Odgoda elektivne elektrokonverzije u bolesnika perzistentnom fibrilacijom/undulacijom atrija:svojstva bolesnika i mogući uzorci

Dubravčić, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:682032

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mia Dubravčić

Odgoda elektivne elektrokonverzije u bolesnika s perzistentnom fibrilacijom/undulacijom atrija: svojstva bolesnika i mogući uzroci

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Vladimira Trkulje i prof.dr.sc. Davora Puljevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

BIS – bolnički informacijski sustav

CI – granica pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CVI – cerebrovaskularni inzult

EK – elektrokonverzija

EKG – elektrokardiogram

ESC – *European Society of Cardiology*

FA – fibrilacija atrija

IBIS – integralni bolnički informacijski sustav

ICD – *International Classification of Diseases*

INR – internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*)

KBC – Klinički bolnički centar

LA – lijevi atrij

NOAK – novi oralni antikoagulansi

OB – Opća bolnica

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

TEE – transezofagealni ultrazvuk

TTE – transtorakalni ultrazvuk

UA – undulacija atrija

VKA – klasični oralni antikoagulansi, antagonisti vitamina K

SADRŽAJ

POPIS KORIŠTENIH KRATICA.....
1. SAŽETAK.....
2. SUMMARY .....
3. UVOD 1
4. HIPOTEZA 2
5. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA 2
6. ISPITANICI I METODE 2
6.1. Oblikovanje i etički aspekt istraživanja 2
6.2. Pretraživanje baze podataka 3
6.3. Ekstrakcija podataka 3
6.4. Analiza podataka 4
7. REZULTATI 5
7.1. Opća svojstva bolesnika 5
7.2. Kontrola frekvencije/ritma 5
7.3. Strategija pripreme bolesnika za planiranu elektrokonverziju 8
7.4. Provedena priprema, izvedba i ishodi planiranih elektrokonverzija 10
8. RASPRAVA 13
8.1. Nepotpunost dokumentacije 13
8.2. (Ne)adekvatnost antikoagulacijske terapije i razlozi odgode planiranih elektrokonverzija 14
8.3. Razlike između institucija 16
9. ZAKLJUČCI 16
10. ZAHVALE 17
11. LITERATURA 18
12. ŽIVOTOPIS 20

1. SAŽETAK

Odgoda elektivne elektrokonverzije u bolesnika s perzistentnom fibrilacijom/undulacijom atrija: svojstva bolesnika i mogući uzroci

Mia Dubravčić

Fibrilacija (FA) i undulacija atrija (UA) imaju značajne zdravstvene posljedice. Sinusni je ritam moguće uspostaviti elektrokonverzijom (EK), koja se provodi nakon pripreme u svrhu prevencije tromboembolijskih komplikacija.

Cilj rada bio je proučiti pristup bolesnicima s FA/UA naručenim na EK u jednom kliničkom bolničkom centru (KBC) i jednoj općoj bolnici (OB) koje oslikavaju ustanove tercijarne i sekundarne zdravstvene zaštite u Republici Hrvatskoj (RH).

S tim ciljem provedena je retrospektivna analiza elektronskih i arhivskih podataka KBC Zagreb i OB Varaždin.

Obuhvaćeno je 339 bolesnika (284 KBC, 55 OB). U KBC-u, priprema se temelji se na primjeni transezofagealnog ultrazvuka (modificirana u odnosu na smjernice), a u OB strategija je „klasična“ (sukladno smjernicama). Dugoročna kontrola ritma u KBC-u je sustavna (67.9%), a u OB sporadična (7.3%). Uspješnost EK (ritam) u KBC-u je viša (podešeni omjer šanse=6.51, p=0.003). U tromboprofilaksi prevladava varfarin (318/339), no dokumentacija o uspješnosti izrazito je manjkava. Uoči EK, manje od 1/3 bolesnika je adekvatno antikoagulirano. Nema sustavnih podataka o tromboembolijskim komplikacijama, pa ipak u KBC-u moždani je udar opažen u 1.5% bolesnika.

Elektivna EK je rijedak terapijski postupak. Da bi se omogućila pouzdana procjena njene uspješnosti, u RH je potrebno ustrojiti sustav strukturiranog prospektivnog bilježenja pripremnih radnji (posebice tromboprofilakse) i ishoda.

Ključne riječi*:* fibrilacija atrija, elektrokonverzija, antikoagulacija

2. SUMMARY

Elective electroconversion delay in patients with persistent atrial fibrillation/undulation: patients' characteristics and potential causes

Mia Dubravčić

Atrial fibrillation (AF) and flutter (AFL) significantly reflect on morbidity and mortality. Sinus rhythm can be restored by electroconversion (EC) which requires thromboprophylaxis. The aim of this study was to assess the approach to patients with AF/AFL at one university hospital (UH) and one general hospital (GH) that represent tertiary and secondary healthcare in Croatia.

We conducted a retrospective analysis of administrative databases at University Hospital Center Zagreb and General Hospital Varaždin.

A total of 339 patients (284 UH, 55 GH) were embraced. Transesophageal ultrasound-assisted EC (modified vs. guidelines) is practiced at UH and a "classical" approach (in line with the guidelines) at GH. Long-term rhythm control is practiced regularly (67.9%) at UH and sporadically at GH (7.3%). The EC success rate is higher at UH (adjusted odds ratio=6.51, p=0.003). Thromboprophylaxis is almost exclusively by warfarin (318/339), but records are extremely insufficient. Immediately before EC, less than 1/3 of the patients are adequately anticoagulated. Systematic data on thromboembolic complications are non-existing, yet strokes were observed in 1.5% of the patients at UH.

Elective EC is a rare procedure. To enable a reliable estimate about its efficacy in Croatia, a system of structured prospective data capturing (particularly considering thromboprohylaxis) and patient follow-up needs to be established.

Key words: atrial fibrillation, electroconversion, anticoagulation

3. UVOD

Fibrilacija atrija (FA) je supraventrikularna tahiaritmija i najčešća je značajna aritmija. Prevalencija u općoj populaciji iznosi 1-2% uz očekivano podvostručenje prevalencije u idućih 50 godina s obzirom na starenje populacije. Fibrilacija atrija češća je u starijoj životnoj dobi i u muškaraca, i značajno utječe na kvalitetu života. Povezuje se s povećanom smrtnošću, većom učestalošću ishemijskih moždanih udara (kardioembolijskog tipa), srčanih zatajenja i hospitalizacija. Elektrofiziološki, radi se o kruženju višestrukih valova depolarizacije kroz atrijski miokard, a pojavi aritmije pogoduje dilatacija atrija. Undulacija atrija (UA) čini 10% supraventrikularnih tahiaritmija. Ritam može biti regularan ili iregularan, što ovisi o tome je li atrioventrikularni blok prijenosa impulsa pravilan ili nepravilan. S obzirom da se lijekovima rijetko može konvertirati u sinusni ritam (kardioverzija), terapija izbora je elektrokonverzija (1-3). Fibrilacija i undulacija atrija imaju sličnu prezentaciju, patofiziološke posljedice i terapiju izbora. Iz tih se razloga ove dvije aritmije često promatraju zajedno. Prema trajanju, FA se dijeli na paroksizmalnu (prestaje spontano unutar 7 dana od pojave), perzistentnu (traje dulje od 7 dana ili zahtijeva kardioverziju) i permanentnu (ne vraća se u sinusni ritam) (2).

Dvije su strategije dugoročnog liječenja FA/UA: kontrola frekvencije i kontrola ritma. Kontrola frekvencije primjenjuje se u bolesnika s permanentnom FA/UA. Kontrola ritma preporuča se u perzistentnoj FA/UA u mlađih, simptomatskih i fizički aktivnih bolesnika, a provodi se antiaritmicima i/ili elektrokonverzijom vanjskim defibrilatorom. Cilj je postići pretvorbu aritmije u sinusni ritam (4). Dugoročna kontrola ritma može se pokušati provesti odmah, ako je trajanje aritmije kraće od 48 sati, ili elektivno, u slučaju aritmija duljeg trajanja. U svrhu prevencije tromboembolijskih komplikacija, bolesnicima u kojih se provodi elektivna kardioverzija preporučuje se profilaktička antikoagulantna terapija u trajanju od najmanje 3 tjedna prije i 4 tjedna nakon postupka. Druga mogućnost je isključenje postojanja tromba u lijevom atriju transezofagealnim ultrazvukom (TEE) prije kardioverzije, kada se antikoagulantna terapija preporuča neposredno prije, za vrijeme i tijekom 4 tjedna nakon postupka (2). Najčešće se primjenjuju klasični oralni antikoagulansi, antagonisti vitamina K (VKA). Primjena VKA zahtijeva redovito praćenje koagulacijskih parametara (INR – internacionalni normalizirani omjer), kako za vrijeme titracije doze, tako i za cijelo vrijeme trajanja terapije (4,6). Sve češća alternativa su novi oralni antikoagulansi (NOAK) – izravni inhibitor trombina, dabigatran i inhibitori aktiviranog faktora X, rivaroksaban i apiksaban. Iako nemaju regulatorno odobrenje za ovu indikaciju, ti su se lijekovi pokazali djelotvornima

i sigurnima. Oni ne zahtijevaju praćenje koagulacijskih parametara, ali su skuplji, i u Hrvatskoj zahtijevaju doplatu od strane bolesnika (5,7-9).

To su stručne preporuke ESC-a (*European Society of Cardiology*) (2), no, naravno, pristupi su drugačiji, kako u različitim bolnicama, tako i na različitim kardiološkim odjelima unutar jedne bolnice. Odlučili smo proučiti način postupanja s takvim bolesnicima u jednoj sveučilišnoj i jednoj županijskoj bolnici.

4. HIPOTEZA

Fibrilacija i undulacija atrija su česte aritmije i, ako se ne liječe ispravno, predstavljaju značajan rizični faktor za različite štetne događaje koji mogu završiti i smrtno. S obzirom da u Republici Hrvatskoj nema registara bolesnika koji boluju od fibrilacije atrija, kao niti registara bolesnika na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji, bolnice koje se bave liječenjem takvih bolesnika trebale bi imati razrađen vlastiti sustav kontinuiranog praćenja radi utvrđivanja uspješnosti liječenja i eventualnih komplikacija.

5. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA

Opći je cilj ovog istraživanja proučiti pristup bolesnicima s dijagnozom perzistentne FA/UA koji su naručeni na elektivnu elektrokonverziju u Republici Hrvatskoj. U tu svrhu odredili smo sljedeće specifične ciljeve:

- proučiti pristup bolesnicima u najvećoj sveučilišnoj bolnici, Kliničkom bolničkom centru (KBC) Zagreb, kao primjer ustanove koja pruža tercijarnu razinu zdravstvene zaštite;
- proučiti pristup bolesnicima u županijskoj bolnici, Općoj bolnici (OB) Varaždin, kao primjer ustanove sekundarne zdravstvene zaštite;
- usporediti pristupe u te dvije ustanove;
- usporediti provedeno u tim ustanovama sa stručnim smjernicama.

6. ISPITANICI I METODE

6.1. Oblikovanje i etički aspekt istraživanja

Ovo restrospektivno istraživanje, temeljeno na administrativnim bazama podataka, odobrila su etička povjerenstva KBC Zagreb, OB Varaždin i Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu. Predefinirani parametri prikupljeni su iz bolničkih informacijskih sustava (BIS KBC Zagreb i „integralni“ BIS, IBIS OB Varaždin), te su nadopunjeni podacima iz Arhive KBC Zagreb, i podacima s Odjela za transfuzijsku medicinu OB Varaždin.

6.2. Pretraživanje baze podataka

U prvoj fazi bolesnici liječeni u KBC Zagreb izlistani su unošenjem ICD-10 šifre za FA/UA (I48) u traku za pretraživanje BIS-a prema otpusnim dijagnozama za period 03.09.2010.-03.09.2014. (vrijeme otkad je BIS u funkciji). Nakon toga su, prema otpusnom pismu, izolirani oni bolesnici koji su zaprimljeni na bolničko liječenje radi elektivne elektrokonverzije.

Bolesnici liječeni u OB Varaždin pretraženi su prema dijagnozi FA/UA u IBIS-u, izdvojeni prema ključnoj riječi „elektrokonverzij“, i također određeni prema otpusnom pismu za period 01.03.2009. – 11.07.2014.

Podaci su ekstrahirani onako kako su upisani u otpusnim pismima uz dodatnu provjeru među digitalnim nalazima i ostalim hospitalizacijama za pojedine promatrane parametre.

U drugoj fazi su povijesti bolesti bolesnika zaprimljenih u KBC Zagreb prema broju Matičnog lista izvađene iz arhive i još su jednom pregledani svi nalazi za slučaj da nisu bili unešeni u BIS. Podaci o bolesnicima koji su nedostajali u IBIS-u OB Varaždin provjereni su na Odjelu za transfuzijsku medicinu OB Varaždin.

6.3. Ekstrakcija podataka

Predefinirani tip podataka unošen je u tablicu u programu Microsoft Excel, anonimno, a tablica je bila dostupna isključivo istraživaču i mentorima:

- demografski podaci (dob i spol)
- radi li se o prvoj ili ponovljenoj epizodi aritmije
- tip antikoagulantne terapije (VKA ili NOAK)
- trajanje antikoagulantne terapije prije postupka elektrokonverzije
- trajanje antikoagulantne terapije nakon postupka elektrokonverzije

- vrijeme prije provedenog zahvata provedeno u terapijskom rasponu INR (Rosendaal metoda koristeći program Microsoft Excel, dostupan na https://www.inrpro.com/rosendaal.asp) (10)
- vrijeme nakon provedenog zahvata provedeno u terapijskom rasponu INR (Rosendaal metoda koristeći program Microsoft Excel, dostupan na https://www.inrpro.com/rosendaal.asp) (10)
- primjena terapije za kontrolu frekvencije (DA/NE) (DA = dokumentirana upotreba blokatora beta adrenergičkih receptora ili nedihidropiridinskih blokatora kalcijskih kanala)
- primjena terapije za kontrolu ritma (DA/NE) (DA = dokumentirana upotreba bilo kojeg lijeka iz skupine antiaritmika)
- za bolesnike koji su primali VKA, vrijednost INR neposredno prije elektrokonverzije
- da li je napravljen transezofagealni ultrazvuk (DA/NE)
- da li je elektrokonverzija provedena kako je planirano (DA/NE)
    - ako DA, da li je uspjela (postizanje i održavanje sinusnog ritma za vrijeme trajanja hospitalizacije)
    - ako NE, koji je razlog
- postojanje komplikacija (tromboembolija/krvarenje)

Svaki parametar koji nije pronađen niti u digitalnim podacima u BIS-u i IBIS-u, niti među nalazima iz arhive KBC Zagreb i Odjela za transfuzijsku medicinu OB Varaždin definiran je kao „NEPOZNAT“.

6.4. Analiza podataka

Podaci za promatrane institucije sažeti su metodama deskriptivne statistike. Budući da su ishodi bili binarne prirode, za usporedbu između ustanova korištena je logistička regresija. Korišten je statistički program SAS 9.3 (SAS Inc., Cary, NJ) licenciran Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

7. REZULTATI

7.1. Opća svojstva bolesnika

Analizom je obuhvaćeno ukupno 339 bolesnika, 284 liječenih u Kliničkom bolničkom centru (KBC) i 55 u Općoj bolnici (OB) (tablica 1). Medijan dobi iznosio je 65 godina, no raspon je bio vrlo širok (tablica 1). Prevladavali su muškarci, a u 141/339 (41.6%) slučajeva radilo se o prvoj epizodi fibrilacije/undulacije (FA/UA), uz umjerenu razliku između institucija (tablica 1).

Tablica 1. Opća svojstva bolesnika. Podaci su medijan (raspon) ili broj (%).

	Ukupno	KBC	OB
N	339	284	55
Dob (godine)	65 (20-92)	65 (20-92)	65 (25-79)
Muški	230 (67.9)	190 (66.9)	40 (72.7)
Prva epizoda FA/UA	141 (41.6)	108 (38.0)	33 (60.0)

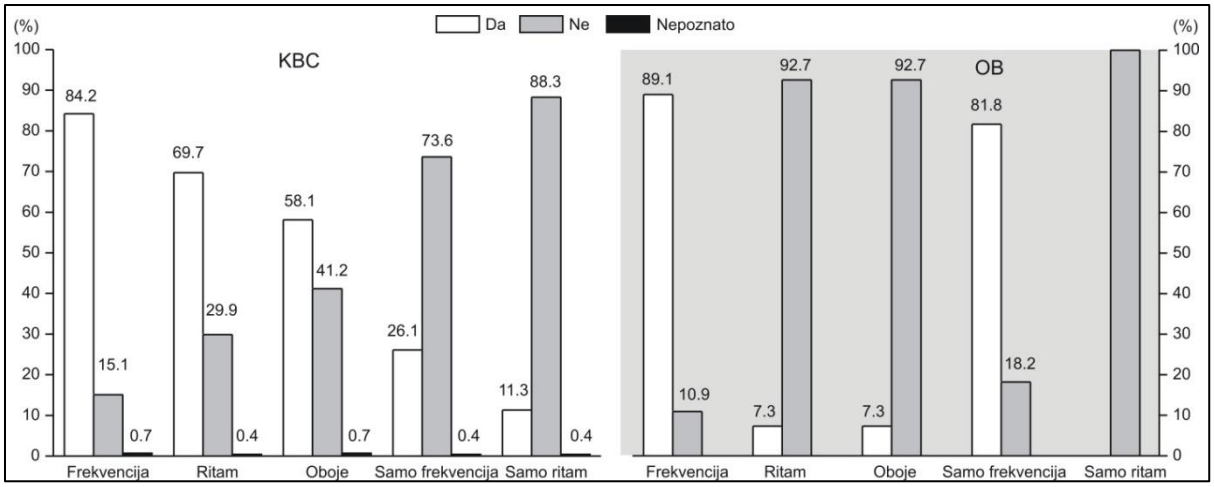
KBC – klinički bolnički centar; OB – opća bolnica; FA/UA – fibrilacija ili undulacija atrija

7.2. Kontrola frekvencije/ritma

Početna terapija nakon pojave FA/UA, bez obzira na tip i dugoročni pristup, trebala bi uvijek sadržavati adekvatnu terapiju za kontrolu srčane frekvencije, osim u rijetkim situacijama kad je frekvencija ventrikula uredna. Razlog tome su brojni simptomi koji se javljaju u tahiaritmiji, kao što su palpitacije, dispneja, vrtoglavice, mučnine i rizik nastanka tahikardiomiopatije. To vrijedi i za bolesnike naručene na elektivnu elektrokonverziju. Prema smjernicama, preporučuje se u pripremi za elektrokonverziju razmotriti i pretretman lijekovima koji se inače koriste u kontroli ritma radi manjeg rizika od ponovne pojave aritmije nakon kardioverzije, iako je razina dokaza za ovu preporuku razmjerno niska (2).

Podaci o farmakološkoj kontroli srčane frekvencije, ritma odnosno i jednog i/ili drugoga sažeti su u slici 1. Podaci o kontroli frekvencije nedostajali su za dva bolesnika (KBC), a o kontroli ritma za jednog bolesnika (KBC) (slika 1). Kontrola frekvencije primijenjena je u velike većine bolesnika i u KBC-u (84.2%) i u OB (89.1%), no što se kontrole ritma tiče, očite su razlike u praksi dviju institucija – dok je u KBC-u 69.7% bolesnika primalo lijekove za kontrolu ritma, samo 7.3% u OB liječeno je na taj način (slika

1). Shodno tome, očita je i znatna razlika između dviju institucija u udjelu bolesnika u kojih je primijenjena farmakološka kontrola i frekvencije i ritma (KBC 58,1%, OB 7.3%).



Slika 1. Razdioba bolesnika liječenih u Kliničkom bolničkom centru (KBC) i Općoj bolnici (OB) s obzirom na farmakološku kontrolu srčane frekvencije, ritma, odnosno i jednog i/ili drugog.

Da bi se procijenila razlika između institucija u pogledu ovih svojstava, ishodi „kontrola frekvencije“, „kontrola ritma“, „oboje“, „samo frekvencija“ i „samo ritam“, analizirani su u multivarijatnim modelima uz podešenje za dob, spol te radi li se o prvoj epizodi FA/UA (ili ponovljenoj). Rezultati su sažeti u tablici 2. U modelima su identificirane slijedeće nezavisne združenosti: a) između liječenja u KBC-u i češće primjene farmakološke kontrole ritma (podešeni OR=28, $p<0.001$); b) između prvih epizoda FA/UA i rjeđe primjene kontrole ritma (podešeni OR=0.47, $p=0.004$); c) između liječenja u KBC-u i češće istodobne farmakološke kontrole i frekvencije i ritma (podešeni OR=16.8, $p<0.001$); d) između liječenja u KBC-u i rjeđe samo kontrole frekvencije (bez kontrole ritma) (podešeni OR=0.08, $p<0.001$); e) između činjenice prve epizode FA/UA i češće kontrole samo frekvencije bez kontrole ritma (podešeni OR=1.85, $p=0.019$) (tablica 2). Dob i spol nisu bili združeni s modalitetima kontrole ritma/frekvencije (tablica 2).

Tablica 2. Sažetak multivarijatne analize* ishoda „kontrola frekvencije“, „kontrola ritma“, „oboje“, „samo frekvencija“ i „samo ritam“.

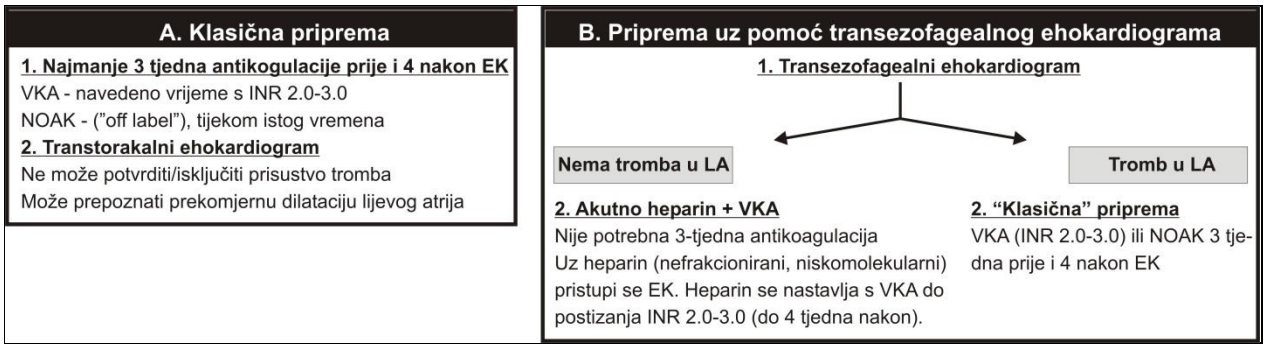
	OR (97.5% CI)	P
Kontrola frekvencije		
KBC (vs. OB)	0.69 (0.24-2.00)	0.433
Dob (za 1 godinu)	1.01 (0.97-1.04)	0.592
Muški spol (vs. ženski)	0.66 (0.28-1.55)	0.278
Prva epizoda FA/UA (vs. ponovljena)	1.15 (0.56-2.39)	0.663
Kontrola ritma		
KBC (vs. OB)	28.0 (8.3-94.3)	<0.001
Dob (za 1 godinu)	0.98 (0.95-1.01)	0.088
Muški spol (vs. ženski)	1.35 (0.70-2.58)	0.304
Prva epizoda FA/UA (vs. ponovljena)	0.47 (0.26-0.85)	0.004
Kontrola i frekvencije i ritma		
KBC (vs. OB)	16.8 (5.0-56.1)	<0.001
Dob (za 1 godinu)	0.99 (0.96-1.02)	0.515
Muški spol (vs. ženski)	1.18 (0.64-2.17)	0.542
Prva epizoda FA/UA (vs. ponovljena)	0.64 (0.37-1.12)	0.074
Samo kontrola frekvencije		
KBC (vs. OB)	0.08 (0.03-0.19)	<0.001
Dob (za 1 godinu)	1.02 (0.99-1.05)	0.212
Muški spol (vs. ženski)	0.64 (0.34-1.23)	0.127
Prva epizoda FA/UA (vs. ponovljena)	1.85 (1.03-3.26)	0.019

*Budući da su podaci o kontroli frekvencije/ritma nedostajali samo za dva bolesnika (oba Klinički bolnički centar, KBC), u jednoga o kontroli frekvencije, u jednoga o kontroli i frekvencije i ritma, oni su isključeni iz analize. Svaki od ishoda analiziran je u generaliziranom linearnom modelu s nezavisnim varijablama: ustanova, dob, spol i prva (ili ponovljena) epizoda fibrilacije/undulacije atrija (FA/UA). Budući da u općoj bolnici (OB) niti jedan bolesnik nije liječen samo u smislu kontrole ritma, usporedba između ustanova za taj ishod nije moguća (tj. omjer šanse “KBC vs. OB” ne može se procijeniti). S obzirom da je razlika između ustanova određena za 4 srodna ishoda, razina statističke značajnosti postavljena je na 0.025 i omjeri šanse (OR) prikazani su 97.5% granicama pouzdanosti (CI).

7.3. Strategija pripreme bolesnika za planiranu elektrokonverziju

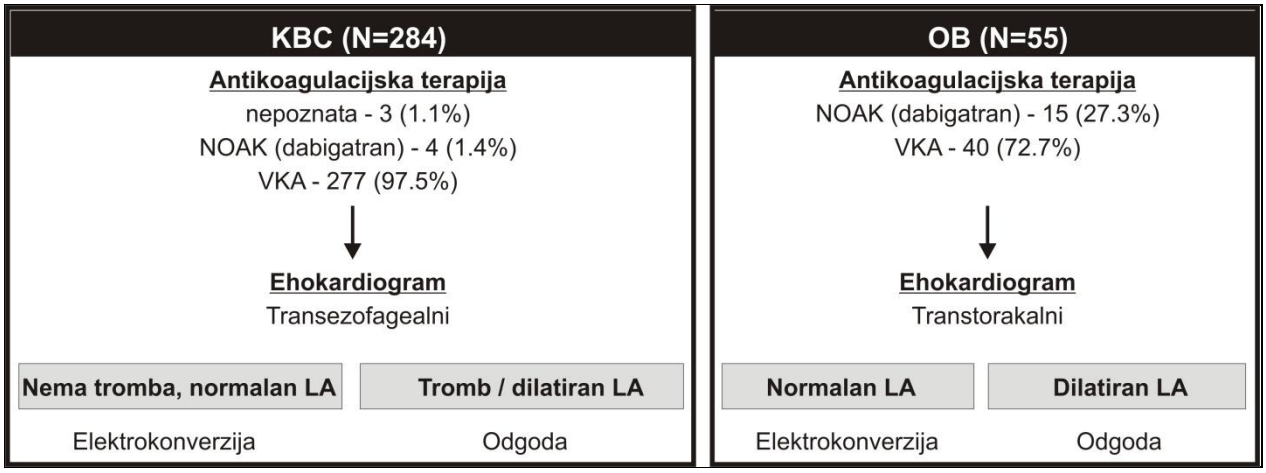
Prema smjernicama (2), proces pripreme bolesnika s nevalvularnom FA/UA koja traje dulje od 48 sati za postupak elektrokonverzije podrazumijeva dvije mogućnosti u cilju smanjenja rizika tromboembolijskih komplikacija (slika 2): a) klasičnu, u kojoj bolesnici primaju antikoagulacijsku terapiju tijekom najmanje 3 tjedna prije i 4 tjedna nakon elektrokonverzije. Pri tome se misli na primjenu VKA, a pod vremenom od 3 i 4 tjedna podrazumijeva se vremensko razdoblje tijekom kojeg su vrijednosti INR u terapijskom rasponu tj. između 2.0 i 3.0. Alternativno, sve više, za navedenu se namjenu koriste NOAK. U tom postupku bolesnicima se učini i transtorakalni ultrazvuk (TTE) koji može pomoći u odlučivanju, primjerice, identificirati prekomjerno dilatiran lijevi atrij, što se smatra čimbenikom rizika za komplikacije postupka; b) priprema uz pomoć transezofagealnog ultrazvuka (TEE). Za razliku od TTE, TEE može pouzdano isključiti prisustvo tromba u lijevom atriju. Dvije su mogućnosti – (i) TEE isključuje prisustvo tromba. U tom slučaju, nije nužno potrebna prethodna antikoagulacija VKA (ili NOAK), već se može pristupiti elektrokonverziji uz primjenu heparina (nefrakcioniranog ili niskomolekularnog) i istodobno VKA, a heparin se nastavlja i nakon zahvata, sve dok INR ne dođe u raspon 2.0-3.0, te se zatim nastavlja liječenje samo s VKA (do najmanje 4 tjedna). (ii) TEE potvrdi nalaz tromba u lijevom atriju, u kojem slučaju je bolesnika potrebno prvo liječiti s VKA najmanje 3 tjedna (INR 2.0-3.0), te zatim pristupiti elektrokonverziji.

Kako je naznačeno na slici 3, praksa pripreme bolesnika za elektrokonverziju u KBC-u je „mješavina“ dviju opisanih strategija – od 284 bolesnika, svi su (osim 3 za koje nisu mogli biti identificirani pouzdani podaci) u razdoblju pripreme primali oralne antikoagulanse, praktično isključivo VKA, da bi zatim bili evaluirani transezofagealnim ultrazvukom, a ovisno o stanju nalaza, elektrokonverzija bi bila provedena (nema tromba, normalan lijevi atrij) ili odgođena (tromb/dilatiran lijevi atrij). U OB, primijenjen je „klasičan“ način pripreme s nešto učestalijom primjenom NOAK (slika 3).



Slika 2. Shematski prikaz algoritma pripreme bolesnika s nevalvularnom FA/UA koja traje dulje od 48 sati za elektrokonverziju (EK): A, klasični način pripreme i B, priprema uz pomoć transezofagealnog ehokardiograma (2).

VKA – klasični oralni antikoagulansi, antagonisti vitamina K; INR – internacionalni normalizirani omjer; NOAK – novi oralno aktivni antikoagulansi; LA – lijevi atrij



Slika 3. Shematski prikaz prakse pripreme bolesnika s nevalvularnom FA/UA koja traje dulje od 48 sati za elektrokonverziju u Kliničkom bolničkom centru (KBC) i Općoj bolnici (OB).

NOAK – novi oralno aktivni antikoagulansi; VKA – klasični oralni antikoagulansi, antagonisti vitamina K; LA – lijevi atrij

7.4. Provedena priprema, izvedba i ishodi planiranih elektrokonverzija

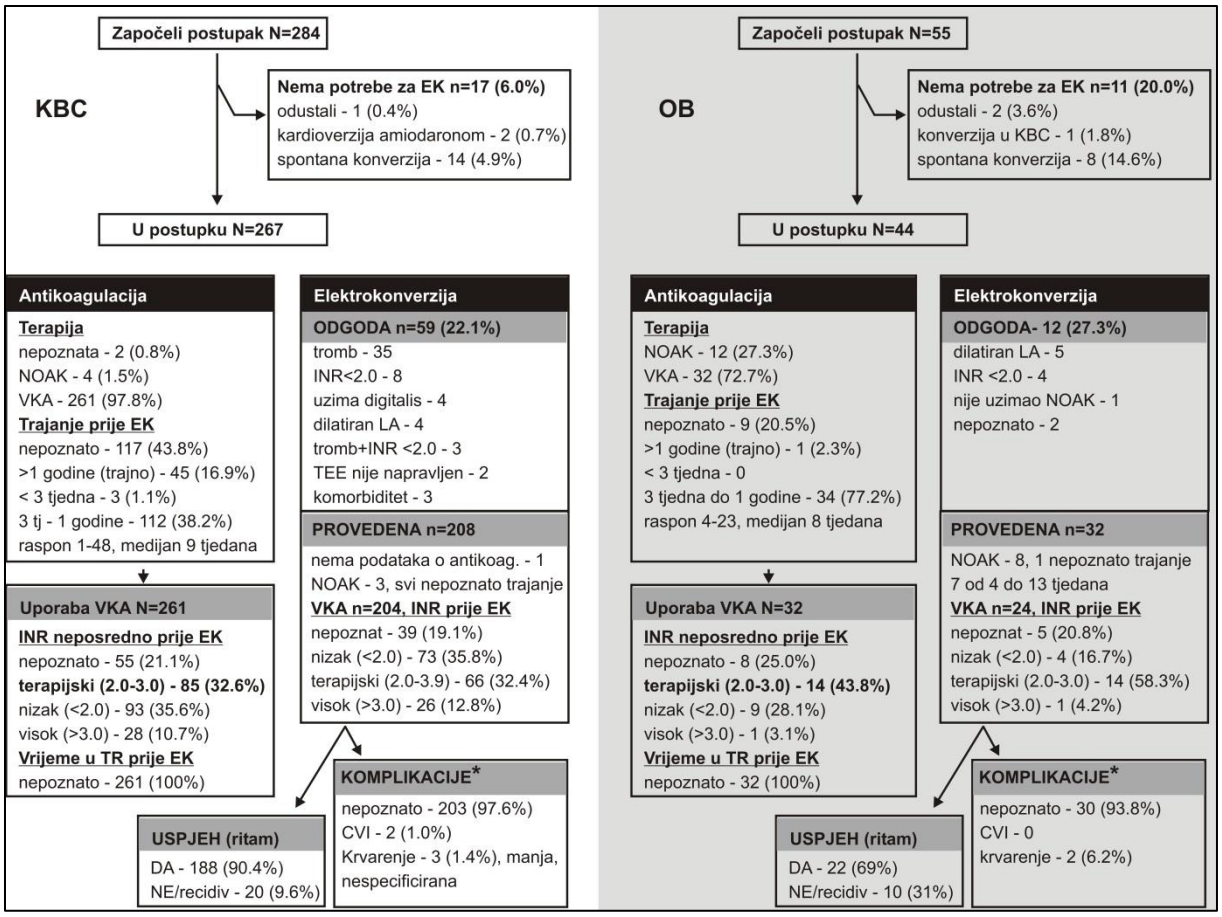
Od 284 bolesnika naručena na elektrokonverziju u KBC-u, 6% nije ostalo u postupku, većinom zbog spontane konverzije (4,9%), odnosno nalaza sinusnog ritma na EKG-u prilikom primitka u bolnicu. U OB-u taj udio je iznosio 20%, također većinom zbog spontane konverzije (14.6%) (slika 4).

Velika većina bolesnika u postupku u KBC-u (97,8%) primali su VKA u različitom trajanju, no za njih 43,8% trajanje terapije nije se moglo ustanoviti (slika 4). Vrijeme u terapijskom rasponu (TTR) nije se moglo odrediti niti za jednog bolesnika budući da se nisu mogli uslijediti podaci o vrijednostima INR. Što se tiče vrijednosti INR neposredno prije zahvata, one nisu mogle biti iščitane iz nalaza u 21,1% bolesnika, a samo je 32,6% bolesnika bilo u terapijskim granicama. Nedostatno antikoagulirano, s INR-om ispod 2.0, bilo je čak 35,6% bolesnika (slika 4).

U OB je pristup antikoagulaciji zamjetno drugačiji jer je 27,3% bolesnika primalo NOAK. Niti u ovoj ustanovi se, iz istog razloga kao u KBC, ni za jednog bolesnika na VKA nije mogao ustanoviti TTR. Što se tiče INR-a neposredno prije zahvata, u terapijskom rasponu je bilo 43,8% bolesnika, a nedostatno antikoagulirana gotovo trećina (28,1%) (slika 4).

Kako se vidi na slici 4, od 267 bolesnika u kojih je nastavljen postupak u KBC-u, elektrokonverzija je odgođena u 59 (22,1%), u najvećoj mjeri (35 bolesnika) zbog vidljivog tromba na transezofagealnom ultrazvuku neposredno prije elektrokonverzije, a u još troje i zbog vidljivog tromba i zbog niske vrijednosti INR. U OB je elektrokonverzija odgođena u 12 bolesnika (27,3%), u petero zbog dilatiranog lijevog atrija, a u četvero zbog supterapijskog INR-a (slika 4).

Sukladno navedenome, elektrokonverzija je u KBC provedena u 208 bolesnika, od kojih je 204 antikoagulirano primjenom VKA. Od toga, u čak 73 bolesnika (35,8%) vrijednost INR neposredno prije elektrokonverzije bila je preniska, a u terapijskom rasponu bilo je 32,4% bolesnika. Od 208 bolesnika kojima je napravljena elektrokonverzija, najveći dio je ostao u sinusnom ritmu (90,4%) (slika 4). U OB, od 32 bolesnika kojima je provedena elektrokonverzija, 24 je primalo VKA u svrhu tromboprofilakse, a udio s vrijednostima INR u terapijskom rasponu bio je nešto veći (58,3%), dok je 16,7% je bilo preslabo antikoagulirano. Elektrokonverzija je bila manje uspješna jer je u sinusnom ritmu ostalo tek 69% bolesnika (slika 4).



Slika 4. Prikaz provedene pripreme, izvedbe, ishoda i komplikacija elektrokonverzije u bolesnika s perzistentnom fibrilacijom/undulacijom atrija trajanja duljeg od 48 sati, naručenih na elektrokonverziju u Kliničkom bolničkom centru (KBC) i Općoj bolnici (OB).

EK – elektrokonverzija; VKA – klasični oralni antikoagulansi, antagonisti vitamina K; NOAK – novi oralno aktivni antikoagulansi; INR – internacionalni normalizirani omjer; LA – lijevi atrij; TEE – transezofagealni ultrazvuk; CVI – cerebrovaskularni inzult; TR – terapijski raspon

*komplikacije nisu sustavno praćene, zabilježene su samo one upisane u informacijske sustave bolnica, dakle, samo one zbog kojih su se bolesnici javili u KBC ili OB. Iz tog razloga, točna se incidencija komplikacija ne može ustvrditi. U KBC-u su zabilježena još dva moždana udara, u bolesnika u kojih je EK odgođena zbog prisutnosti tromba u lijevom atriju vidljivom na TEE. Jedan bolesnik je imao INR<2.0, a za drugoga je nepoznat.

Da bismo ocijenili je li opažena razlika u uspješnosti elektrokonverzije između dviju institucija slučajna ili ne, ishod „konverzija uspjela (DA/NE)“ analiziran je i razlika procijenjena uz podešenje za dob, spol, primjenu terapije za kontrolu ritma i radi li se o prvoj

ili ponovljenoj epizodi FA/UA. Rezultati su sažeti u tablici 3. Pokazuju da između liječenja u KBC-u (u odnosu na OB) i većeg izgleda uspješne elektrokonverzije postoji nezavisna združenost. U ovom uzorku, činjenica primjene farmakološke kontrole ritma nija bila nezavisno združena s vjerojatnošću uspjeha elektrokonverzije.

Tablica 3. Sažetak multivarijatne analize ishoda „elektrokonverzija uspjela ili ne“*

	OR (95% CI)	P
KBC (vs. OB)	6.51 (1.89-22.4)	0.003
Dob (za 1 godinu)	1.03 (0.99-1.07)	0.118
Muški spol (vs. ženski)	0.78 (0.28-2.17)	0.627
Prva epizoda FA/UA (vs. ponovljena)	1.01 (0.42-2.43)	0.991
Kontrola ritma (vs. NE)	0.57 (0.18-1.78)	0.331

*Analiza obuhvaća 240 bolesnika koji su podvrgnuti elektrokonverziji. Podaci su analizirani u generaliziranom linearnom modelu, a rezultati su prikazani kao (podešeni) omjer šanse (OR) i 95% granice pouzdanosti (CI).

KBC – klinički bolnički centar; OB – opća bolnica; FA/UA – fibrilacija/undulacija atrija

Podaci o antikoagulacijskog terapiji u razdoblju nakon zahvata nisu mogli biti identificirani, pa se ne može procjenjivati njezina dosljednost.

Komplikacije elektrokonverzije se nisu mogle sa sigurnošću utvrditi jer bolesnici nisu sustavno praćeni. Zabilježene su samo one komplikacije zbog kojih su se bolesnici javili u promatranu bolnicu u kojoj je elektrokonverzija planirana ili obavljena. U KBC su zabilježena 2 moždana udara (1%) nakon elektrokonverzije i 3 manja krvarenja (1,4%), dok u OB nije zabilježen nijedan moždani udar, a krvarenje su prijavila 2 bolesnika (6,2%) (slika 4). Osim navedenog, u KBC-u su zabilježena još 2 moždana udara, ali u bolesnika kojima je zbog tromba u lijevom atriju odgođena elektrokonverzija. Jedan od njih imao je INR<2.0, a za drugoga je nepoznat.

8. RASPRAVA

Fibrilacija i undulacija atrija česte su aritmije, incidencija im raste s dobi, a s obzirom da stanovništvo stari, za očekivati je da će ih s vremenom biti sve više. Jedna od najvažnijih komplikacija tih aritmija je moždani udar (2,4). On za bolesnika predstavlja uzrok značajnih ograničenja i invaliditeta, a za društvo trošak. Elektrokonverzija je etablirana metoda za dugoročnu kontrolu ritma koja omogućuje da se bolesniku uklone simptomi vezani uz aritmiju koji ga trenutno muče. Međutim, taj zahvat dodatno povećava rizik za moždani udar (7). Odavno je prepoznata medicinska i društvena potreba da se spriječi nastanak te komplikacije. Radi toga su razrađene stručne smjernice (2) koje na temelju najboljih dokaza preporučaju adekvatan pristup za postizanje željenog cilja – liječenje bolesti bez nastanka komplikacija. Podvrgavanje postupku podrazumijeva određene pripremne mjere, te zadovoljenje nekih uvjeta – u protivnom, postupak se mora odgoditi (2). Polazna ideja ovog istraživanja bila je ustvrditi razloge odgode elektivne elektrokonverzije i usporediti hodograme u jednom kliničkom bolničkom centru (tercijarna razina medicinske skrbi) i jednoj općoj bolnici (sekundarna medicinska skrb), međusobno i sa smjernicama, kao odraz stanja u Republici Hrvatskoj (RH). Ulaskom u baze podataka s tom osnovnom idejom istraživanja, međutim, uočeni su dodatni problemi koji su zahtijevali pozornost: izrazita nepotpunost dokumentacije, elektronske i arhivske, o važnim elementima postupka/praćenja bolesnika i, po svemu sudeći, ne posve adekvatna antikoagulacijska terapija.

8.1. Nepotpunost dokumentacije

Ukupan broj bolesnika u kojih se indicira i planira elektivna elektronkonverzija nije velik – tijekom promatranog četverogodišnjeg razdoblja u najvećoj bolnici u RH, KBC Zagreb, bilo je samo 284 takva bolesnika. Niti specifične prospektivne studije u ovoj situaciji nisu česte, već se iskustvo temelji uglavnom na analizama podgrupa iz velikih kliničkih pokusa ili opservacijskih studija (9). Kada se radi o bolestima, bolesnim stanjima, terapijskim ili dijagnostičkim procedurama koje nisu brojne, sustavno dokumentiranje prakse, primjerice u obliku registara (11) ili strukturiranih baza podataka unutar institucije (12) omogućuju da se procijeni uspješnost pojedinih postupaka, identificiraju čimbenici koji je modificiraju, te da se, ako je potrebno, praksa mijenja. U RH ne postoje registri u kojima bi se prospektivno i strukturirano pratili bolesnici s FA/UA ili bilo koji bolesnici koji zahtijevaju dugoročnu antikoagulaciju. Također, iako ograničeno na samo dvije institucije, u mjeri u koje one reprezentiraju druge slične institucije u RH (nema nekog posebnog razloga smatrati da je

stanje bitno bolje ili lošije u nekoj drugoj sveučilišnoj klinici nego što je zabilježeno u KBC Zagreb, odnosno u nekoj drugoj općoj bolnici nego što je zabilježeno u OB Varaždin), pokazuje i da su institucionalne baze podataka izrazito manjkave u pogledu važnih informacija. Postoji mogućnost da bi se individualnim kontaktom sa svakim od bolesnika obuhvaćenih ovih istraživanjem, ili s njihovim liječnicima obiteljske medicine, mogle upotpuniti informacije o valjanosti antikoagulacije prije i nakon elektrokonverzije, odnosno informacije o mogućim komplikacijama postupka. No, to bi bio višemjesečan napor s neizvjesnim ishodom za koji je malo vjerojatno da bi ga bilo koji liječnik koji liječi bolesnike s FA/UA poduzeo u svrhu „evaluacije prakse“. Stoga je prava šteta da se postojeće infrastrukturne mogućnosti ne koriste bolje u smislu planiranog prikupljanja podataka što bi omogućilo brzu i jednostavnu procjenu uspješnost/neuspješnosti.

8.2. (Ne)adekvatnost antikoagulacijske terapije i razlozi odgode planiranih elektrokonverzija

Prikazana nepotpunost dokumentacije dodatni je ograničavajući čimbenik (uz činjenicu da je istraživanje obuhvatilo samo dvije institucije) za pouzdanu procjenu (ne)prikladnosti provedene antikoagulacijske terapije u dvije promatrane institucije ili, pak, za ekstrapolaciju zaključaka na cijelu RH. Primjerice, u velike većine bolesnika (318/339) za antikoagulaciju su korišteni VKA, no vrijeme u terapijskom rasponu (TTR) prije, a posebno nakon elektrokonverzije (o antikoagulaciji nakon postupka zapravo nema nikakvih podataka), uopće nije bilo moguće odrediti niti za jednoga od njih. Istodobno, istraživanja pokazuju da bolesnici s TTR ispod 60% imaju višu smrtnost i veći rizik od tromboembolije i krvarenja (13-15). Stoga ova analiza, unatoč svim ograničenjima, snažno ukazuje da je nedostatak sustavnih informacija o TTR u bolesnika u RH posebno nepovoljna okolnost. U tim uvjetima, jedini indikator adekvatnosti antikoagulacije u analiziranih bolesnika liječenih klasičnim oralnim antikoagulansima bile su vrijednosti INR neposredno prije planirane elektrokonverzije, no i ti se podaci nisu mogli ustanoviti za njih oko 20%. U KBC-u, velika većina odgođenih elektrokonverzija odgođena je zbog tromba u lijevom atriju, sveukupno 38/59, a od toga je u 3 bolesnika kao razlog istodobno naveden i nizak (supterapijski) INR. Međutim, nizak INR se uopće ne navodi kao samostalni razlog odgode, iako je u samo 32,4% bolesnika podvrgnutih elektrokonverziji izvjesno bio u terapijskom rasponu. Čak i da su svi bolesnici za koje se podaci o vrijednosti INR nisu mogle identificirati bili u terapijskom rasponu, još uvijek bi njihov postotak bio skroman, tj. nešto malo iznad 50%. Ta činjenica

znatnog udjela bolesnika s neadekvatnim vrijednostima INR-a koji su unatoč tome podvrgnuti EK, mogla bi se obrazložiti shvaćanjem da, ako TEE isključi postojanje tromba, razina antikoagulacije nije bitna. Takvo je (moguće) shvaćanje, međutim, u suprotnosti sa smjernicama (2). U OB 4 su odgode bile zbog supterapijskog INR-a, jedna zbog toga što bolesnik nije uzimao NOAK, ali treba naglasiti da je i među 24 obavljene elektrokonverzije u bolesnika na VKA, samo 58,3% izvjesno imalo terapijski INR.

Cjelokupni postupak pripreme bolesnika za elektrokonverziju usmjeren je na to da se spriječe moguće komplikacije, a posebno tromboembolijski incidenti (2). Prikazani izostanak strukturiranih informacija o mogućim komplikacijama elektrokonverzije s jedne strane pomalo začuđuje (kao da u institucijama u kojima je postavljena indikacija i u kojima je postupak proveden ne postoji interes za uvidom u konačni klinički ishod), a s druge strane onemogućuje pouzdanu procjenu o riziku za njihov nastanak. Unatoč tome, prikazani rezultati snažno ukazuju da postupak antikoagulacijske terapije antagonistima vitamina K u promatranim ustanovama nije primjeren. Sustavni pregled i meta-analiza randomiziranih kliničkih pokusa pokazuje da varfarin, najčešće rabljeni VKA, uz titraciju doze kako bi se ostvarile željene vrijednosti INR, u dugoročnoj tromboprofilaksi u bolesnika s FA/UA snižava rizik moždanih udara za oko 65% (relativno) u odnosu na placebo ili stanje bez tromboprofilakse (*no-treatment control*) (16). Procjenjuje se, nadalje, da sama elektrokonverzija, bez tromboprofilakse, nosi rizik za tromboembolijske komplikacije od 1%-2%, a da se to može znatno smanjiti adekvatnom antikoagulacijom (varfarinom) (2). Ono što je u prikazanom istraživanju sasvim izvjesno jest da su, unatoč izostanku sustavnog praćenja bolesnika, u KBC zabilježena 2 moždana udara nakon kardioverzije, dakle u 1% promatranih bolesnika u kojih je zahvat i izvršen. Uz to, zabilježena su još 2 moždana udara tijekom razdoblja od postavljanja indikacije za elektivnu elektrokonverziju i to u bolesnika u kojih je postupak odgođen zbog tromba u lijevom atriju, dakle sveukupno u 1.5% bolesnika. Od toga su dva bolesnika imala INR<2, a dva nepoznat, ali se za jednoga iz vrijednosti protrombinskog vremena može iščitati da je bio supterapijski antikoaguliran (nije prikazano u rezultatima). Pod uvjetom da su zabilježeni moždani udari doista i jedini koji su se dogodili, rezultati upućuju da primjenom antikoagulantne terapije (VKA) u KBC zapravo nije postignuto očekivano sniženje „osnovnog rizika“. U OB, zbog malog broja bolesnika podvrgnutih konverziji, nisu bili mogući nikakvi zaključci.

8.3. Razlike između institucija

Osim očite razlike između Kliničkog bolničkog centra i Opće bolnice u smislu strategije pripreme bolesnika za elektrokonverziju (uz pomoć TEE nasuprot „klasične“) i strategije u pogledu kontrole ritma (izrazito veća prevalencija tretiranih bolesnika u KBC-u nego u OB), u ovom je istraživanju uočena i veća stopa uspješnosti elektrokonverzije u smislu postizanja sinusnog ritma odnosno rjeđih recidiva u KBC-u u odnosu na OB, koja je bila neovisna od demografskih svojstava bolesnika, prvih ili ponovljenih epizoda FA/UA i primjene dugoročne farmakoterapije za kontrolu ritma. Ta se razlika može protumačiti razlikom u iskustvu u elektrokonverziji između dvije institucije. Zanimljivo, u istom modelu, činjenica primjene dugoročne farmakoterapije za kontrolu ritma nije bila združena s većim stupnjem uspješnosti elektrokonverzije, no druga istraživanja i smjernice (2,17-19) upućuju na veći uspjeh i manje recidiva nakon primjene antiaritmika.

9. ZAKLJUČCI

Prikazano je istraživanje krenulo od želje da se na temelju administrativnih baza podataka u dvije bolnice u Republici Hrvatskoj, jednom kliničkom bolničkom centru (koji reprezentira tercijarnu razinu zdravstvene zaštite) i jednoj općoj bolnici (koja reprezentira sekundarnu razinu zdravstvene zaštite) procijeni učestalost i glavni razlozi za odgodu planiranih elektivnih postupaka elektrokonverzije u bolesnika s perzistentnom FA/UA. U postupku su, međutim, nastala opažanja koja i definiraju glavni zaključak prikazanog istraživanja: u Republici Hrvatskoj, u zdravstvenim institucijama u kojima se postavlja indikacija i provodi elektivna elektrokonverzija u bolesnika s perzistentnom FA/UA, ne postoji sustav strukturiranog prospektivnog praćenja pripremnih postupaka i ishoda elektrokonverzije. Za intervencijske postupke koji su razmjerno rijetki samo takvo sustavno registriranje dnevne prakse (u vidu nacionalnih registara ili institucionalnih dokumentacija) može omogućiti i jednostavnu i razumnu evaluaciju njihove uspješnosti ili neuspješnosti. Prikazano istraživanje snažno ukazuje da tromboprofilaktička priprema bolesnika određenih za elektrokonverziju nije na razini stručnih preporuka.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorima, prof.dr.sc. Vladimiru Trkulji i doc.dr.sc. Davoru Puljeviću na svesrdnoj pomoći tijekom cijelog istraživanja. Veliko hvala i prim.dr.sc. Siniši Caru koji je pomogao u prikupljanju podataka iz OB Varaždin i svojim savjetima pomogao usmjeriti istraživanje. Hvala ravnatelju Zavoda za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb za slobodan pristup arhiviranim dokumentima, Etičkom povjerenstvu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagreb, KBC Zagreb i OB Varaždin na suglasnosti za provedbu istraživanja, kao i ravnateljstvu KBC Zagreb i OB Varaždin za odobrenje pristupa podacima.

11. LITERATURA

1. Šmalcelj A, Štambuk K. Kardiovaskularni sustav. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. p. 425-641.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Gregory YHL, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2010;31:2369–2429.
3. Adams HPJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordonand DL, Marsh EE3. 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. 1993;24:35-41
4. Camm AJ, Bunce NH. Cardiovascular disease. U: Kumar P, Clark M, editors. Kumar&Clark's Clinical Medicine, 8th edition. Saunders Ltd; 2012. p. 669-790.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013;15:625–651.
6. HALMED Agencija za lijekove i medicinske proizvode. URL: http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi&d=opsirnije&id=10769 (2015-04-12)
7. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, Flaker G, Brugada J, Kamenský G, Parekh A, Reilly PA, Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation. 2011;123:131-6.
8. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. URL: http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/ (2015-04-12)
9. Briasoulis A, Kottam A, Khan M, Afonso L. Novel oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion for atrial fibrillation. J Thromb Thrombolysis. 2014; DOI 10.1007/s11239-014-1161-7
10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993;69:236–239.

11. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J. 2014;35:1888-1896.

12. Coleman CM, Khalaf S, Mould S, Wazni O, Kanj M, Saliba W, Cantillon D. Novel oral anticoagulants for DC cardioversion procedures: utilization and clinical outcomes compared with warfarin. Pacing Clin Electrophysiol. 2015;doi:10.1111/pace.12618

13. Hylek EM. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. J Thromb Thrombolysis. 2013;35:333–5.

14. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. Arch Intern Med. 2007;167(3):239-245.

15. Molteni M, Cimminiello C. Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire.Thromb J. 2014 Feb;12(1):5.

16. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146(12):857-867.

17. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 1996;28:700-6.

18. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. N Engl J Med. 1999 Jun;340(24):1849-54.

19. Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, Vardas PE. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. Cardiovasc Drugs Ther. 2003 Jan;17(1):31-9.

12. ŽIVOTOPIS

Zovem se Mia Dubravčić i odlična sam studentica 6. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Studij Medicine upisala sam 2010. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u ak.god. 2012./2013., te Rektorove nagrade za znanstveni rad u ak.god. 2014./2015. Radila sam kao demonstrator na Katedri za anatomiju MEF Zg (ak.god. 2011./2012.), a sad sam demonstrator na Kliničkoj propedeutici Katedre za internu medicinu, na odjelu Kardiologije u KBC Zagreb (ak.god. 2014./2015. i 2015./2016.). Sudjelovala sam na međunarodnim kongresima, i dobitnica sam nagrade za najbolji poster simpozija 24th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology (2013.). U kolovozu 2015. obavljala sam jednomjesečnu praksu na odjelu kardiologije bolnice Universitair Ziekenhuis Leuven u Belgiji. Aktivni sam član udruga EMSA (European Medical Students' Association) Zagreb i SSHLZ (Studentska sekcija Hrvatskog liječničkog zbora) Zagreb i sudjelujem u organizaciji raznih projekata. Obavljala sam funkciju člana u upravnim odborima udruga od 2012.-2014. Osim toga, bila sam dio znanstvene komisije za procjenu radova prijavljenih na međunarodni kongres za studente medicine i mlade liječnike ZIMS 13 (Zagreb International Medical Summit) (2013.), i predsjednica Organizacijskog odbora ZIMS 14 (2014.).