	dijagnostička obrada nije dovela do uzroka
	dijagnostička obrada nepotpuna

Prema TOAST klasifikaciji KMU definiran je kao moždani infarkt čiji se nastanak ne može pripisati nekoj određenoj kardioemboliji, aterosklerozi velikih krvnih žila, bolesti malih krvnih žila niti bilo kojem drugom poznatom uzroku, usprkos učinjenoj temeljitoj dijagnostičkoj obradi. O KMU-a se radi i onda kada postoje dva ili više mogućih uzroka MU-a pa nije moguće sa sigurnošću ustvrditi koji je od njih stvarni uzrok, primjerice kod pacijenata kod kojih je istovremeno dokazano postojanje FA-a i značajne karotidne stenoze. Naposljetku, kriptogenim moždanim udarom proglasit će se i oni slučajevi kod kojih je dijagnostička obrada nepotpuna ili uopće nije učinjena.

S ciljem boljeg razumijevanja etiopatogeneze IMU-a, Hart i sur. 2014. godine predstavili su novi klinički entitet pod nazivom embolički moždani udar nepoznata izvora (engl. *embolic stroke of undetermined source*, ESUS). ESUS je precizniji pojam, koji obuhvaća podskup KMU-a čiji je mehanizam nastanka embolija, ali izvor embolusa nije poznat. Koncept ESUS-a podrazumijeva da je učinjena potpuna standardna dijagnostička obrada što nije nužno slučaj kada se koristi termin KMU (1).

3.4.1. Otkrivanje uzroka ishemijskog moždanog udara

Pacijenti koji su već jednom doživjeli IMU pod povećanim su rizikom od recidiva te bolesti, zbog čega su im potrebne odgovarajuće mjere sekundarne prevencije. Budući da specifični uzroci MU-a zahtijevaju specifične preventivne intervencije, za odabir adekvatne terapijske i preventivne strategije ključno je otkriti koji je mehanizam uzrokovao MU (3).

Dijagnostička obrada IMU-a s ciljem otkrivanja njegovog uzroka počinje s anamnezom i fizikalnim pregledom pacijenta te se za svakog pacijenta ordiniraju rutinske laboratorijske pretrage koje obuhvaćaju kompletnu krvnu sliku, sedimentaciju eritrocita, glukozu u krvi, ureju, serumske elektrolite, koagulogram, lipidogram, srčane enzime i analizu urina. Ponekad se samo na temelju tih laboratorijskih pretraga može izolirati potencijalni uzrok MU-a, primjerice hiperkolesterolemija, policitemija ili infarkt miokarda. Nakon toga slijede neuroradiološke pretrage, tj. CT ili MR mozga, koje pokazuju koji je dio moždane cirkulacije zahvaćen i na koji način, što može biti dovoljno da se postavi sumnja na određeni mehanizam nastanka MU-a, primjerice kardioemboliju ili karotidnu stenozu. Sljedeći korak u otkrivanju uzroka IMU-a analiza je stijenke krvnih žila glave i vrata pomoću CT ili MR angiografije, te pomoću ekstrakranijalnog i transkranijalnog ultrazvuka. Ova skupina pretraga važna je prvenstveno za otkrivanje aterosklerotičnih plakova, ali i drugih važnih potencijalnih uzroka MU-a kao što su disekcije ili vaskulitisi. Kardiološke pretrage, koje obuhvaćaju standardni 12-kanalni EKG, 24-satni EKG i transezofagealnu ehokardiografiju također su sastavni dio ovog dijagnostičkog algoritma. Cilj kardioloških pretraga je isključiti, odnosno dokazati potencijalne kardioembolijske uzroke MU-a, kao što su FA-a, srčano popuštanje, perzistentni foramen ovale (PFO), infarkt miokarda, intrakardijalni tromb, miksom srca, protetička valvula i sl. (1,38).

Tek kada se neuroradiološkim pretragama isključilo postojanje lakunarnih infarkta, neurosonološkim pretragama isključilo postojanje ateroskleroze, tj. stenoze velikih arterija te kardiološkom obradom isključilo postojanje kardioembolijskih uzroka MU-a ispunjeni su uvjeti da se postavi dijagnoza ESUS-a (38).

3.4.2. Dijagnostička obrada emboličkog moždanog udara nepoznata izvora

ESUS je vrlo precizan klinički entitet za čije je dokazivanje potrebna opširna dijagnostička obrada koja za cilj ima sistematično isključiti veliki broj mehanizama koji tipično uzrokuju IMU. Nakon što se neki MU proglasi ESUS-om potrebno je formirati novu dijagnostičku strategiju, reevaluirati sve do tada poznate činjenice i stvoriti novi popis potencijalnih mehanizama, odnosno diferencijalnih dijagnoza, koji bi objasnili zašto je došlo do MU-a (36,38).

Budući da godišnja stopa recidiva MU-a kod osoba koje su preživjele ESUS i koje su na antiagregacijskoj terapiji iznosi 4,5% te da je ESUS povezan s većim rizikom od recidiva u usporedbi s moždanim udarima koji nisu embolijske geneze, jasno je zašto je otkrivanje uzroka ESUS-a tako važno (38).

Obrada pacijenata kojima je dijagnosticiran ESUS često uključuje ponovljenu TEE i produljeno elektrokardiografsko praćenje te isključivanje imunoloških i hematoloških poremećaja koji su često praćeni s hiperkoagulabilnosti krvi. Potrebno je također imati na umu da i infekcije, neoplazme i veliki broj različitih genskih poremećaja mogu rezultirati s MU-om (38).

3.4.3. Biomarkeri za kardioembolijski moždani udar

Zlatni standard u otkrivanju izvora emboličkog MU-a još uvijek ne postoji i velikom broju IMU-a se uzrok nikada ne uspije otkriti. Imajući to na umu, istraživači širom svijeta pokušavaju pronaći i izolirati laboratorijske, ehokardiografske, elektrokardiografske i druge parametre, odnosno svojevrsne biomarkere, čija bi primjena u kliničkoj medicini rezultirala lakšim dokazivanjem uzročno-posljedične veze između kardioembolije i MU-a. Danas postoji mnogo potencijalnih parametara, od kojih su neki prikazani u Tablici 4., koji bi se mogli koristiti kao biomarkeri

kardioembolijskog moždanog udara. Ipak, da bi se ti biomarkeri implementirali u standardni algoritam dijagnostičke obrade MU-a potrebno je provesti dodatna istraživanja na tu temu (3).

Tablica 4. Potencijalni biomarkeri koji govore u prilog kardioembolijskom MU-u. Prilagođeno prema Markus i sur. (3).

skupina	potencijalni biomarkeri
cirkulirajući proteini	NT-proBNP, srčani troponini, CK-MB, CRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α , D-dimeri, fibrinski monomerni kompleks
elektrokardiografski parametri	intraatrijski blok, pojačana ektopična supraventrikulska aktivnost
ehokardiografski parametri	dilatacija lijevog atrija

Kratice: NT-proBNP, N-terminalni fragment proBNP-a; CK-MB, kreatin kinaza MB izoenzim; CRP, C-reaktivni protein; IL, interleukin; TNF, čimbenik tumorske nekroze

3.4.4. Važnost produljenog elektrokardiografskog praćenja pacijenata u dokazivanju paroksizmalne fibrilacije atrija kao uzroka emboličkog moždanog udara nepoznata izvora

Nedijagnosticirana PFA-a danas se smatra najvjerojatnijim uzrokom velikog broja embolijskih MU-a kojima se uzrok sa sigurnošću nije uspio ustvrditi. Produljeno elektrokardiografsko praćenje trenutno predstavlja najbolju dijagnostičku metodu za uspješno dijagnosticiranje PFA-a te, posljedično, dokazivanje uzroka MU-a (1,5).

Multicentrično randomizirano kontrolirano istraživanje EMBRACE iz 2014. godine uspoređivalo je stopu detekcije FA-a dobivenu monitorom događaja kojeg su pacijenti nosili kontinuirano 30 dana sa stopom detekcije FA-a dobivenom 24-satnim EKG holterom. U istraživanju je sudjelovalo 572 pacijenta u dobi iznad 55 godina kod kojih FA-a nikada prije nije bila dokazana i koji su doživjeli IMU ili TIA-u kod kojih se uzrok nije uspio dokazati. Rezultati istraživanja pokazuju kako je stopa detekcije FA-a značajno veća u grupi pacijenata kod kojih se koristio monitor događaja u usporedbi s grupom pacijenata kod kojih se koristio 24-satni EKG holter (16.1.% u odnosu na

3.2%, $p < 0.001$). Multicentrično randomizirano kontrolirano istraživanje CRYSTAL AF iz 2014. na sličnom uzorku ispitanika uspoređivalo je stopu detekcije FA-a dobivenu korištenjem ICM-a sa stopom detekcije FA-a dobivenom korištenjem konvencionalnih metoda, kao što su holter EKG monitor ili telemetrija. Rezultati tog istraživanja pokazuju kako je stopa detekcije FA-a značajno veća u grupi pacijenata kod kojih se koristio ICM kroz 6 mjeseci u usporedbi s grupom pacijenata kod kojih su se koristile konvencionalne metode (12.4.% u usporedbi s 2%, $p < 0.001$). Usporedba stopa detekcije nakon 36 mjeseci kontinuiranog praćenja pacijenata pomoću ICM-a još više govori u prilog produljenom elektrokardiografskom praćenju u odnosu na konvencionalne metode (30% u usporedbi s 3%, $p < 0.001$) (5,39,40).

Na temelju ovih istraživanja 2019. godine brojna su kardiološka društva (*American Heart Association, Heart Rhythm Society i American College of Cardiology*) u svojim smjernicama preporučila primjenu ugradbenih srčanih monitora kod pacijenata s ishemijskim MU-om nepoznata izvora kod kojih se FA-a nije uspjela dokazati pomoću drugih metoda (5).

3.5. Procjena težine moždanog udara

Budući da o težini MU-a ovisi prognoza bolesti te odabir optimalne terapijske i rehabilitacijske strategije, kod oboljelih od MU-a nužno je provesti što detaljniju procjenu težine MU-a. Danas se za objektivnu procjenu oštećenja uzrokovanih MU-om najčešće koristi NIHSS skala (engl. *National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS*), koja bodujući niz različitih elemenata daje numerički rezultat na temelju kojega se težina neurološkog deficita opisuje kao minimalna, blaga, srednje teška ili teška. Elementi koji se boduju su stanje svijesti, pupilarni odgovor, očuvanost vidnog polja, paraliza lica, motorika ruku, motorika nogu, prisutnost ataksije, očuvanost osjeta, sposobnost razumijevanja i govora. Ljestvica ukupno sadrži 42 boda, a procjena težine neurološkog deficita ovisno o broju bodova prikazana je u Tablici 5. (5,41).

Tablica 5. Procjena težine neurološkog deficita ovisno o rezultatu NIHSS skale. Prema Mihić i sur. i Kampić i Bonifačić (4,41).

rezultat NIHSS skale	neurološki deficit
0	nema neurološkog deficita
1-4	minimalan neurološki deficit
5-15	umjereno težak neurološki deficit
16-20	težak neurološki deficit
21-42	jako težak neurološki deficit

4. PREVENCIJA MOŽDANOG UDARA KOD OBOLJELIH OD FIBRILACIJE ATRIJA

Prvi korak u planiranju svake preventivne strategije, pa tako i prevencije MU-a kod oboljelih od FA-a, temelji se na učinkovitom prepoznavanju pacijenata koji su pod povećanim rizikom od razvoja bolesti. Korištenje različitih bodovnih sustava, kao što je CHA₂DS₂-VASc bodovni sustav, omogućuje i olakšava sustavnu i objektivnu procjenu rizika. Primjena peroralne antikoagulantne terapije kod osoba koje su pod povećanim rizikom od razvoja bolesti danas predstavlja zlatni standard prevencije MU-a kod oboljelih od FA-a. Liječenje pratećih oboljenja kao što su arterijska hipertenzija, srčano popuštanje, šećerna bolest, KOPB i kronično bubrežno zatajenje također su od velikog značaja prilikom zbrinjavanju ovih bolesnika. Uz to, modifikacija životnog stila i navika, primjerice uvođenje zdravije ishrane i redovita tjelovježba, te preporuka eliminacije rizičnih čimbenika kao što su konzumacija alkohola i pušenje također predstavljaju važne preventivne korake (2–4).

4.1. Procjena rizika od tromboembolijskog incidenta

Budući da je FA prokoagulantno stanje koje 5 puta povećava rizik od MU-a, kod oboljelih je potrebno provoditi objektivnu procjenu rizika od tromboembolijskog incidenta kako bi se primjenila optimalna strategija liječenja i praćenja (5).

Danas se za procjenu rizika za IMU kod oboljelih od FA-a u kliničkoj praksi najčešće koristi CHA₂DS₂-VASc bodovni sustav pomoću kojeg se procjenjuje jednogodišnji rizik za razvoj IMU-a kod oboljelih od FA-a. Čimbenici rizika koje ovaj sustav bodovanja obuhvaća i način na koji se svaki od njih boduje prikazani su u Tablici 6. (4,5).

Rezultat CHA₂DS₂-VASc bodovnog sustava je numerički, s maksimalnom vrijednošću od 9. Jednogodišnji rizik za MU kreće se od 0.2% kod pacijenata čiji rezultat iznosi 1 do 14.4% kod pacijenata čiji rezultat iznosi 9. Važno je napomenuti kako CHA₂DS₂-VASc bodovni sustav ne obuhvaća sve važne čimbenike rizika povezane s razvojem MU, pa tako čimbenici rizika poput kroničnog bubrežnog zatajenja, etilizma ili vremena trajanja FA-a nisu obuhvaćeni ovim sustavom bodovanja. Glavna je svrha ovog sustava bodovanja pomoći kliničarima u prepoznavanju pacijenata kod kojih je potrebno započeti antikoagulantno liječenje s ciljem prevencije MU-a (5).

Prema važećim smjernicama antikoagulantno liječenje preporučeno je kod muškaraca čiji rezultat CHA₂DS₂-VASc bodovnog sustava iznosi 2 ili više i žena čiji rezultat iznosi 3 ili više. Kod muškaraca s jednim bodom i žena s dva boda potrebno je razmotriti uvođenje antikoagulantnog liječenja (42).

Tablica 6. CHA₂DS₂-VASc sustav bodovanja. Prilagođeno prema Migdady i sur. (5).

CHA₂DS₂-VASc score	čimbenik rizika	bodovanje
C	kongestivno zatajenje srca	+1
H	hipertenzija	+1
A₂	dob ≥ 75	+2
D	diabetes mellitus	+1
S₂	prethodni MU ili drugi tromboembolijski incident	+2
V	vaskularna bolest (prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest i sl.)	+1
A	dob 65-74	+1
Sc	ženski spol	+1

4.2. Primarna prevencija

Primarna prevencija MU-a kod oboljelih od FA-a obuhvaća opće intervencije koje pogoduju smanjenju rizika od svih oblika MU-a i koje se mogu implementirati na razini pojedinca ili na razini cijele populacije. Intervencije na razini pojedinca ciljaju osobe koje su pod povećanim rizikom od razvoja bolesti i primarno se temelje na promjeni životnog stila i navika. Čimbenici rizika koji se na ovaj način pokušavaju umanjiti su hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, etilizam, pušenje, nezdrava ishrana, smanjena tjelesna aktivnost i sl. Dodatno, budući da FA predstavlja važan rizični čimbenik za razvoj MU-a, kod oboljelih koji su pod povišenim rizikom od razvoja tromboembolijskog incidenta u sklopu primarne prevencije preporuča se i primjena antikoagulantnog liječenja. Preventivne intervencije usmjerene na opću populaciju

obuvažaju javnozdravstvene mjere kao što su smanjenje zagađenja zraka, smanjenje zagađenja bukom, promoviranje zdrave ishrane, bolju edukaciju i sl. (2).

4.3. Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija moždanog udara za cilj ima prevenciju recidiva bolesti kod osoba koje su već preboljele MU ili TIA-u. Kumulativni rizik od ponavljanja IMU-a ili TIA-e iznosi oko 20% u prvih 90 dana, nakon čega se smanjuje na oko 5% godišnje. Mjere sekundarne prevencije mogu se podijeliti na opće, koje pogoduju smanjenju rizika od svih cerebrovaskularnih incidenata, i na specifične, koje se primjenjuju ovisno o specifičnoj etiologiji bolesti. Opće mjere obično obuhvaćaju liječenje hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije i promoviranje zdravih životnih navika, kao što su zdrava ishrana ili prestanak pušenja. Specifična mjera sekundarne prevencije kod oboljelih od FA-a primjena je antikoagulantne terapije, o čemu će više riječi biti u sljedećem poglavlju (1,2,5).

4.4. Antikoagulantno liječenje

Peroralna antikoagulantna terapija, koja primarno obuhvaća antagoniste vitamina K i direktne oralne antikoagulantne lijekove (DOAC) danas predstavlja zlatni standard u prevenciji MU-a kod osoba oboljelih od FA-a (5).

Antagonisti vitamina K, čiji je glavni predstavnik varfarin, postižu svoj antikoagulantni učinak ometanjem redukcije vitamina K u svoj aktivni oblik, što za posljedicu ima prekid γ -karboksilacije koagulacijskih faktora II, VII, IX, X i proteina C i S zbog čega oni postaju defektni. Farmakokinetičke studije dokazale su da varfarin ima dug poluvijek života u plazmi, u trajanju od jednog do tri dana, te da mu je za postizanje adekvatnog terapijskog učinka potrebno nekoliko dana. Metabolizam varfarina odvija se u jetri i pod utjecajem je mnogih čimbenika kao što su prehrana, lijekovi i genetska predispozicija. Dodatno, varfarin ima uzak terapijski prozor, zbog čega ga je potrebno redovito i učestalo laboratorijski pratiti. Praćenje antikoagulacijske aktivnosti varfarina provodi se mjerenjem INR-a, čija ciljna vrijednost kod većine pacijenata iznosi od 2 do 3. Iznimka su pacijenti koji imaju mehaničke zalistke i kod njih je potrebno održavati

INR u granicama od 2,5 do 3,5. Najvažnija je nuspojava varfarina krvarenje koje se liječi prekidom varfarinske terapije i primjenom vitamina K ili svježe smrznute plazme (4,5,43).

DOAC-i koji se trenutno koriste za prevenciju MU-a kod oboljelih od FA-a su direktni inhibitori koagulacijskog faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban i edoksaban) te direktni inhibitori trombina (dabigatran). Ovi lijekovi u usporedbi s varfarinom imaju brži početak djelovanja i kraći poluvijek života u plazmi, zbog čega se za održavanje adekvatne terapijske doze neki od njih moraju uzimati dva puta dnevno (doziranje pojedinih lijekova prikazano je u Tablici 7.). Također, ova skupina lijekova ne zahtjeva opsežno laboratorijsko praćenje, što predstavlja prednost u odnosu na terapiju varfarinom. Najvažnije su nuspojave ovih lijekova krvarenje i alergijske reakcije. Krvarenje uzrokovano ovim lijekovima suzbija se primjenom humanog protrombinskog kompleksa, ukoliko se radi o direktnim inhibitorima faktora Xa, ili idracizumaba, ukoliko se radi o dabigatranu (4,5,43).

Tablica 7. Doziranje DOAC-a za prevenciju tromboembolijskih incidenata kod oboljelih od FA-a. Prilagođeno prema Migdady i sur. i Mihić i sur. (4,5).

DOAC	puna doza	prilagodba doze
apiksaban	2 x 5 mg	2 x 2,5 mg kod: dob > 80 godina TT < 80 kg sCr < 130 µmol/L
rivaroksaban	1 x 20 mg	1 x 15 mg kod: CrCl < 50 mL/min
edoksaban	1 x 60 mg	1 x 30 mg kod: CrCl < 50 mL/min
dabigatran	2 x 150 mg	2 x 75 mg kod: CrCl 30 – 50 mL/min

Kratice: TT, tjelesna težina; sCR, serumski kreatinin; CrCl, klirens kreatinina

Danas se prilikom odabira antikoagulantne terapije prednost daje DOAC-ima, primarno zbog toga što su podložni manjem broju metaboličkih interakcija s hranom i lijekovima u odnosu na varfarin te zato što ne zahtijevaju opsežno laboratorijsko praćenje. Mehanička srčana valvula i umjereno teška ili teška mitralna stenoza predstavljaju stanja kod kojih se antikoagulantno liječenje provodi isključivo s varfarinom. Niskomolekularni heparin predstavlja lijek izbora kod bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti (4,5,43).

4.4.1. Procjena rizika od krvarenja

Budući da antikoagulantno liječenje pogoduje nastanku krvarenja, prije uvođenja antikoagulantne terapije potrebno je procijeniti rizik od krvarenja.

Danas se za procjenu rizika od nastanka većeg krvarenja, kao što je intrakranijsko krvarenje, smanjenje hemoglobina za više od 20 g/L ili potreba za transfuzijom kao posljedica krvarenja u kliničkoj praksi najčešće koristi HAS-BLED sustav bodovanja, pomoću kojeg se procjenjuje jednogodišnji rizik od nastanka većeg krvarenja kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Čimbenici rizika koje ovaj bodovni sustav obuhvaća i način na koji se svaki od njih boduje, prikazani su u Tablici 8. (1,4,5).

Tablica 8. HAS-BLED sustav bodovanja. Prilagođeno prema Brinar i sur. (1).

HAS-BLED score	čimbenik rizika	bodovanje
H	hipertenzija	+1
A	poremećena jetrena ili bubrežna funkcija (svako po 1 bod)	+1 ili 2
S	prethodni MU	+1
B	krvarenje (krvarenje u anamnezi i/ili predispozicija za krvarenje)	+1
L	Labilne vrijednosti INR	+1
E	starija životna dob	+1
D	Prokoagulantni lijekovi ili alkohol (svako po 1 bod)	+1 ili 2

Rezultat HAS-BLED bodovnog sustava je numerički, s maksimalnom vrijednošću od 9. Za bolesnike čiji HAS-BLED rezultat iznosi 0 bodova smatra se da imaju mali rizik od pojave krvarenja. Ukoliko HAS-BLED rezultat iznosi 1-2 boda radi se o bolesnicima s umjerenim rizikom od krvarenja, dok rezultat od 3 ili više boda upućuje na visoki rizik od pojave krvarenja. Važno je napomenuti da se HAS-BLED sustav bodovanja sam po sebi ne koristi za donošenje odluke o ukidanju antikoagulantnog liječenja te da se on primarno koristi za bolje prepoznavanje bolesnika koji su pod povećanim rizikom od krvarenja i kod kojih je potrebno provoditi češće kontrole (1,4).

4.4.2. Antikoagulantno liječenje specifičnih skupina pacijenata

Budući da primjena antikoagulantnog liječenja nosi svojevrzne rizike, od čega je najvažniji rizik od velikog krvarenja, potrebno je prepoznati one skupine pacijenata kod kojih se modificiranjem terapije može postići smanjenje rizika od specifičnih komplikacija i neželjenih ishoda.

4.4.2.1. Pacijenti s akutnim ishemijskim moždanim udarom

Kod pacijenata koji su doživjeli IMU planiranje antikoagulantnog liječenja može biti izazovno. S jedne strane, izostavljanje antikoagulantne terapije može rezultirati s ponovljenim MU-om, dok s druge strane primjena antikoagulantne terapije kod takvih pacijenata može uzrokovati hemoragizaciju moždanog infarkta. Čimbenici koji upućuju na povećani rizik od hemoragizacije infarkta su prethodno intrakranijsko krvarenje, trombocitopenija, moždani infarkt koji zahvaća veliko područje te mehanička tromboembolija. Prema važećim ESC smjernicama uvođenje peroralne antikoagulantne terapije preporuča se 1 dan nakon TIA-a, 3 dana nakon MU-a kod kojega je rezultat NIHSS skale manji od 8, 6 dana nakon MU-a kod kojega je rezultat NIHSS skale iznosi 8 – 15, te 12 dana nakon MU-a kod kojega je rezultat NIHSS skale veći od 15 (4,5,44,45).

4.4.2.2. Pacijenti s hemoragijskim moždanim udarom

Kod pacijenata koji su doživjeli HMU odluka o primjeni antikoagulantnog liječenja donosi se na temelju detaljne procjene svih dostupnih podataka koji na bilo koji način mogu pomoći u odabiru optimalnog terapijskog režima. Podatci koji govore protiv uvođenja antikoagulantnog liječenja su starija životna dob, neregulirana hipertenzija, teško intrakranijsko krvarenje, etilizam i intrakranijsko krvarenje koje se dogodilo uz odgovarajuću dozu DOAC-a. Podatci koji podržavaju uvođenje antikoagulantnog liječenja su mlađa životna dob, dobro regulirana hipertenzija, krvarenje koje se dogodilo tijekom liječenja varfarinom i krvarenje uzrokovano traumom. Alternativni pristup u liječenju ovih pacijenata predstavlja zatvaranje i ekscizija aurikule lijevog atrija (4,5,46).

4.4.2.3. Pacijenti s kroničnim bubrežnim zatajenjem

Pacijenti s kroničnim bubrežnim zatajenjem i FA-a imaju povećan rizik od tromboembolijskog incidenta u odnosu na pacijente koji boluju samo od FA-a. Čimbenici koji pospješuju trombogenezu u kroničnom bubrežnom zatajenju su postojanje endotelne ozljede, upala te porast količine koagulacijskih faktora i von Willebrandovog faktora. Pacijenti u terminalnoj fazi bubrežne bolesti istovremeno su pod povećanim rizikom od krvarenja, primarno zbog narušene funkcije trombocita. Prema važećim smjernicama u liječenju pacijenata s FA-a i terminalnom fazom bubrežne bolesti preporuča se primjena varfarina ili eventualno apiksabana, dok se kod ostalih stupnjeva kroničnog bubrežnog zatajenja mogu koristiti svi DOAC-i. Prilagodba doze DOAC-a ovisno o razini serumskog kreatinina i klirensa kreatinina prikazana je u Tablici 7. (5,42).

4.4.2.4. Pacijenti s akutnim koronarnim sindromom i pacijenti s implantiranim stentom nakon perkutane koronarne intervencije

FA komplicirana akutnim koronarnim sindromom (AKS) i posljedičnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) predstavlja čest klinički scenarij koji obično zahtjeva istodobnu primjenu antikoagulantnih i antiagregacijskih lijekova s ciljem prevencije

tromboembolijskog incidenta, recidiva AKS-a i tromboze stenta. Antiagregacijski lijekovi se kod ovih pacijenata obično primjenjuju u sklopu dvojne antiagregacijske terapije (eng. *dual antiplatelet therapy*, DAPT), koja tipično obuhvaća acetilsalicilnu kiselinu (ASK) i inhibitor P2Y₁₂, najčešće klopido­grel. Termin trojna terapija u ovom kontekstu obuhvaća kombiniranu primjenu jednog antikoagulantnog lijeka i dvojne antiagregacijske terapije, dok dvojna terapija podrazumijeva primjenu jednog antiagregacijskog i jednog antikoagulantnog lijeka (5,47).

Dokazano je da trojna terapija, premda uspješna u prevenciji trombotičkih incidenata, značajno povećava rizik od velikog krvarenja i sve je više dokaza da je dvojna terapija bolji odabir za liječenje ovih bolesnika jer značajno smanjuje rizik od krvarenja bez značajnog porasta rizika od tromboze. Prilikom odabira antikoagulantne terapije prednost se trenutno daje DOAC-ima (5,19,48,49).

AKS trenutno se zbrinjava na način da se kod pacijenata koji su pod niskim rizikom od krvarenja kroz prvih 6 mjeseci primjenjuje trojna terapija, nakon čega slijedi dvojna terapija kroz narednih 6 mjeseci, te se nakon toga doživotno preporučuje monoterapija oralnim antikoagulansom. Kod pacijenata koji su pod visokim rizikom od krvarenja trojna terapija provodi se tijekom prvog mjeseca od AKS-a, nakon čega slijedi dvojna terapija do kraja prve godine i nakon toga doživotna monoterapija oralnim antikoagulansom (4,50).

Kod pacijenata nakon provedene PCI-je koji su pod niskim rizikom od krvarenja trojna terapija se provodi tijekom prvog mjeseca, nakon čega slijedi dvojna terapija do kraja prve godine i nakon toga doživotna monoterapija oralnim antikoagulansom. Kod pacijenata koji su pod visokim rizikom od krvarenja trojna terapija provodi se tijekom prvog mjeseca, nakon čega slijedi dvojna terapija kroz sljedećih 6 mjeseci i nakon toga doživotna monoterapija oralnim antikoagulansom (4,50).

4.4.2.5. Antikoagulatno liječenje prilikom kardioverzije

Ukoliko u lijevom srčanom atriju prilikom provođenja kardioverzije postoji tromb, moguće je da dođe do njegove fragmentacije i nastanka cirkulirajućeg embolusa, te posljedično, nastanka MU-a ili nekog drugog tromboembolijskog incidenta. Zbog toga je prije provođenja kardioverzije potrebno ili sa sigurnošću ustvrditi kako takav tromb

ne postoji ili provesti adekvatno antikoagulantno liječenje. Kod pacijenata kod kojih se trajanje FA-a ne može sa sigurnošću ustvrditi, ili se zna da ono prelazi 48 sati potrebno je provesti antikoagulantno liječenje u trajanju od 3 tjedna prije i 4 tjedna nakon kardioverzije. Prema trenutnim smjernicama, antikoagulantno liječenje se može provesti s varfarinom ili DOAC-ima. Ukoliko se kardioverzija mora učiniti prije dovršenog trojtjednog antikoagulantnog liječenja, moguće je pomoću transezofagealne ehokardiografije ispitati postojanje srčanog tromba. Dokazani srčani tromb predstavlja kontraindikaciju za provođenje kardioverzije. Ukoliko je potrebno provesti hitnu kardioverziju, primjerice kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, antikoagulantno liječenje potrebno je započeti čim prije i nastaviti ga kroz minimalno 4 tjedna. Kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom od razvoja MU-a antikoagulantno liječenje potrebno je provoditi doživotno (4,5).

4.4.2.6. Pacijenti koji se pripremaju za elektivni kirurški zahvat

Kako bi se preveniralo krvarenje prilikom izvođenja kirurškog zahvata, potrebno je u sklopu preoperativne pripreme pacijenta provesti adekvatnu modifikaciju antikoagulantne terapije. Modifikacija antikoagulantne terapije ovisi o vrsti kirurškog zahvata, koagulacijskim laboratorijskim pretragama i procijenjenom riziku od krvarenja. Preporučeno vrijeme prekida uzimanja antikoagulantne terapije za varfarin tipično iznosi 3 do 5 dana prije operacije, a za DOAC-e od 1 do 4 dana prije operacije. Kod pacijenata koji su pod povišenim rizikom od tromboembolijskog incidenta preporuča se provesti premošćujuću terapiju (engl. *bridging therapy*), najčešće niskomolekularnim ili nefrakcioniranim heparinom (51,52).

4.5. Zatvaranje aurikule lijevog atrija

Aurikula lijevog atrija (engl. *left atrial appendage*, LAA) tubularna je struktura koja polazi iz zida lijevog atrija i smatra se mjestom nastanka najvećeg broja tromboembolusa kod pacijenata koji boluju od FA-a. Peroralna antikoagulantna terapija danas predstavlja zlatni standard u prevenciji ovakvih tromboembolijskih incidenata, ali je u manjeg broja pacijenata ona kontraindicirana, primjerice kod

pacijenata s HMU-om ili krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta koje se ne uspijeva zaustaviti. Ekscizija ili zatvaranje LAA-a predstavljaju alternativne terapijske modalitete kod takvih pacijenata (5).

Danas se najčešće primjenjuje perkutana okluzija LAA-a, kod koje se aurikula pomoću posebnog uređaja, tzv. okludera, zatvori i isključi iz cirkulacije. Procedura se provodi u lokalnoj anesteziji uz analgosedaciju i fluoroskopski nadzor, a okluder se tipično kroz femoralnu arteriju uvede u desni atrij. Po ulasku u desni atrij posebnom se uvodnicom probije interatrijski septum i okluder se uvede u ušće aurikule. Okluder se nakon toga raširi, zatvori ulaz u LAA i s vremenom endotelizira te na taj način spriječi fragmentaciju i embolizaciju tromba iz aurikule u sistemska cirkulaciju. Dodatno, LAA se na taj način isključi iz cirkulacije čime se onemogućuje daljnje stvaranje trombova. Nakon ugradnje okludera potrebno je još neko vrijeme provoditi antikoagulantnu i antiagregacijsku terapiju. Obično se kroz prva dva mjeseca od učinjene perkutane okluzije LAA-a provodi liječenje s varfarinom i ASK, nakon čega se prelazi na dvojni antiagregacijsku terapiju u trajanju od 6 mjeseci. Nakon toga se preporuča trajna monoterapija s ASK. Ipak, postoje i pacijenti kod kojih je i takva, kratkotrajna primjena antikoagulantnog liječenja kontraindicirana, te se kod tih pacijenata umjesto inicijalne kombinacije antikoagulantnog i antiagregacijskog lijeka može provoditi liječenje dvojnog antiagregacijskom terapijom u trajanju od 6 mjeseci, nakon čega se preporuča trajna terapija s ASK (5,53).

Kirurško zatvaranje LAA-a može se provesti šivanjem, podvezivanjem ili primjenom epikardijalnih klipovi. Ovaj modalitet liječenja obično se odabire u slučajevima kada su pacijenti koji boluju od FA-a zbog neke druge indikacije podvrgnuti kardiokirurškoj operaciji, dok se u ostalim slučajevima prednost daje perkutanom pristupu (5).

4.6. Probir

Budući da je danas nedijagnosticirana FA prepoznata kao jasan rizični čimbenik za razvoj MU-a te da se radi o progresivnoj bolesti koju je potrebno pravovremeno liječiti, postavlja se pitanje o učinkovitosti provođenja probira na FA-a u asimptomatskih osoba (5).

Radna skupina za preventivne djelatnosti Sjedinjenih Američkih Država (engl. *United States Preventative Services Task Force, USPSTF*) je 2018., nakon analize do tada dostupnih istraživanja sustavnih probira FA-a u asimptomatskih osoba izdala priopćenje u kojem je zaključeno kako u tom trenu nema dovoljno dokaza koji bi nedvosmisleno govorili u prilog provođenju takvog probira. Većina analiziranih istraživanja dokazala je kako je kod provođenja probira povećana stopa detekcije FA-a, ali se nije uspjelo sa sigurnošću ustvrditi da takvi probiri rezultiraju boljim kliničkim ishodima. Kao najvažnije prednosti probira na FA-a u asimptomatskih osoba navedeni su rano otkrivanje bolesti i prepoznavanje osoba koje su pod povećanim rizikom od MU-a. Najčešći nedostaci koji se povezuju s provođenjem sustavnog probira na FA-a u asimptomatskih osoba su pitanje ekonomske isplativosti, povećana razina tjeskobe kod osoba kod kojih se probir provodi, lažno pozitivni rezultati te provođenje pretjeranog dijagnosticiranja (engl. *overdiagnosis*) koje rezultira pretjeranim antikoagulantnim liječenjem (engl. *overtreatment*) niskorizičnih FA-a i posljedičnim povećanim rizikom od velikog krvarenja. Radna skupina je u svojem sljedećem priopćenju 2021., nakon analize dodatnih istraživanja ponovno došla do istog zaključka (54,55).

Zaključno, kako bi se sa sigurnošću istražilo pitanje učinkovitosti provođenja probira na FA-a potrebno je provesti brojna dodatna istraživanja na tu temu.

5. ZAKLJUČAK

Paroksizmalna fibrilacija atriya prokoagulantno je stanje koje 5 puta povećava rizik od moždanog udara. Postavljanje dijagnoze paroksizmalne fibrilacije atriya ponekad može biti jako izazovno, što je važno imati na umu prilikom dijagnostičke obrade kriptogenog moždanog udara ili nekog drugog tromboembolijskog incidenta nejasnog uzroka. Epizodična, isprekidana i nasumična pojavnost fibrilacije atriya razlozi su zašto se kod pojedinih pacijenata ova aritmija teško dijagnosticira.

Danas su dostupne brojne metode produljenog elektrokardiografskog praćenja koje uvelike olakšavaju postavljanje dijagnoze paroksizmalne fibrilacije atriya. Kod pacijenata čija klinička slika i povijest bolesti ukazuju na postojanje fibrilacije atriya, a metode kao što su standardna 12-kanalna elektrokardiografija ili primjena 24 ili 48-satnog holter EKG monitora nisu potvrdile tu dijagnozu, uputno je primijeniti neku od metoda produljenog elektrokardiografskog praćenja. Dokazana fibrilacija atriya preduvjet je za odabir adekvatne terapijske i preventivne strategije.

Prepoznavanje pacijenata koji su pod povećanim rizikom od moždanog udara također predstavlja važan korak u prevenciji te bolesti. Danas se u tu svrhu najčešće koristi CHA₂DS₂-VASc bodovni sustav, na temelju kojeg se sustavno i objektivno mogu izolirati pojedinci kod kojih je potrebno provoditi tromboprolifaktičke intervencije.

Peroralna antikoagulantna terapija danas predstavlja zlatni standard liječenja i osnovu primarne i sekundarne prevencije moždanog udara kod osoba oboljelih od fibrilacije atriya.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru i nastavniku, prof. dr. sc. Branku Malojčiću na pruženoj prilici i pomoći prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se majci i ocu na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog školovanja.

Zahvaljujem se bratu koji mi svojim humorom uvijek uspije uljepšati dan.

Zahvaljujem se svojoj djevojci Erni, koja je uvijek tu za mene.

Zahvaljujem se svom prijatelju Stjepanu na bezuvjetnom prijateljstvu.

Zahvaljujem se svim svojim nastavnicima na trudu i vremenu koje su uložili u moje obrazovanje.

7. LITERATURA

1. Brinar V, i sur. NEUROLOGIJA ZA MEDICINARE. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, i ostali. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J.* prosinac 2018.;3(4):309–36.
3. Markus A, Valerie S, Mira K. Promising Biomarker Candidates for Cardioembolic Stroke Etiology. A Brief Narrative Review and Current Opinion. *Front Neurol.* 25. veljača 2021.;12:624930.
4. Mihić D, Mirat J, Včev A. INTERNA MEDICINA – udžbenik za studente medicine. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2020.
5. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol.* kolovoz 2021.;41(04):348–64.
6. Bergovec M. Praktična elektrokardiografija. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2011.
7. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2016. 1145 str. (Student consult).
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i ostali. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 01. veljača 2021.;42(5):373–498.
9. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, i ostali. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 02. prosinac 2014.;130(23):2071–104.
10. Simu G, Rosu R, Cismaru G, Puiu M, Gusetu G, Minciuna I, i ostali. Atrial high-rate episodes: a comprehensive review. *Cardiovasc J Afr.* 23. travanj 2021.;32(2):102–7.
11. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. *J Am Coll Cardiol.* siječanj 2004.;43(1):47–52.
12. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, i ostali. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* lipanj 2017.;14(6):801–7.

13. Wolf PA. Atrial Fibrillation: A Major Contributor to Stroke in the Elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 01. rujan 1987.;147(9):1561.
14. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* veljača 2021.;16(2):217–21.
15. Lip GY, Hee FL. Paroxysmal atrial fibrillation. *QJM Mon J Assoc Physicians.* prosinac 2001.;94(12):665–78.
16. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, i ostali. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol.* 18. lipanj 2003.;41(12):2185–92.
17. Frost L. Lone atrial fibrillation: good, bad, or ugly? *Circulation.* 19. lipanj 2007.;115(24):3040–1.
18. Coumel P. Autonomic Influences in Atrial Tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* listopad 1996.;7(10):999–1007.
19. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, Stein PK, i ostali. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med.* 03. prosinac 2013.;159(11):721–8.
20. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, i ostali. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* srpanj 2014.;16(7):965–72.
21. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* svibanj 2009.;30(9):1038–45.
22. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, i ostali. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm.* studeni 2012.;9(11):1761–8.
23. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, i ostali. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm.* srpanj 2017.;14(7):e55–96.
24. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, i ostali. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation.* 24. kolovoz 1999.;100(8):886–93.
25. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, Topol S, Sheard J, Encinas J, i ostali. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med.* siječanj 2014.;127(1):95.e11-17.

26. Turakhia MP, Hoang DD, Zimetbaum P, Miller JD, Froelicher VF, Kumar UN, i ostali. Diagnostic utility of a novel leadless arrhythmia monitoring device. *Am J Cardiol.* 15. kolovoz 2013.;112(4):520–4.
27. Derkac WM, Finkelmeier JR, Horgan DJ, Hutchinson MD. Diagnostic yield of asymptomatic arrhythmias detected by mobile cardiac outpatient telemetry and autotrigger looping event cardiac monitors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* prosinac 2017.;28(12):1475–8.
28. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, i ostali. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci.* 15. siječanj 2013.;324(1–2):57–61.
29. Giada F, Gulizia M, Francese M, Croci F, Santangelo L, Santomauro M, i ostali. Recurrent unexplained palpitations (RUP) study comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol.* 15. svibanj 2007.;49(19):1951–6.
30. Dominik B, Mitkowski P, Zorawski W, Kowalik I, Ciesielski A. Diagnosis of atrial fibrillation in heart failure patients with implantable cardioverter defibrillator or cardiac resynchronisation therapy. *Arch Med Sci AMS.* 2021.;17(6):1583–9.
31. Ip JE. Wearable Devices for Cardiac Rhythm Diagnosis and Management. *JAMA.* 29. siječanj 2019.;321(4):337–8.
32. Zungsontiporn N, Link MS. Newer technologies for detection of atrial fibrillation. *BMJ.* 17. listopad 2018.;363:k3946.
33. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, i ostali. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 14. studeni 2019.;381(20):1909–17.
34. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, i ostali. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke.* srpanj 2013.;44(7):2064–89.
35. Sachdeva G, Saeed A, Jani V, Razak A. Radiological Portrait of Embolic Strokes. *Cardiol Clin.* svibanj 2016.;34(2):269–78.
36. Saver JL. Cryptogenic Stroke. Solomon CG, urednik. *N Engl J Med.* 26. svibanj 2016.;374(21):2065–74.
37. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, i ostali. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* siječanj 1993.;24(1):35–41.
38. Tsai LK, Lee IH, Chen YL, Chao TF, Chen YW, Po HL, i ostali. Diagnosis and Treatment for embolic stroke of undetermined source: Consensus statement from the Taiwan stroke society and Taiwan society of cardiology. *J Formos Med Assoc.* siječanj 2021.;120(1):93–106.

39. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, i ostali. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 26. lipanj 2014.;370(26):2478–86.
40. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, i ostali. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 26. lipanj 2014.;370(26):2467–77.
41. Kampać K, Bonifačić D. Važnost ljestvica za zbrinjavanje moždanog udara. *Med Flum*. 01. prosinac 2018.;54(4):366–72.
42. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, i ostali. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation [Internet]*. 09. srpanj 2019. [citirano 10. svibanj 2024.];140(2). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
43. Whalen K, Lerchenfeldt S, Giordano CR, urednici. Lippincott® illustrated reviews: Pharmacology. Eighth edition. Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires: Wolters Kluwer Health; 2023. 746 str. (Lippincott illustrated reviews).
44. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, i ostali. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 21. travanj 2018.;39(16):1330–93.
45. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, i ostali. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke [Internet]*. ožujak 2018. [citirano 11. svibanj 2024.];49(3). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000158>
46. Li Y guang, Lip GYH. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. srpanj 2018.;20(7):32.
47. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, i ostali. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. rujan 2016.;68(10):1082–115.
48. Lopes RD, Vora AN, Liaw D, Granger CB, Darius H, Goodman SG, i ostali. An open-Label, 2 × 2 factorial, randomized controlled trial to evaluate the safety of apixaban vs. vitamin K antagonist and aspirin vs. placebo in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention: Rationale and design of the AUGUSTUS trial. *Am Heart J*. lipanj 2018.;200:17–23.

49. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, i ostali. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet*. listopad 2019.;394(10206):1335–43.
50. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, i ostali. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 02. siječanj 2024. [citirano 12. svibanj 2024.];149(1). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001193>
51. Wagner J, Lock JF, Kastner C, Klein I, Krajinovic K, Löb S, i ostali. Perioperative management of anticoagulant therapy. *Innov Surg Sci*. 18. prosinac 2019.;4(4):144–51.
52. Shah S, Nayfeh T, Hasan B, Urtecho M, Firwana M, Saadi S, i ostali. Perioperative Management of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants. *Chest*. svibanj 2023.;163(5):1245–57.
53. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, i ostali. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. kolovoz 2009.;374(9689):534–42.
54. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, i ostali. Screening for Atrial Fibrillation: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 25. siječanj 2022.;327(4):360.
55. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, i ostali. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 07. kolovoz 2018.;320(5):478.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 08. ožujka 2000. godine u Zadru. Od 2006. do 2014. godine pohađao sam Osnovnu školu Sv. Filip i Jakov. Po završetku osnovnoškolskog obrazovanja upisao sam Gimnaziju Vladimira Nazora u Zadru.

2018. godine upisao sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija bio sam aktivni član Studentske sekcije za dobrovoljno darivanje krvi i transfuzijsku medicinu i Studentske sekcije za hipertenziju. Godine 2019. dobitnik sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2018./2019.

Trenutno sam na završnoj godini studija te se nadam uspješnoj i sretnoj liječničkoj karijeri.