

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anja Stanović

Aritmije i kognitivna funkcija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Martine Lovrić-Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

SADRŽAJ

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU.....	
SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD	1
2. ATRIJSKA FIBRILACIJA	2
3. VASKULARNA DEMENCIJA.....	5
4. ATRIJSKA FIBRILACIJA I KOGNITIVNE FUNKCIJE	8
5. POTENCIJALNI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI	10
5.1. Tromboza i embolizacija	10
5.2. Cerebralna hipoperfuzija	11
5.3. Mikroangiopatija	11
5.4. Kriptogeni moždani udar	13
5.5. Supklinički moždani udar	14
6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI	16
6.1. FIBRILACIJA ATRIJA	16
6.1.1. Antiaritmični lijekovi.....	16
6.1.2. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)	16
6.1.3. Oralni antikoagulansi	17
6.1.4. Ablacijsko liječenje.....	21
6.1.5. Elektrokardioverzija.....	22
6.1.6. Dodatna medikamentna terapija - statini	23
6.2. LIJEČENJE VASKULARNE DEMENCIJE	24
7. ZAHVALE	26
8. LITERATURA.....	27
9. ŽIVOTOPIS	33

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

FA - fibrilacija atrija

VKA - antagonisti vitamina K (*engl. vitamin K antagonists*)

NOAK - novi oralni antikoagulansi

VaMCI – vaskularni blagi kognitivni poremećaj (*engl. vascular mild cognitive impairment*)

VCI – vaskularni kognitivni poremećaj (*engl. vascular cognitive impairment*)

MoCA – The Montreal Cognitive Assessment

MMSE – Mini Mental State Examination

WMH – hiperintenziteti bijele tvari (*engl. white matter hyperintensities*)

VAS-COG - International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders

TOAST - Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

PFO – perzistentni foramen ovale

ASD – atrijski septalni defekt

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim (*engl. angiotensin-converting enzyme*)

RFA – radiofrekventna ablacija

TEE – transezofagusni ultrazvuk (*engl. transesophageal echocardiography*)

SAŽETAK

Aritmije i kognitivna funkcija

Autor: Anja Stanović

Fibrilacija atriya (FA), kao i ostale srčane aritmije, nesumnjivo nepovoljno djeluje na čitav ljudski organizam. Utjecaj aritmija na mozak tema je koju ne poznajemo u cijelosti; kontinuirano se otkrivaju novi mehanizmi i procesi u tom patofiziološkom slijedu na koje se pokušava djelovati u smislu primarne i sekundarne prevencije.

Atrijska fibrilacija, kao najčešća aritmija u općoj populaciji, i vaskularna demencija, kao druga najčešća demencija u općoj populaciji, povezane su na mnogo već definiranih i zasad nedovoljno definiranih načina. Brojne studije dokazale su značajno brže slabljenje kognitivnih sposobnosti u osoba oboljelih od FA u usporedbi s osobama sa sinusnim srčanim ritmom. Najočitija posljedica FA koja dovodi do propadanja pacijentovih kognitivnih funkcija ishemijski je moždani udar kao posljedica tromboze i embolije. Međutim, i pojedinci bez dokumentiranog cerebrovaskularnog infarkta pokazuju slabljenje rezultata testova kognitivne funkcije. Potencijalni mehanizmi takvog pogoršanja su brojni; cerebralna hipoperfuzija uslijed smanjenja udarnog volumena srca, bolest malih krvnih žila u mozgu koja dovodi do raznih detektabilnih promjena u mozgu poput cerebralnih mikrokrvarenja, klinički inaparentni moždani udari te moždani udari trenutno svrstani u kategoriju kriptogenih, odnosno bez definiranog uzroka. Budući da trenutno ne postoji dovoljno relevantnih informacija kako bi se ova patološka stanja spoznala u cijelosti, nužna su daljnja opsežna istraživanja kako bi se ovakve posljedice u budućnosti moglo spriječiti ili barem na njih pravovremeno reagirati. Terapijske opcije dostupne za liječenje FA mogu prorijediti pojavu i ublažiti težinu njezinih posljedica. Danas su liječnicima na raspolaganju, osim tradicionalnih kumarinskih antikoagulansa, novi oralni antikoagulansi neovisni o vitaminu K, brojni različiti antiaritmični lijekovi i antilipemici, kao i invazivnije metode liječenja poput kardioverzije i kateterske ablacije, koje se konstantno unapređuju i poboljšavaju. Svim ovim metodama zajedničko je poboljšanje kvalitete života pacijenta i umanjivanje rizika razvoja ozbiljnih posljedica FA. Brojna su istraživanja fokusirana upravo na usporavanje kognitivne deterioracije kao rezultat primjene većine ovih oblika terapije. Kako su određene metode i agensi tek nedavno uvedeni u uporabu, znanstvenoj zajednici kronično nedostaje adekvatna količina pouzdanih informacija o njihovoj sigurnosti, primjenjivosti i efikasnosti, koje su ključne za što učinkovitiju borbu za očuvanje kognitivnih sposobnosti i funkcioniranja pojedinca.

Ključne riječi: antikoagulansi, fibrilacija atriya, ishemija mozga, kateterska ablacija, mikroangiopatija, moždani udar, vaskularna demencija

SUMMARY

Arrhythmias and cognitive function

Author: Anja Stanović

The effect of all types of cardiac arrhythmias, including atrial fibrillation (AF), on the human organism as a whole, is undeniable. The impact cardiac arrhythmias have on the human brain is not completely understood; scientists constantly discover new mechanisms and processes which take part in this pathophysiological sequence and attempt to create primary and secondary prevention strategies accordingly.

The association between atrial fibrillation, the most common arrhythmia in the general population, and vascular dementia, the second most common form of dementia in the general population, is partly already defined, but certainly not entirely. A large number of studies verified the accelerated cognitive decline in patients suffering from atrial fibrillation in comparison with healthy individuals. Ischemic stroke is one of the most evident consequences of AF which leads to cognitive deterioration of the patient. However, cognitive tests results of patients without a history of stroke seem to be worsening as well. Possible mechanisms of this trend are cerebral hypoperfusion due to the decreased cardiac output, small cerebral vessel disease leading to various pathological signs such as cerebral microbleeds, clinically undetectable strokes and cryptogenic strokes. These conditions are not completely understood due to the lack of clinical trials and information they provide. It is clear that, in order to react adequately to those conditions or to be able to prevent them, further research is necessary. Multiple therapeutic options used to treat AF can decrease the incidence and mitigate the severity of AF consequences. For instance, besides classic vitamin K antagonists, today physicians can prescribe novel oral anticoagulants, numerous different antiarrhythmic drugs or statins, but also some invasive therapeutic procedures, such as electrocardioversion or catheter ablation can be performed. All of the aforementioned options are supposed to increase the patient's quality of life and diminish the risk of developing serious AF-related outcomes. Plenty of published papers focused on potential benefits of these forms of therapy; prevention or at least postponement of cognitive decline of patients. Nevertheless, having in mind the short time period since some of these methods or agents have been in use, there is a significant deficiency of available information on their safety, applicability and efficacy, which are crucial for future struggles for preservation of cognitive skills and overall functioning of an individual.

Key words: anticoagulants, atrial fibrillation, brain ischemia, catheter ablation, cerebral small vessel disease, stroke, vascular dementia

1. UVOD

Učestalost aritmija u osoba treće životne dobi, njihove direktne i indirektne, kratkoročne i dugoročne posljedice te porast udjela starijih dobnih skupina u općoj svjetskoj populaciji razlozi su zbog kojih su aritmije, posebice fibrilacija atrijska, uvijek zanimljiva i popularna tema u znanstvenim krugovima. Imajući na umu kompleksnost patofizioloških mehanizama u kojima sama fibrilacija atrijska igra ulogu, kao uzrok, posljedica ili intermedijarni čimbenik, nije neobična konstantna pojava novih saznanja o procesima u koje je uključena. Sukladno tome, jasno je da će za pojedina patološka stanja, s kojima trenutno ni približno ne povezujemo fibrilaciju atrijsku, takva korelacija u budućnosti biti nedvojbeno dokazana.

Reprezentativan primjer takvih uzročno-posljedičnih veza upravo je povezanost aritmije poput fibrilacije atrijske i slabljenja kognitivnih sposobnosti pogođenih pojedinaca. Logično je da se veza između tih dvaju entiteta dugo previđala zbog kraćeg životnog vijeka te sveukupnog propadanja zdravstvenog stanja pojedinca starije životne dobi, u kojem je odvajanje i zasebno sagledanje svake bolesti zahtjevan zadatak. Međutim, u novije vrijeme, svjedoci smo značajnog produženja životnog vijeka ljudi te rapidnog napretka znanstvenih i tehnoloških dostignuća, koja omogućuju sve detaljnije i minucioznije razdvajanje, definiranje i praćenje svakog patofiziološkog procesa u ljudskom organizmu. Zahvaljujući tome, znanstvena zajednica danas barata sa sve više spoznaja o mehanizmima kojima razne vrste aritmija narušavaju zdravlje i funkcioniranje pojedinca, pa tako i o mnogobrojnim potencijalnim mehanizmima njihovog utjecaja na kognitivno stanje pacijenta. Poseban fokus održava se upravo na fibrilaciji atrijskoj, koja će u dogledno vrijeme sasvim sigurno sve više i više opterećivati zdravstveni sustav diljem svijeta, zbog čega je maksimalno precizno i detaljno upoznavanje svih njenih aspekata od ključne važnosti za cjelokupno čovječanstvo.

2. ATRIJSKA FIBRILACIJA

Fibrilaciju atriya (FA), najčešću aritmiju u općoj populaciji, karakterizira brz i nepravilan srčani ritam. Strm porast incidencije u osoba starije životne dobi čini atrijsku fibrilaciju jednim od najznačajnijih javnozdravstvenih problema današnjice. Cjeloživotni rizik obolijevanja od FA iznosi 25%, odnosno FA će se dijagnosticirati u približno 1 od 4 osobe (1). Iz epidemioloških podataka proizlazi da je 2010. godine u svijetu 33,5 milijuna osoba bolovalo od FA (2). Uzevši u obzir produženi životni vijek stanovništva te poboljšanu zdravstvenu skrb, procjenjuje se da će se do 2050. godine broj oboljelih osoba udvostručiti (1).

Ovakva upečatljiva predviđanja dodatno dobivaju na težini razmotre li se neminovne posljedice i rizici kojima je izložen pojedinac s FA. Naime, snažna povezanost između FA i tromboembolijskih događaja rezultira gotovo dvostruko većim rizikom od smrtnog ishoda, uočenim još u Framinghamskoj studiji. Rizik od moždanog udara u osoba s FA povećan je gotovo 5 puta, posebice u osoba starije životne dobi (3). Također, 40% veći mortalitet utvrđen je u pacijenata s FA nakon akutnog infarkta miokarda u odnosu na pacijente sa sinusnim ritmom (4).

Atrijska fibrilacija, po smjernicama odbora American College of Cardiology/ American Heart Association/Heart Rhythm Society, klasificira se u sljedeće 3 podvrste:

- 1) paroksizmalna FA, epizode FA koje spontano prestaju unutar 7 dana
- 2) perzistentna FA, epizode FA u trajanju duljem od 7 dana
- 3) dugotrajna permanentna FA, prisutna dulje od 12 mjeseci (5).

Izrazito kompleksni patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka fibrilacije atriya, usprkos intenzivnom i ubrzanom istraživanju zadnjih godina, nisu posve razjašnjeni. Čini se da ključnu ulogu u nastanku FA imaju automatski fokusi, najčešće smješteni u području plućnih vena, koji odašilju val depolarizacije i iniciraju razvoj FA.

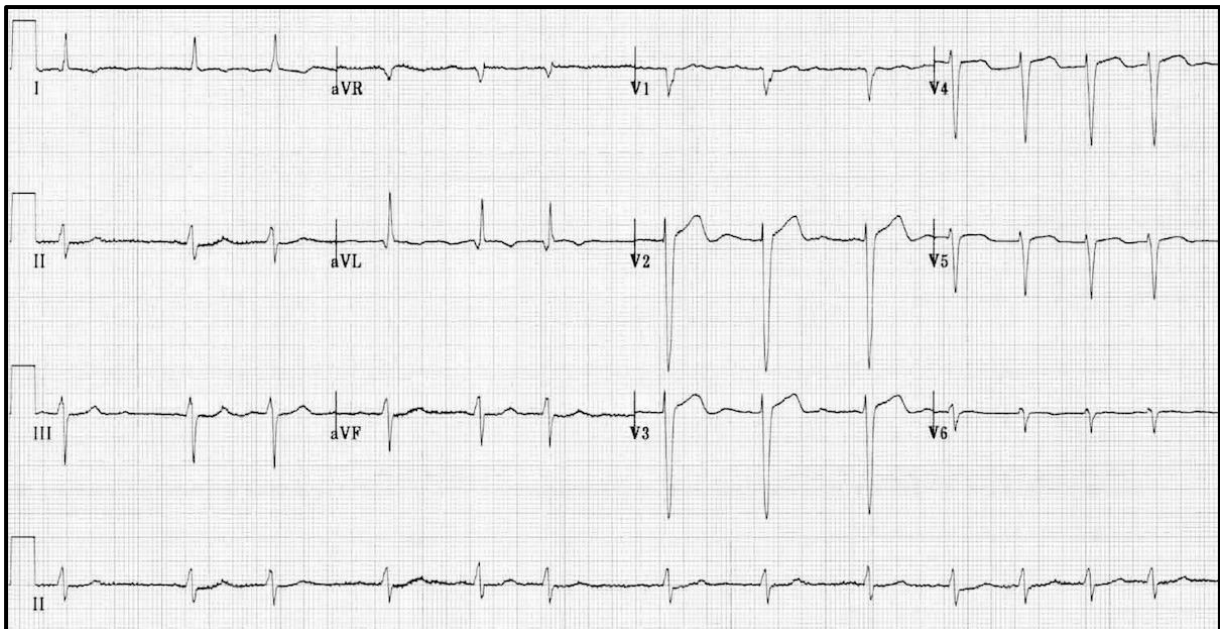
Nadalje, nedvojbena je utjecaj raznih modulacijskih čimbenika na povećanu podložnost za razvoj FA. Primjerice, skraćivanje efektivnog refrakternog perioda uslijed stimulacije vagalnog živca, kao i pojačan tonus simpatikusa, omogućuju razvoj fibrilacije atriya. Također, stimulacija autonomnog srčanog plexusa, smještenog u epikardijalnom masnom tkivu u blizini spoja lijevog atriya i plućnih vena, može djelovati proaritmogeno. Električno i strukturno remodeliranje samih atriya, uključujući promjene struja kalcija i natrija, gubitak miocita,

promjene u ekstracelularnom matriksu, fibrozu i dilataciju atrija, značajno doprinose podložnosti za razvoj raznovrsnih aritmija, od kojih je najčešća upravo atrijska fibrilacija (6,7). Pojedine podvrste fibrilacije atrija upućuju na povećan utjecaj pojedinog čimbenika na razvoj same aritmije. Tako na nastanak paroksizmalne atrijske fibrilacije najviše utječe aktivnost automatskih fokusa u kombinaciji s modulacijskim čimbenicima, a u patofiziološkom mehanizmu nastanka perzistentne i permanentne atrijske fibrilacije veću ulogu imaju kronične, strukturne promjene u miocitima atrija (7).

Klinička prezentacija pacijenta s FA veoma je raznolika. Neki su pacijenti asimptomatski usprkos brzom odgovoru ventrikula, u nekih se javljaju palpitacije, dispneja, zamor, vrtoglavice te simptomi dekompenziranog srčanog zatajenja.

Fizikalnim pregledom pacijenta utvrđuje se nepravilan srčani ritam te, u najvećem broju slučajeva, tahikardija (najčešće 110-140/min) (8).

Za potvrdu dijagnoze najčešće se koristi 12-kanalni EKG, koji pokazuje nepravilno nepravilni srčani ritam, odsustvo P-valova te tahikardiju.



Slika 1. EKG nalaz karakterističan za fibrilaciju atrija; vidljiv je iregularan odgovor ventrikula, fini fibrilacijski valovi u V₁ odvodu, odsutnost organizirane kontrakcije atrija, odnosno vidljivog P-vala (9).

U dijagnostičku obradu uključen je i transtorakalni te transezofagusni UZV, u svrhu procjene strukturnih bolesti srca i srčanih zalistaka te detekcije ugrušaka, što je od posebnog značaja prije primjene kardioverzije.

Razmatranju mogućih terapijskih opcija prethodi procjena rizika tromboembolije prema CHA₂DS₂-VASc bodovnom sustavu (Tablica 1). Pacijentima sa rezultatom većim od 2 prepisuje se oralna antikoagulantna terapija, koja podrazumijeva primjenu klasičnih antagonista vitamina K (VKA) ili novih oralnih antikoagulansa (NOAK) (10).

Tablica 1. CHA₂DS₂-VASc bodovni sustav – procjena rizika za tromboembolijski događaj.

CHA ₂ DS ₂ – VASc bodovni sustav	Bodovi
<i>Kongestivno srčano zatajenje</i>	1 bod
<i>Hipertenzija</i>	1 bod
<i>Dob ≥ 75 godina</i>	2 boda
<i>Diabetes mellitus</i>	1 bod
<i>MU/TIA/Tromboembolijski incident</i>	2 boda
<i>Vaskularna bolest (prethodni IM, PAD ili aortni plak)</i>	1 bod
<i>Dob 65-74 godine</i>	1 bod
<i>Ženski spol</i>	1 bod

Uspostavljanje kontrole srčanog ritma i frekvencije postiže se antiaritmičnim lijekovima poput amiodarona, flekainida, sotalola te beta-blokatora i nedihidropiridinskih blokatora kalcijских kanala. Kateterska ablacija alternativna je metoda kontroliranja srčanog ritma, primjenjiva u simptomatskih pacijenata koji ne podnose antiaritmičnu farmakoterapiju (10).

3. VASKULARNA DEMENCIJA

Nedavno skovani termin vaskularno kognitivno oštećenje uključuje nekoliko entiteta, različitih po težini kliničke slike i stupnju kognitivnog propadanja, kao što su vaskularni blagi kognitivni poremećaj (VaMCI), vaskularni kognitivni poremećaj (VCI) te vaskularna demencija (11).

Vaskularna demencija najčešći je oblik demencije u starijih osoba nakon Alzheimerove demencije, s udjelom od čak 25-50% svih slučajeva demencije (12). Definirana je cerebrovaskularnom bolešću ili neadekvatnim krvnim protokom kroz mozak kao uzročnim čimbenikom. Točnije, vaskularnu demenciju može uzrokovati bilo koja kardiovaskularna ili cerebrovaskularna bolest koja kao posljedicu ima vaskularnu disfunkciju ili ozljedu mozga (13).

Kardiovaskularne bolesti, uzrokujući hipoperfuziju ili embolizaciju, narušavaju funkciju i strukturu mozga, dok u cerebrovaskularne bolesti koje uzrokuju vaskularnu demenciju, osim uobičajenih čimbenika rizika za razvoj moždanog udara, spadaju i bolesti malih cerebralnih krvnih žila. Takve su bolesti najčešći neuropatološki nalaz u vaskularnoj i miješanoj demenciji, a najčešće se radi o arteriosklerozi i cerebralnoj amiloidnoj angiopatiji (13).

Čista vaskularna demencija relativno je rijetka, dok 30-40% svih slučajeva demencije zauzima miješana demencija s komponentama Alzheimerove i vaskularne demencije (14).

Čak 30% pacijenata poslije ishemijskog moždanog udara i 26% pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem zahvaćeno je vaskularnom demencijom (11).

Prevalencija VaMCI te učestalost progresije u vaskularnu demenciju nedovoljno su istraženi i vjerojatnost da je utjecaj VaMCI na zdravlje i funkcioniranje populacije podcijenjen vrlo je značajna (13).

Dijagnosticiranje vaskularne demencije zahtjevan je zadatak, s obzirom na širok spektar kliničkih slika koje obuhvaća; od asimptomatskih starijih osoba do osoba s prethodno utvrđenom demencijom, kad vaskularni čimbenici nisu jedini koji doprinose pogoršanju stanja i simptoma pacijenta.

Tipični simptomi uključuju ranu pojavu poremećaja izvršnih funkcija poput organiziranja i planiranja radnji uz relativno blag poremećaj pamćenja. Navedeni simptomi i znakovi često su popraćeni neuropsihijatrijskim poremećajima poput depresije, abulije, halucinacija i deluzija (13). Hod osobe koje pati od vaskularnog kognitivnog oštećenja nalikuje hodu osobe s lezijama ekstrapiramidnog puta; koraci su sitni, kratki i nesigurni.

Karakteristična značajka je fluktuacija težine disfunkcije te pogoršanje stanja koje prati svaki novi vaskularni incident (11).

Vaskularnu demenciju valjalo bi uključiti u diferencijalnu dijagnozu nakon utvrđivanja i povezivanja prisutnosti kognitivnog poremećaja, cerebrovaskularne bolesti i njihove vremenske usklađenosti (11).

U svrhu distinkcije Alzheimerove i vaskularne demencije često se rabi Hachinskijeva ishemijska ljestvica, koja s velikom točnošću kvantificira značaj i učinak vaskularnih čimbenika na razvoj demencije (15). Zbroj bodova veći od 7 upućuje na značajan utjecaj vaskularnih čimbenika (13).

Tablica 2. Hachinskijeva ishemijska ljestvica.

Hachinskijeva ishemijska ljestvica	Bodovi
<i>Nagla pojava simptoma</i>	2 boda
<i>Promjenjivi tijek</i>	2 boda
<i>Preboljeli moždani udar</i>	2 boda
<i>Fokalni neurološki simptomi</i>	2 boda
<i>Fokalni neurološki znakovi</i>	2 boda
<i>Pogoršanje na mahove</i>	1 bod
<i>Noćna smetenost</i>	1 bod
<i>Očuvanje osobnosti</i>	1 bod
<i>Depresija</i>	1 bod
<i>Somatske tegobe</i>	1 bod
<i>Emocionalna inkontinencija</i>	1 bod
<i>Hipertenzija</i>	1 bod
<i>Ateroskleroza</i>	1 bod

Neizostavni testovi za definitivnu dijagnozu VCI uključuju neuropsihološke testove i kognitivne testove probira, poput The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), koji se pokazao osjetljivijim u procjeni VCI od Mini-Mental State Examination (MMSE) (16).

Nadalje, potrebno je pacijenta podvrgnuti slikovnim pretragama mozga s ciljem detekcije klinički neprepoznatih elemenata cerebrovaskularne bolesti, kao što su nelakunarni infarkti, hiperintenziteti bijele tvari (WMH), mikrokrvarenja, atrofija i površinska sideroza (17).

Zaključno, definitivna dijagnoza, prema kriterijima International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VAS-COG), utemeljena je na detekciji VCI, cerebrovaskularne bolesti (ili moždani udar u povijesti bolesti pacijenta ili detekcija silentne cerebrovaskularne bolesti slikovnim pretragama) te procjena da je vaskularna bolest dovoljno ozbiljna da uzrokuje kognitivna oštećenja (18).

4. ATRIJSKA FIBRILACIJA I KOGNITIVNE FUNKCIJE

Moždani udar, s demencijom kao trajnom posljedicom, neupitno je i snažno povezan sa prisutnošću atrijske fibrilacije, što vodi do zaključka da je atrijska fibrilacija važan rizični čimbenik za razvoj demencije. Međutim, u posljednje se vrijeme intenzivno ispituje postojanje povezanosti fibrilacije atrijske i pogoršanja kognitivne funkcije neovisno o preboljelom moždanom udaru. S obzirom na golem broj pacijenata, odnosno značajan dio populacije koji je zahvaćen aritmijama, osobito FA, logično je da se veliki napori i resursi ulažu u znanstvena istraživanja s ciljem dokazivanja postojanja i jačine takve povezanosti.

Zaključak nedavno provedene metaanalize, tijekom koje su obrađeni rezultati ukupno 21 studije, utvrđuje korelaciju između atrijske fibrilacije i kognitivnog propadanja pacijenata bez obzira na prethodni moždani udar, pritom ističući da je povezanost slabije izražena u pacijenata bez moždanog udara u povijesti bolesti (19).

Nadalje, presječno istraživanje provedeno na više od 4000 pacijenata na Islandu detektiralo je smanjen volumen sive tvari te značajno lošije rezultate testova procjene kognitivne funkcije u pacijenata s FA u odnosu na zdrave pojedince, bez obzira na pojavu moždanog udara. Smanjenje volumena mozgovine posebno je bilo izraženo u pacijenata s perzistentnom FA i pokazivalo je linearnu ovisnost s trajanjem FA (20).

Slične rezultate objavila je skupina znanstvenika u Njemačkoj, usporedivši nalaze magnetske rezonancije osoba oboljelih od FA i zdravih osoba te rezultate neuropsiholoških testiranja navedenih dviju skupina pojedinaca, prethodno isključivši pacijente koji su preboljeli moždani udar te koji boluju od bilo kakvih neuroloških bolesti. Uočeno je izraženo smanjenje volumena hipokampusa u pacijenata s FA, no pri usporedbama ostalih mjera mozga razlika nije uočena. Takvi se rezultati pripisuju osjetljivošću i plastičnošću hipokampusa, zbog kojih se volumen hipokampusa može koristiti kao puno osjetljivija metoda procjene oštećenja mozga nego procjena ukupnog volumena mozga, na kojeg utječu razne varijable poput visine i težine pojedinca. Također, pojedinci s FA imali su lošije rezultate pri testiranju funkcija učenja, pamćenja, pažnje i izvršnih funkcija (21).

Međutim, prisutnost nekoliko važnih potencijalnih čimbenika zabune dovodi do nedoumica i sumnji u ovu korelaciju. Primjerice, činjenica da se FA češće javlja u osoba starije životne dobi, kao i razni oblici demencija, mogla bi rezultirati pogrešnim zaključkom o povezanosti ove dvije bolesti, no u stvarnosti obje bi mogle biti samo dokaz podležće sistemske bolesti krvožilja. Valja uzeti u obzir i dugotrajnost patofizioloških procesa koji vode razvoju demencije, a započinju mnogo ranije od pojave prvih kliničkih simptoma bolesti (22).

Upravo na takve dileme fokusiralo se znanstveno istraživanje koje je uključilo preko 10 000 pojedinaca iz Whitehall II prospektivnog kohortnog istraživanja te ispitalo povezanost trajanja FA i kognitivnog propadanja te utjecaj prateće koronarne bolesti srca i pojave moždanog udara na navedenu povezanost. Rezultati su pokazali naglašenije pogoršanje kognitivnih sposobnosti u pacijenata kojima je atrijska fibrilacija dijagnosticirana u mlađoj životnoj dobi, drugim riječima, u onih pacijenata dulje izloženima nepravilnom srčanom ritmu. Usprkos tome, kad su se uzeli u obzir i pojava moždanog udara i koronarne bolesti srca, trajanje FA i kognitivno propadanje više nisu bili statistički značajno povezani. U zaključku istraživanja autori konstatiraju da moždani udar samo djelomično objašnjava povezanost FA i razvoja demencije te da je daljnje proučavanje ove teme od velike važnosti (22).

Sukladnim zaključcima rezultiralo je i znanstveno istraživanje u kojem je više od 6000 ispitanika praćeno više od 20 godina; najjača korelacija uočena je u mlađih pojedinaca, s naglaskom na one u kojih je FA već dugo prisutna (23).

S obzirom na navedene podatke, očigledna je potreba za ranom dijagnostikom i ranim početkom liječenja FA, kao i detaljnije, opsežnije i preciznije istraživanje svih povezanih čimbenika koji imaju ulogu u ovom kompleksnom patofiziološkom slijedu.

5. POTENCIJALNI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

5.1. TROMBOZA I EMBOLIZACIJA

Prema Virchowljevoj trijadi, za formiranje ugruška potrebno je ispunjenje tri uvjeta: promjene u protoku krvi, promjene krvožilne stijenke te promjene sastava krvi. U pacijenata s fibrilacijom atrijske, sve su tri patološke promjene prisutne, što neminovno dovodi do protrombotskog, odnosno hiperkoagulabilnog stanja (24).

Neadekvatna kontrakcija atrijske rezultira usporenim i nepravilnim protokom krvi, najizraženijim u aurikuli lijeve atrijske, zbog njezine anatomske građe. Aurikula lijeve atrijske duguljast je prostor s uskim otvorom koji često podliježe dilataciji tijekom razvoja atrijske fibrilacije, što je, uz smanjenu brzinu punjenja i pražnjenja lijeve atrijske, glavni predisponirajući čimbenik za stvaranje tromba i embolizaciju (25).

Edem i fibrinozna transformacija endokarda uzrokuju i njegov makroskopski uočljiv naborani, grubi izgled, a često se na patohistološkom nalazu detektiraju područja denudiranog endotela u pacijenata sa FA i cerebralnom embolizacijom (26). Elektronskom mikroskopijom dokazano je da su oštećenje i posljedična disfunkcija endokarda intenzivniji u aurikuli lijeve atrijske u usporedbi s aurikulom desne atrijske (27). Fibrilaciju atrijske, međutim, prate i ekstrakardijalne promjene; aortni plakovi prisutni su čak u 57% pacijenata s FA, od kojih se 25% može svrstati u kompleksne plakove zbog prisutnosti ulceracija, mobilnih elemenata ili debljine više od 4 mm (28).

U krvi pacijenata s FA pronalaze se abnormalne koncentracije protrombotskih faktora, poput fragmenata protrombina i kompleksa trombin-antitrombin te fibrinogena (29). Nadalje, poremećena funkcija trombocita očituje se njihovom intenzivnijom agregacijom, što, uz povišene upalne parametre (npr. CRP), pridonosi sveukupnom hiperkoagulabilnom stanju organizma (30).

Navedeni pronalasci upućuju na definitivnu korelaciju FA i formiranja tromba, pa i posljedične udaljene embolizacije. S obzirom na podatak da nakon preboljelog moždanog udara, gotovo trećina pacijenata razvije neki oblik demencije (31), povezanost FA i kognitivne deterioracije više je nego jasna.

5.2. CEREBRALNA HIPOPERFUZIJA

Protok krvi kroz mozak određen je cerebralnim perfuzijskim tlakom i cerebrovaskularnim otporom, a cerebralni perfuzijski tlak razlika je srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijskog tlaka te normalno iznosi oko 70 mmHg (32). Iregularnost srčanog ritma tipična za fibrilaciju atriya ima znatan utjecaj na opskrbu mozga krvlju, budući da rezultira smanjenim udarnim volumenom lijevog ventrikula. U pacijenata s kroničnom FA i konkomitantnom srčanom bolešću, udarni volumen može biti smanjen čak 20%, što može dovesti do snižavanja cerebralnog protoka krvi, i to najizraženije u pacijenata mlađe životne dobi (33).

Novije istraživanje procjenjivalo je cerebralnu perfuziju indirektno pomoću mjerenja brzine protoka krvi kroz *a. cerebri media* transkranijalnom Doppler ultrasonografijom u 187 pacijenata sa srčanim zatajenjem. Srčano zatajenje praćeno je značajnim kognitivnim deficitom koji se pripisuje upravo smanjenoj cerebralnoj perfuziji te su rezultati testova procjene kognitivne funkcije, sukladno tome, bili loši u većine ispitivanih pacijenata. Međutim, rezultati su ukazivali na dodatni učinak koji FA ima na kognitivno propadanje pacijenata sa srčanim zatajenjem. Naime, rezultati testova procjene kognitivne funkcije pacijenata u kojih je srčano zatajenje bilo praćeno fibrilacijom atriya bili su lošiji od rezultata onih pacijenata bez prateće atrijske fibrilacije. Analogno tome, cerebralna perfuzija u pacijenata s obje bolesti bila je značajno slabija u odnosu na drugu skupinu pacijenata (34).

Suboptimalan protok krvi kroz mozak često je udružen s embolizacijom, što onemogućava adekvatno odstranjivanje embolusa i dopremu krvi u hipoperfundirana područja (35). Ovaj fenomen tumači i dodatno dovodi u vezu pojavu aritmije, smanjeni srčani minutni volumen, formiranje tromba i embolizaciju, što kumulativno negativno utječe na funkciju mozga i kognitivne sposobnosti.

5.3. MIKROANGIOPATIJA

Bolest malih krvnih žila mozga jedna je od najčešćih neuroloških bolesti osoba starije životne dobi i najčešći uzrok pojave vaskularne demencije. Ateroskleroza i strukturne promjene stijenke moždanih arteriola, venula i kapilara znatno povećavaju mogućnost opstrukcije njihovog lumena ili perforacije njihove stijenke i posljedičnog krvarenja (36). U nalazima slikovnih pretraga uočavaju se hiperintenziteti bijele tvari, prošireni perivaskularni prostori, lakune, mali subkortikalni infarkti, mikrokrvarenja i atrofija mozga (17). 2013. godine Wardlaw et al. odredili su jasne i jednoznačne definicije navedenih nalaza (Tablica 3).

Tablica 3. nazivlje i definicije nalaza magnetske rezonancije karakterističnih za bolest malih krvnih žila mozga (17).

Hiperintenziteti bijele tvari	Abnormalnosti signala bijele tvari varijabilne veličine bez kavitacije
Prošireni perivaskularni prostori	Područja ispunjena tekućinom koja prate tok krvne žile, sa signalom sličnim cerebrovaskularnom likvoru
Lakune	Okrugle ili ovalne šupljine ispunjene tekućinom, velike oko 3-15 mm
Mali subkortikalni infarkti	Dokaz malog infarciranog područja u irigacijskom području jedne perforantne arteriole
Mikrokrvarenja	Područja s odsustvom signala velika 2-5 mm
Atrofija mozga	Smanjeni volumen mozga bez specifične makroskopske fokalne ozljede poput traume ili infarkta

Lezije bijele moždane tvari mogu se podijeliti na periventrikularne i subkortikalne, a hiperintenziteti se mogu javiti i u područjima sive tvari (17). Periventrikularna bijela tvar posebice je osjetljiva na nedostatnu opskrbu krvlju zbog svoje terminalne arterijske opskrbe te se snažnije povezuje s kognitivnim propadanjem (37).

Usprkos oskudnom broju radova fokusiranih na povezanost fibrilacije atrijske i bolesti malih krvnih žila mozga, studija provedena na više od 1000 ispitanika pokazala je da su periventrikularne lezije bijele tvari uočljive na MR-u više nego dvostruko češće u pojedinaca s FA u usporedbi s osobama bez FA, dok za subkortikalne lezije bijele tvari takva korelacija nije pronađena. Ovakva bi povezanost mogla biti posljedica dvaju patoloških procesa: cerebralne hipoperfuzije ili kardijalne tromboembolije, od kojih se oba dovode u izravnu vezu sa fibrilacijom atrijske (37).

Cerebralna mikrokrvarenja nakupine su produkata razgradnje krvnih stanica, točnije, makrofaga ispunjenih hemosiderinom. Indikator su bolesti malih krvnih žila te disfunkcije njihova endotela, a pronalazimo ih pomoću magnetske rezonancije, i to u neposrednoj blizini zahvaćenih krvnih žila (38). Rezultati istraživanja provedenog na više od 200 osoba, koje je usporedilo nalaze MR-a u osoba sa i bez fibrilacije atrijske, ukazali su na znatno veću prevalenciju

cerebralnih mikrokrvarenja u osoba s FA. Osim toga, prisutnost cerebralnih mikrokrvarenja pokazala se kao pouzdan prediktor za razvoj asimptomatskih cerebralnih infarkta u budućnosti (39).

Patofiziološki procesi koji dovode do mikroangiopatije, klinička prezentacija bolesti i njen utjecaj na kognitivno funkcioniranje pojedinca nedovoljno su istražene i nepotpuno definirane teme, no ova je tema, sudeći po trenutno dostupnim podacima iz literature, definitivno vrijedna daljnjeg, intenzivnog proučavanja.

5.4. KRIPTOGENI MOŽDANI UDAR

Prema najčešće upotrebljavanoj, Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) klasifikaciji, ishemijski moždani udar može se, prema etiologiji, svrstati u jednu od 5 kategorija (Tablica 4).

Tablica 4. TOAST klasifikacija ishemijskog moždanog udara u 5 podtipova (40).

Podtip	Uzrok
1	Tromboza ili embolija porijeklom iz velikih krvnih žila
2	Embolija porijeklom iz srca
3	Okluzija malih krvnih žila
4	Ostali utvrđeni uzroci
5	Neutvrđeni uzrok

Otprilike 25-40% svih ishemijskih moždanih udara klasificira se kao moždani udar neutvrđenog ili nepoznatog uzroka (41). Težina kliničke slike varira, no generalno je blaža od kardioemboličkih, a ozbiljnija od kliničke slike lakunarnih moždanih udara (42).

Većina kriptogenih moždanih udara ustvari nastaje zbog embolizacije, no porijeklo samog embolusa nije jasno određeno ili je nepoznato. Primjerice, podležeći entitet za embolizaciju u cirkulaciju mozga može biti perzistentni foramen ovale (PFO) ili neka druga abnormalnost atrijskog septuma poput atrijskog septalnog defekta (ASD) ili aneurizme atrijskog septuma, koji značajno povećavaju rizik za kriptogeni moždani udar u pojedinaca mlađih od 55 godina (42).

Nadalje, substenotička ateroskleroza, gdje se lumen žile sužava za 30-70%, kao i disekcija, fibromuskularna displazija, vaskulitisi i rijetka genetska stanja mogu dovesti do moždanog udara čiji je uzrok teško odrediti (42).

Osim klinički evidentne fibrilacije atrijske i posljedičnih poremećaja protoka krvi koje uzrokuje, mogući uzrok kriptogenog moždanog udara pojava je asimptomatske paroksizmalne FA, detektabilne samo monitoriranjem pacijenta u trenutku njene pojave. Ovaj se fenomen naziva okultnom ili supkliničkom atrijskom fibrilacijom (42,43).

Više od 2500 pacijenata s implantiranim pacemakerom ili defibrilatorom praćeno je tijekom 2.5 godine kako bi se odredilo koliko su česte epizode paroksizmalne FA koja se klinički ne prezentira. Takve epizode definirane su atrijskom frekvencijom $>190/\text{min}$ tijekom perioda duljeg od 6 minuta. Utvrđeno je da su pacijenti u kojih je implantabilni uređaj detektirao supkliničku atrijsku tahiaritmiju pod 2.5 puta većim rizikom za razvoj ishemijskog moždanog udara od pacijenata u kojih atrijska tahiaritmija nije dokazana. Također, pojava simptomatske atrijske fibrilacije bila je znatno rjeđa od pojave klinički nevidljive atrijske fibrilacije u ispitivanih pojedinaца (43).

5.5. SUPKLINIČKI MOŽDANI UDAR

Klinička prezentacija moždanog udara veoma je raznolika; pacijentovo stanje može se akutno pogoršati te mogu zaostati opsežne posljedice, no u nekim slučajevima, pacijent može biti sasvim nesvjestan samog inzulata te simptomi mogu posve izostati. Međutim, dokazano je da i takvi, supklinički cerebrovaskularni inzult ostavljaju nezanemarlivu štetu i dugoročno narušavaju funkcioniranje i zdravlje pacijenta. Iz razloga nedostatka simptoma, supklinički moždani udar u pravilu se otkriva kasno, često pri evaluaciji akutno nastalog simptomatskog moždanog udara. Lezije otkrivene MR-om koje se klasificiraju kao supklinički inzult manje su od 3 mm i hiperintenzivne na T2 sekvenci (44).

Supklinički inzult povećavaju ukupnu smrtnost te potenciraju razvoj vaskularnog kognitivnog oštećenja, no, važnije od svega, nose dvostruko veći rizik od razvoja simptomatskog cerebrovaskularnog inzulata, baš kao i prethodni, klinički evidentni, moždani udar (44).

Još 1995. godine, studija provedena na više od 500 pojedinaца s fibrilacijom atrijske pobudila je sumnju da FA povećava rizik razvoja supkliničkog moždanog udara. U gotovo 15% pregledanih nalaza CT-a mozga pacijenata s FA pronađeni su dokazi jednog ili više supkliničkog moždanog udara, u odsutnosti bilo kakvih neuroloških simptoma (45).

Tijekom nedavno provedenog istraživanja, 935 ispitanika praćeno je više od 10 godina i evaluirani su njihovi nalazi magnetske rezonancije mozga. U pacijenata s fibrilacijom atrijske prisutnost supkliničkog moždanog udara detektirana je dvostruko češće u usporedbi s osobama sa sinusnim ritmom. Također, istraživanje je dovelo do iznenađujućeg zaključka da fibrilacija atrijske nije bila povezana s kognitivnim pogoršanjem u pacijenata u kojih supklinički cerebrovaskularni inzult u nalazima MR-a nije pronađen. Sukladno tome, utvrđena je povezanost supkliničkog moždanog udara i kognitivnog propadanja bez obzira na prisutnost fibrilacije atrijske (46).

6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

6.1. FIBRILACIJA ATRIJA

6.1.1. Antiaritmični lijekovi

Brojni lijekovi iz skupine antiaritmika u širokoj su uporabi u svrhu prorjeđivanja pojave i smanjenja trajanja aritmija te s ciljem snižavanja stopa mortaliteta i broja hospitalizacija povezanih s aritmijama. S druge strane, sami antiaritmici nerijetko ostvaruju proaritmogene učinke i djeluju toksično ne samo na kardiovaskularni, već i na razne druge organske sustave (47). Također, istraživanja su pokazala da kontrola srčane frekvencije u atrijskoj fibrilaciji djelotvornije smanjuje rizik kardiovaskularnih incidenata poput moždanog udara, tromboembolija, krvarenja te zatajenja srca u usporedbi s kontrolom srčanog ritma primjenom antiaritmične farmakoterapije. Ozbiljne i potencijalno fatalne nuspojave uporabe antiaritmika uključuju „torsade de pointes“, ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju, atrijsku undulaciju s 1:1 atrioventrikularnim provođenjem, atrioventrikularni blok III. stupnja i slično (48). Važan je i podatak da je uspostavljanje sinusnog ritma uz primjenu antiaritmika u jednom istraživanju bilo uspješno u svega 39%, a u drugom u samo 23% pacijenata s FA (48,49).

Navedeni nedostaci uzrok su primjene antiaritmika u svega nekoliko indikacija; prepisuju se pacijentima s perzistentnom FA i izraženim simptomima usprkos primjeni lijekova za kontrolu srčane frekvencije. U pacijenata sa strukturno zdravim srcem, lijekovi prvog izbora su flekainid, propafenon, dronedaron i sotalol, a jedini sigurni lijekovi primjenjivi za pacijente sa srčanim zatajenjem su amiodaron i dofetilid (50).

6.1.2. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)

Snižavanje perifernog arterijskog otpora, smanjivanje tlačnog opterećenja srca, dilatacija bubrežnih krvnih žila i pojačana natriureza primjeri su dobro i dugo poznatih funkcija lijekova iz skupine ACE inhibitora. Indikacije za njihovu uporabu najčešće su bolesti današnjice; hipertenzija, šećerna bolest te zatajenje srca, a sastavni su dio terapijskog režima poslije preboljelog infarkta miokarda (51).

Međutim, pokraj spomenutih učinaka ACE inhibitora, otnedavno se sve češće spominje njihova uloga u smanjenju rizika od kognitivnog propadanja i usporavanju napredovanja demencije. Istraživanje na oko 800 pacijenata s dijagnozama Alzheimerove, vaskularne i miješane demencije uspoređivalo je rezultate testova kognitivne funkcije u pacijenata koji ne primaju ACE inhibitore s onima koji su ih tek počeli uzimati i s onima koji su na terapiji ACE

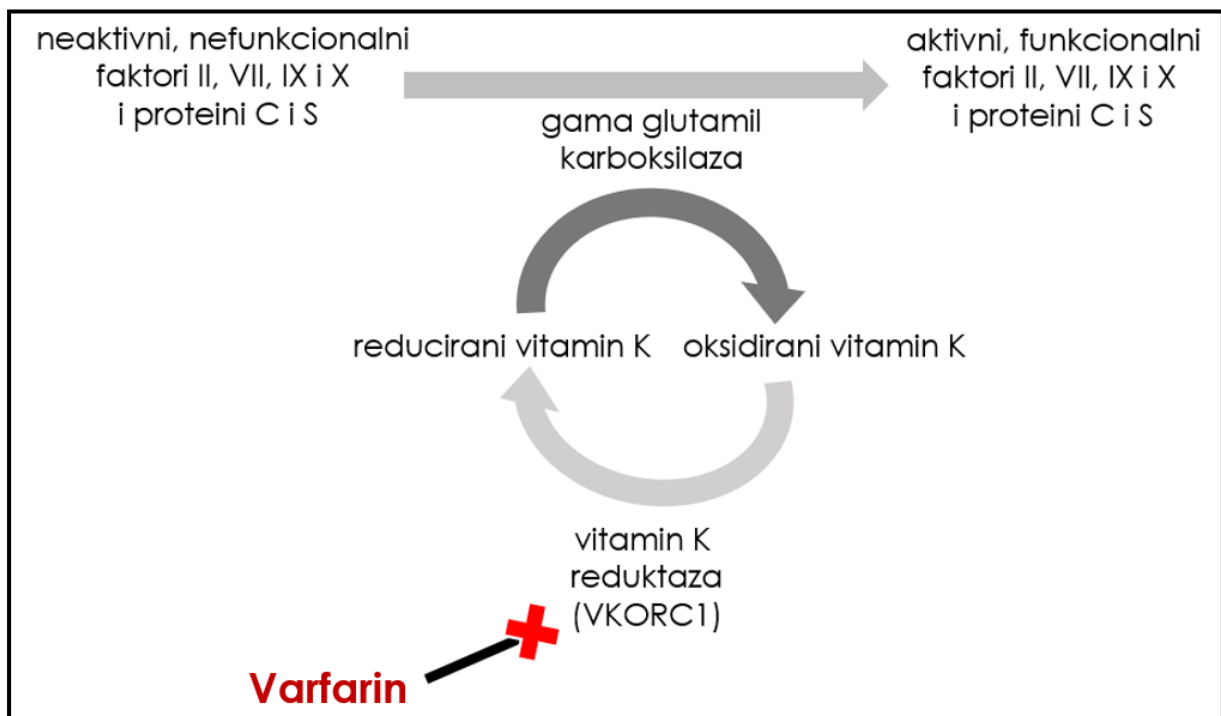
inhibitorima dulje vrijeme. Upotrebljavani su samo tzv. centralno djelujući ACE inhibitori, odnosno oni koji prelaze krvno-moždanu barijeru, poput perindopрила. Rezultati su jasno demonstrirali pozitivne učinke ACE inhibitora u pacijenata koji tek započinju s terapijom; rezultati testova kognitivne funkcije u tih pacijenata poboljšali su se u odnosu na rezultate prije početka terapije. Nadalje, u osoba koje dugotrajno uzimaju ACE inhibitore, pogoršanje kognitivnih sposobnosti bilo je sporije nego u osoba bez terapije (52).

Ova relativno nova spoznaja mogla bi barem djelomično upotpuniti listu trenutno primjenjivanih lijekova za usporavanje tijeka demencija. Nedvojbeno je potrebno dodatno istražiti sve aspekte i potencijalne učinke na pacijente s demencijom, kao i trajanje pozitivnih učinaka ACE inhibitora, budući da trenutni rezultati daju naslutiti da su njihovi učinci, iako povoljni, relativno kratkog vijeka.

6.1.3. Oralni antikoagulansi

Klasični antagonisti vitamina K

Uporaba klasičnih antikoagulantnih lijekova duboko je uvriježena u kliničkoj praksi diljem svijeta. Mehanizam djelovanja takvih lijekova, čiji je predstavnik varfarin, blokada je obnavljanja reducirane forme vitamina K koji sudjeluje u procesu stvaranja čimbenika zgrušavanja, poput faktora II (trombin), VII, X i X.



Slika 2. Mehanizam djelovanja varfarina.

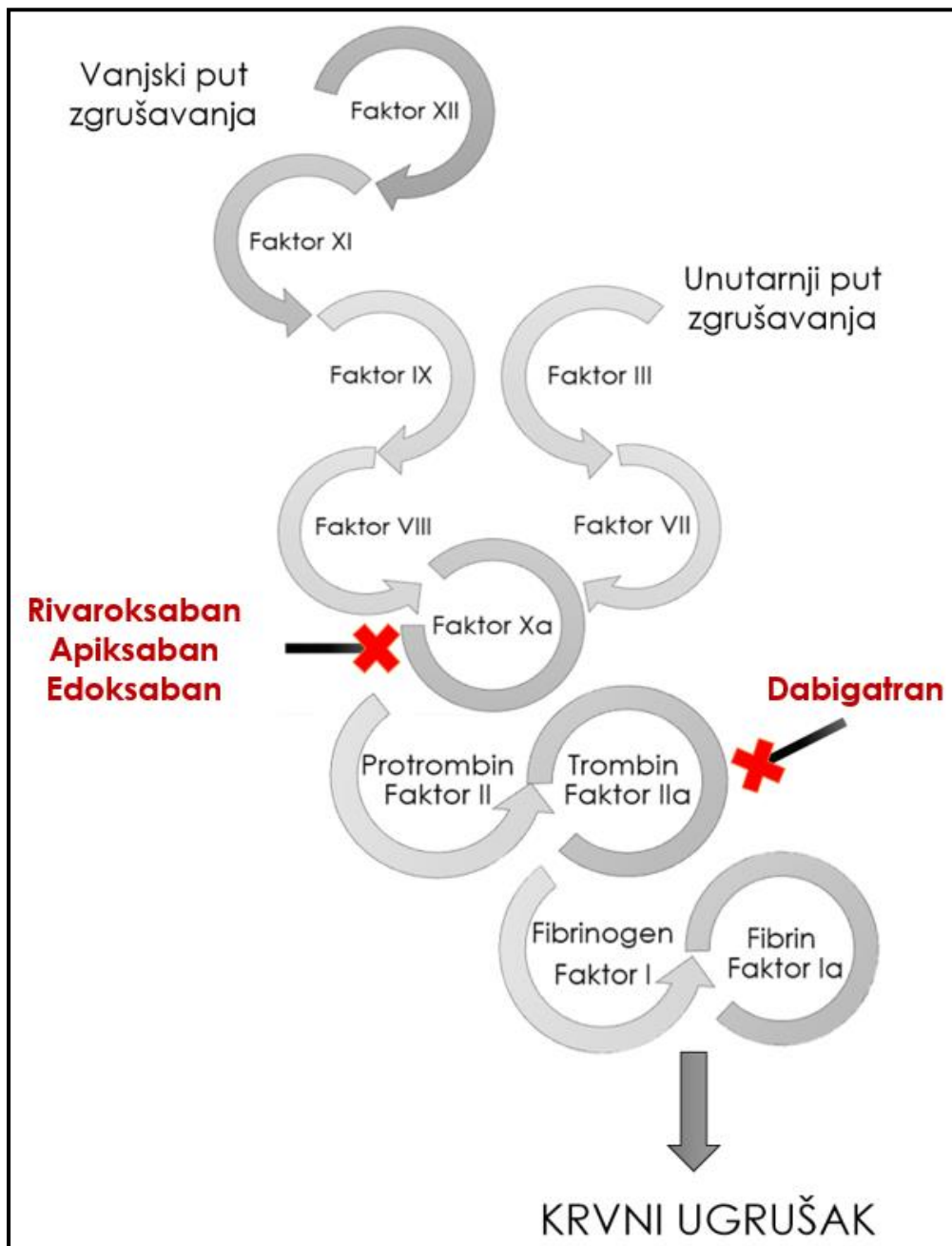
Varfarin je, zbog svog dugog poluvijek a života i dobre bioraspoloživosti, vrlo prikladan i jednostavan za uporabu, budući da se može primjenjivati jednom dnevno, što povoljno djeluje na suradljivost pacijenata. Također, njegovi se učinci jednostavno i brzo mogu poništiti primjenom svježe smrznute plazme, u kojoj su sadržani svi faktori koagulacije (53). U suprotnosti tome, klasični kumarinski preparati posjeduju nekoliko nepovoljnih osobina, poput teratogenosti, značajne interakcije sa svim prehranbenim namirnicama koje sadržavaju vitamin K te potrebe za učestalom kontrolom vrijednosti INR-a i prikladnim daljnjim doziranjem lijeka (54).

Preporučeno je da sve osobe oboljele od fibrilacije atrijske, sa CHA_2DS_2 -VASc rezultatom od 2 i više, primaju neki oblik antikoagulantne terapije, s ciljem prevencije poznatih i čestih pratećih patologija, kao što su tromboembolije i posljedični moždani udar. Međutim, dok je antikoagulantni učinak varfarina jasan i dugo poznat, zasad je neutvrđena korelacija primjene varfarina i kognitivnog propadanja u pacijenata s atrijskom fibrilacijom. Opsežno švedsko istraživanje pratilo je gotovo 450 000 pacijenata s fibrilacijom atrijske te pokazalo veoma izraženo smanjenje incidencije demencije u pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji u usporedbi s pacijentima koji nisu primali antikoagulanse. Sukladno tome, rizik od pogoršanja kognitivnih sposobnosti bio je niži u pacijenata koji su bez odlaganja, nakon dijagnosticiranja fibrilacije atrijske, počeli s uporabom oralne antikoagulantne terapije, što upućuje na korelaciju trajanja fibrilacije atrijske bez zaštite antikoagulantima i rizika pojave kognitivnog oštećenja (55).

Slične zaključke donijelo je i istraživanje na više od 2500 pacijenata u SAD-u, koje je testiralo hipotezu o povezanosti niskog postotka vremena u terapijskom rasponu antikoagulantnih lijekova i opasnosti razvoja demencije. Podaci su pokazali povezanost nedovoljne, ali i prekomjerne antikoagulacije s kognitivnom deterioracijom pacijenata. Točnije, 1% vremena nedostatne antikoagulacije pratio je porast rizika od demencije od 1,8%, a 1% vremena pretjerane antikoagulacije nosio je 1,7% rizika od razvoja demencije. Budući da lijekovi protiv zgrušavanja povećavaju rizik od intracerebralnog krvarenja za čak 5 puta, logično je da neumjerena uporaba antikoagulanasa provocira razvoj mikro- i makrokrvarenja u čitavom organizmu, pa i u središnjem živčanom sustavu. Analogno tome, manjkava antikoagulacija izaziva razvoj mikro- i makroembolusa i također doprinosi pogoršavanju funkcioniranja pojedinca (56).

Novi oralni antikoagulansi (NOAK)

Određene nepovoljne i nepraktične karakteristike klasičnih antikoagulansa ukazivale su na potrebu razvoja nove vrste farmakoloških agensa protiv zgrušavanja krvi. Nakon završetka eksperimentalnih istraživanja, uslijedila je revolucija u području oralne antikoagulantne terapije pojavom tzv. novih oralnih antikoagulansa (NOAK) na tržištu.



Slika 3. Mehanizam djelovanja novih oralnih antikoagulansa (NOAK).

Neupitna prednost ovih novih lijekova njihova je fiksna doza bez potrebe za konstantnom kontrolom, manje interakcija i širok terapijski raspon. NOAK možemo podijeliti u dvije skupine; direktne inhibitore trombina, čiji je predstavnik dabigatran, i direktne inhibitore faktora koagulacije Xa, kao što su rivaroksaban, apiksaban i edoksaban (54).

S pojavom novih antikoagulansa na tržištu nastale su i nove nedoumice; hoće li NOAK efikasnije štititi pacijente od neželjenih kardiovaskularnih incidenata od tradicionalne antikoagulantne terapije kumarinskim preparatima, treba li pacijente prebacivati sa klasičnih preparata na nove, kojim pacijentima je prikladnije prepisati pojedinu vrstu lijeka? Iz tih razloga, velik broj znanstvenih istraživanja i publikacija bavi se usporedbom ovih dvaju oblika terapije.

Metaanaliza znanstvenih istraživanja s uključenih preko 70 000 pacijenata s fibrilacijom atriya objavila je sljedeće podatke; u pacijenata liječenih novim oralnim antikoagulansima rizik za razvoj hemoragijskog moždanog udara smanjen je za 19% u usporedbi s pacijentima na varfarinu, značajno je smanjena incidencija intrakranijskog krvarenja i ukupnog mortaliteta, no u usporedbi s varfarinom, povećan je rizik gastrointestinalnog krvarenja. Pri uspoređivanju ovih dvaju terapijskih opcija važno je uzeti u obzir vrijeme u terapijskom rasponu varfarina, budući da u pacijenata u kojih je ono nisko, primjerice ispod 66%, benefiti terapije novim antikoagulansima dolaze još više do izražaja no u pacijenata koji su većinu vremena u terapijskom rasponu (57). Sudeći po rezultatima navedene metaanalize, moglo bi se konstatirati da, budući da terapija novim antikoagulansima umanjuje vjerojatnost intracerebralnog krvarenja, ujedno umanjuje i vjerojatnost razvoja demencije. Usprkos tome, istraživanje s gotovo 450 000 uključenih pacijenata nedavno je iznijelo zaključke da, kad se uzme u obzir vjerojatnost da osoba zaista primi jedan od ova dva oblika terapije (metoda analize propenziteta), ne postoji razlika u zaštiti od razvoja demencije između NOAK i klasičnih antagonista vitamina K (55).

Budući da su NOAK tek nedavno uvedeni u široku uporabu, logično je da sve mane i prednosti njihovog korištenja nisu još otkriveni ni jasno definirani. Neke od takvih zaključaka znanstvena zajednica zasigurno će donijeti tek nakon dugog niza godina rasprostranjene uporabe ovih lijekova, kad će biti jednostavnije spoznati njihove dugoročne dobre i loše učinke.

6.1.4. Ablacijsko liječenje

Invazivna terapijska metoda, izolacija plućnih vena radiofrekventnom (RF) ili krioenergijom, pogodna je opcija za pacijente sa simptomatskom paroksizmalnom fibrilacijom atrijske s učestalim recidivima usprkos antiaritmičnoj terapiji, za čiji se mehanizam nastanka pretpostavlja automatizam porijeklom iz plućnih vena.

RF ablacija uključuje zagrijavanje i spaljivanje jedne po jedne točke tkiva radiofrekventnom energijom, pri čemu se formira linija oko ušća plućnih vena. Tijekom tog procesa, endotel se neminovno oštećuje, zbog čega raste rizik od formiranja tromba na mjestu primjene same energije.

Alternativa radiofrekventnoj, krioenergija, u uporabi je puno kraće, a prednost njene primjene je očuvanje arhitekture tkiva i integriteta endotela, čime se vjerojatnost tromboze značajno umanjuje.

Glavni cilj obiju metoda prekid je provođenja impulsa iz automatskih fokusa u plućnim venama na miokard lijevog atrijske, što onemogućava indukciju fibrilacije atrijske. Uspješnost ovih oblika liječenja ovisi o vrsti FA, a literatura navodi da je dvogodišnja uspješnost jedne procedure RF ablacije u pacijenata s paroksizmalnom FA 50-75%, a s perzistentnom FA 30-40%. Održavanje sinusnog ritma uspješnije je u pacijenata u kojih je procedura ponovljena. Što se krioablacije tiče, podaci su puno oskudniji zbog relativno kratkog vremena korištenja.

Komplikacije invazivnih elektrofizioloških metoda liječenja FA javljaju se u oko 4-5% slučajeva, a u najozbiljnije spadaju perforacija miokarda i tamponada, manifestni moždani udar, stenoza plućnih vena i atrioezofagealna fistula (7).

Učinak naizgled manje opasnih, ali dugoročno nedvojbeno značajnih posljedica izolacije plućnih vena evaluirala je studija na 23 pacijenta praćena tijekom i nakon procedure RF i krioablacije. U gotovo 15% pacijenata pronađene su nove ishemične lezije mozga neposredno nakon zahvata, a jedan je pacijent pretrpio značajan moždani udar s vrlo ozbiljnim i izraženim simptomima. 3 mjeseca nakon zahvata, rezultati neuropsihološkog testiranja pacijenata podvrgnutih ablaciji bili su pogoršani u preko 50% slučajeva, u usporedbi s kontrolnom skupinom, u kojoj je svega 18% pojedinaca pokazalo slabije rezultate testova (58). Slične rezultate pokazalo je istraživanje na 150 pacijenata liječenih radiofrekventnom ablacijom, koje je, nakon komparacije rezultata testova kognitivne funkcije sa kontrolnom skupinom, zaključilo da se u 13% pacijenata nakon ablacije javlja tzv. postoperativna neurokognitivna disfunkcija (59). Također, nedvojbeno je prisutnost cerebralnih mikroembola tijekom samog zahvata, a njihov broj ovisi o vrsti primjenjene energije, pri čemu se najbezopasnija doima metoda ablacije krioenergijom, odnosno kriobalonom (60).

S druge strane, opsežnije istraživanje slučajeva i kontrola u SAD-u, s uključenih preko 4 200 slučajeva i 16 800 kontrola, konstatovalo je da pacijenti nakon ablacije imaju stope smrtnosti, incidenciju demencije i moždanog udara slične onima pacijenata koji nisu bolovali od FA (61). Raznolikost rezultata znanstvenih istraživanja i njihov nesklad snažno impliciraju potrebu za daljnjom evaluacijom invazivnih metoda liječenja FA. U slučaju da ablacija zaista štiti od neželjenih kratkoročnih i dugoročnih posljedica FA, bilo bi poželjno i korisno razmotriti ju kao terapijsku opciju i ranije nego što se to trenutno čini, no u tom bi slučaju bilo nužno detaljno poznavati razmjere i učestalost komplikacija i neželjenih pojava pri uporabi ove metode.

6.1.5. Elektrokardioverzija

Alternativa farmakološkom načinu uspostavljanja sinusnog ritma uporaba je kratkotrajnog električnog šoka s ciljem prekida kruženja električnog impulsa i povratka fiziološkog, sinusnog ritma. Istraživanja su pokazala da povratak u sinusni ritam sa sobom nosi brojne benefite poput poboljšanja funkcije lijevog ventrikula, kontraktilnosti lijevog atrija te ejekeijske frakcije lijevog ventrikula, uz dramatično smanjenje rizika formacije tromba i njegove embolizacije (62). Imajući na umu povećanje kontraktilnosti i udarnog volumena nakon ponovne uspostave sinusnog ritma, jasno je da je od ključne važnosti prije postupka elektrokardioverzije isključiti postojanje intrakardijalnog tromba kako bi se onemogućilo njegovo odvajanje i propulzija u sistemsku cirkulaciju. Uobičajena metoda korištena u tu svrhu je transezofagealni ultrazvuk (TEE). Rezultati studija upozoravaju na incidenciju cerebralnih ugrušaka do 5% u slučajevima u kojima je ova mjera opreza izostavljena (63). Njemačko istraživanje potvrdilo je nisku incidenciju klinički evidentne cerebralne embolije u pacijenata podvrgnutih transezofagealnom ultrazvuku prije kardioverzije uz primjenu kumarinskih preparata u svrhu antikoagulacije. Međutim, i u takvih pacijenata incidencija silentne cerebralne embolije bila je gotovo 5% (64). S pojavom novih antikoagulantnih lijekova na tržištu, postavilo se i pitanje jesu li možda učinkovitiji u zaštiti pacijenata od neželjenih embolija tijekom i nakon kardioverzije. Znanstvenici su provjeravali prisutnost cerebralnih embolusa nakon kardioverzije uz primjenu NOAK, koristeći vrlo osjetljiv 3 Tesla MR, no ni u jednog pacijenta nisu detektirali akutnu cerebralnu embolizaciju. Također, procijenili su neurokognitivne funkcije pacijenata 2 tjedna nakon kardioverzije i zaključili da su rezultati vrlo slični onima prije terapijske intervencije (63).

Usprkos ovakvim obećavajućim rezultatima istraživanja uz primjenu NOAK, postoji izražena potreba za dodatnim evaluacijama i dugotrajnijim praćenjima većeg broja pacijenata kako bi dobivene informacije bile što pouzdanije i vjerodostojnije.

6.1.6. Dodatna medikamentna terapija - statini

S obzirom na iznimno dugotrajnu i proširenu praksu prepisivanja statina u svrhu primarne i sekundarne prevencije koronarne srčane bolesti te liječenja hiperkolesterolemije, hipertrigliceridemije i hiperlipoproteinemije, nije neobična golema količina podataka o ovim lijekovima s kojom znanstvena zajednica raspolaže. Statini inhibiraju HMG-CoA reduktazu, enzim potreban za sintezu kolesterola te snižavaju razine LDL-a u krvi povećavajući broj hepatalnih LDL receptora i unos LDL-a u jetru. Dokazana je njihova učinkovitost u smanjivanju vjerojatnosti za razvoj moždanog udara, infarkta miokarda i usporavanju progresije ateroskleroze (65).

Novija spoznaja vezana uz ove dugovječne lijekove objavljena je nakon procjene rizika pojave ne-vaskularne demencije u pacijenata s FA na terapiji statinima i usporedbe s istim rizikom u pacijenata s FA koji nisu uzimali statine. Rezultati ovog istraživanja, s više od 50 000 uključenih pacijenata, ukazali su na značajno smanjenje incidencije demencije u pacijenata kojima su prepisani statini, s najizraženijim učinkom rosuvastatina. Isto tako, pronađena je korelacija između trajanja terapije statinima i snižavanja rizika od pojave demencije u pacijenta. Potencijalni podležeći mehanizmi ovakvog djelovanja statina njihovo je protektivno djelovanje na krvožilje te antiinflamatorno djelovanje, budući da je fibrilacija atriya proinflamatorno stanje s disbalansom raznih upalnih parametara i markera, čija se specifična uloga još istražuje (66). Uzevši u obzir impresivan broj pacijenata uključenih u prethodno navedenu studiju, njezini rezultati definitivno zaslužuju daljnje razmatranje. Stoga, proučavanje ovog, potencijalno vrlo korisnog, učinka statina moglo bi biti od velike vrijednosti za budućnost terapije fibrilacije atriya.

6.2. LIJEČENJE VASKULARNE DEMENCIJE

Simptomatsko liječenje svih vrsta demencija široko je rasprostranjeno i dominira kao općeprihvaćen pristup u pokušajima nošenja s ovom kroničnom i nedovoljno razjašnjenom bolešću. Zbog brojnih nepoznanica u patofiziologiji demencije, zasad nije definiran optimalni, ciljani, specifični i kurativni algoritam ni smjernice po kojima bi se liječnici mogli ravnati. Nažalost, najbolje što se pacijentima i njihovim obiteljima trenutno može ponuditi opcije su poput radne terapije, prilagođavanje okoliša oboljelima, bihevioralna terapija i skromna paleta farmakoloških pripravaka s ograničenim vremenom djelovanja. Uz to, svijest o ostalim bolestima i problemima s kojima se pacijenti mogu susretati polako raste, te kliničari postaju senzibiliziraniji i oprezniji, svjesni brojnih komorbiditeta s kojima se dementna osoba teže i manje uspješno nosi od osobe nezahvaćene demencijom. Oboljela će se osoba rjeđe pridržavati terapijskog plana i teže donositi razumne odluke o vlastitom liječenju, zbog čega je dobra komunikacija nadležnog liječnika s obitelji ili skrbnicima oboljelog ključna.

Dvije su skupine lijekova danas najzastupljenije i najčešće propisivane za ublažavanje simptoma i eventualno usporavanje progresije demencije (67).

Lijekovi koji se primjenjuju s ciljem povećavanja kolinergičke kortikalne aktivnosti inhibiraju aktivnost enzima acetilkolinesteraze. U pacijenata oboljelih od Alzheimerove demencije utvrđena je smanjena količina acetilkolin transferaze i, posljedično, reducirana sinteza i razina acetilkolina. Najčešće upotrebljavani lijekovi iz ove skupine su donepezil, rivastigmin i galantamin (67).

Dvije placebo kontrolirane studije s gotovo 900 pacijenata s dijagnozom vaskularne demencije te prisutnim kliničkim i radiološkim znakovima cerebrovaskularne bolesti pokazale su poboljšanje rezultata testova kognitivne funkcije u pacijenata na terapiji donepezilom u trajanju od 6 mjeseci (68). Također, više od 1200 pacijenata diljem svijeta pokazalo je napredak u svakodnevnom funkcioniranju i kognitivnim sposobnostima uz primjenu donepezila (69).

Nešto skromnije rezultate objavili su istraživači nakon provedbe dviju randomiziranih, dvostruko slijepih studija usredotočenih na terapijske učinke galantamina. U obradi rezultata prvog istraživanja, nakon isključivanja pacijenata s dijagnozama miješane vaskularne i Alzheimerove demencije, statistički značajna razlika od primjene placeba nije pronađena. Nadalje, značajan broj pacijenata odustao je od sudjelovanja u istraživanju zbog učestalih i nezanemarivih gastrointestinalnih nuspojava galantamina. Rezultati drugog istraživanja pokazali su značajno poboljšanje u izvršnim funkcijama i kognitivnim sposobnostima

pacijenata liječenih galantaminom, no razlike u ponašanju i svakodnevnom funkcioniranju između grupa nakon primjene placeba i galantamina nije bilo (70).

Predstavnik druge skupine često korištenih neuroprotektivnih lijekova je memantin, antagonist NMDA receptora. U širu je uporabu ušao nakon spoznaje da pretjerana NMDA ekscitacija može biti ekscitotoksična te da bi lijek s mogućnošću inhibicije takvih procesa mogao biti od koristi (67).

Nekoliko istraživanja objavilo je kratkoročne pozitivne učinke primjene memantina, u vidu poboljšanja rezultata Mini-Mental State Examinationa (MMSE) i rezultata Bristol Activities of Daily Living upitnika, kojim se procjenjuje samostalnost i sposobnost pacijenta za uspješno svakodnevno funkcioniranje. Međutim, istraživanja su bila fokusirana na pacijente s umjerenom i teškom Alzheimerovom demencijom, te do danas nema dokaza da memantin pozitivno utječe na pacijente s blagom Alzheimerovom bolešću (67).

Najrecentnija metaanaliza navodi da su dokazi učinkovitosti primjene memantina u osoba s vaskularnom demencijom umjerene do niske kvalitete, a sami učinci lijeka prezentirani u obuhvaćenim radovima bili su od male koristi za pacijente. S druge strane, nuspojave memantina znatno su podnošljivije od nuspojava ostalih lijekova propisivanih pacijentima s demencijom; prijavljeno je nekoliko slučajeva vrtoglavice, smetenosti i agitiranosti pacijenata nakon uzimanja terapije (71).

Zaključno, ni za jedan od dostupnih i poznatih lijekova korištenih u svrhu liječenja i ublažavanja simptoma demencije ne postoje jednoznačni ni uvjerljivi dokazi njihove efikasnosti. Dok istraživanja etiologije i točnih mehanizama nastanka bolesti ne poluče nove i pouzdane rezultate, kliničari će se nastaviti oslanjati na prije spomenute tehnike adaptacije pacijenata i njihovih bližnjih na novonastalu situaciju. Trenutno je od iznimne važnosti naučiti liječnike da učinkovito surađuju u skrbi za dementnog pacijenta, kako međusobno, tako i s osobama raznih profesija, poput socijalnih radnika, radnih terapeuta, fizioterapeuta i, konačno, s osobama bliskim bolesniku. Bez širokog kruga ljudi s istom zadaćom, a to je što dugotrajnije i uspješnije funkcioniranje bolesnika, oboljele osobe i njihove obitelji suočavaju se s mnogobrojnim izazovima s kojima se gotovo nemoguće nositi.

7. ZAHVALE

Na početku, zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Martini Lovrić-Benčić na ideji, podršci i entuzijazmu s kojim je pristupila svojoj ulozi u izradi ovog diplomskog rada. Svjesna njenih mnogobrojnih obaveza i prepunjenog svakodnevnog rasporeda, iznimno sam joj zahvalna na dostupnosti, pedantnosti, angažmanu, trudu i opsežnom znanju koje je uložila u mene i cjelokupni proces pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji, koja se nepogrešivo prilagođavala raznim fazama mog šestogodišnjeg studija i, puna razumijevanja, pružala mi podršku na sve moguće i potrebne načine. Najviše zahvaljujem svom Mislavu na vječitom ohrabriivanju i poticanju te postojanosti kroz cijeli period studiranja.

Na kraju bih željela zahvaliti svim dragim prijateljima i kolegama s Medicinskog, ali i raznih drugih fakulteta. Naše zajedništvo, uzajamno podržavanje, tješjenje, hrabrenje i slavljenje učinilo je ovo životno razdoblje neizmjerljivo lakšim i veselijim.

8. LITERATURA

1. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):1807–24.
2. Ganz LI, Spragg D. Epidemiology of and Risk Factors for Atrial Fibrillation - UpToDate | Coronary Artery Disease | Metabolic Syndrome [Internet]. *Scribd.* [cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.scribd.com/document/369759041/Epidemiology-of-and-Risk-Factors-for-Atrial-Fibrillation-UpToDate>
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983–8.
4. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011 Apr 19;123(15):1587–93.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 2;64(21):e1-76.
6. Aldhoon B, Melenovský V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res.* 2010;59(1):1–12.
7. Davor P. Terapija fibrilacije atrijske s posebnim naglaskom na izolaciju plućnih vena. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik.* 2016 Apr 22;115(116):212–6.
8. Lloyd-Jones DM. Epidemiology and Treatment of Atrial Fibrillation [Internet]. *Medscape.* [cited 2018 Oct 29]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/494006>
9. Burns E. Atrial Fibrillation • LITFL Medical Blog • ECG Library Diagnosis [Internet]. *Life in the Fast Lane.* 2018 [cited 2018 Dec 29]. Available from: <https://litfl.com/atrial-fibrillation-ecg-library/>
10. Rosenthal L. Atrial Fibrillation Treatment & Management: Approach Considerations, Risk-Management Decisions, Management of New-Onset AF. 2018 Dec 11 [cited 2018 Dec 20]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/151066-treatment>
11. Demarin V, Trkanjec Z. Vaskularni kognitivni poremećaji. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik [Internet].* 2012 Oct 15 [cited 2018 Dec 20];18(101/102). Available from: <https://hrcak.srce.hr/96121>
12. R. N. Kaveer Nandigam MD. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. 2018 Dec 20 [cited 2018 Dec 20]; Available from: <http://n.neurology.org/content/mixed-brain-pathologies-account-most-dementia-cases-community-dwelling-older-persons>

13. Smith E, Wright CB. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. In: Yaffe K, Kasner SE, editors. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2018. [Updated 2018 Nov 30, cited 2018 Dec 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vascular-dementia?search=vascular%20dementia&source=search_result&selectedTitle=1~51&usage_type=default&display_rank=1
14. Feldman H, Levy AR, Hsiung G-Y, Peters KR, Donald A, Black SE, et al. A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. *Neuroepidemiology*. 2003 Oct;22(5):265–74.
15. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, Gustafson L, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):1096–105.
16. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):464–9.
17. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
18. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Sep;28(3):206–18.
19. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2013 Mar 5;158(5_Part_1):338.
20. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H, et al. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1020–5.
21. Waldo AL. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Yearbook of Medicine*. 2009 Jan;2009:370–1.
22. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017 Sep 7;38(34):2612–8.
23. de Bruijn RFA, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015 Nov;72(11):1288–94.
24. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155–66.

25. Romero J, Cao JJ, Garcia MJ, Taub CC. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2014 Aug;11(8):470–80.
26. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;422(1):67–71.
27. Goldsmith IR, Blann AD, Patel RL, Lip GY. von Willebrand factor, fibrinogen, and soluble P-selectin levels after mitral valve replacement versus mitral valve repair. *Am J Cardiol*. 2000 May 15;85(10):1218–22.
28. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Labovitz A, Asinger RW, et al. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke*. 1999 Apr;30(4):834–40.
29. Turgut N, Akdemir O, Turgut B, Demir M, Ekuklu G, Vural O, et al. Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: hematologic and cardiologic investigations. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006 Jan;12(1):15–20.
30. Vilchez JA, Roldán V, Hernández-Romero D, Valdés M, Lip GYH, Marín F. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. *International Journal of Clinical Practice*. 2014 Apr;68(4):434–43.
31. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Nov;4(11):752–9.
32. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004 Mar 1;75(3):353–61.
33. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1980 Feb;11(1):35–8.
34. Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Gunstad J. Atrial Fibrillation Exacerbates Cognitive Dysfunction and Cerebral Perfusion in Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015 Feb;38(2):178–86.
35. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1998 Nov;55(11):1475–82.
36. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Sep 1;1(3):83–92.
37. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Kors JA, Hofman A, van Gijn J, et al. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions. *Neurology*. 2000 May 9;54(9):1795–801.
38. Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2014 Jun 11;6(3):33.

39. Saito T, Kawamura Y, Tanabe Y, Asanome A, Takahashi K, Sawada J, et al. Cerebral microbleeds and asymptomatic cerebral infarctions in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Jul;23(6):1616–22.
40. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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 Jan;24(1):35–41.
41. Li L, Yin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2015 Sep;14(9):903–13.
42. Liberman AL, Prabhakaran S. Cryptogenic stroke: how to define it? How to treat it? *Curr Cardiol Rep.* 2013 Dec;15(12):423.
43. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):120–9.
44. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016 Mar;47(3):719–25.
45. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2178–82.
46. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke.* 2014 Sep;45(9):2568–74.
47. Zimetbaum Peter. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012 Jan 17;125(2):381–9.
48. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 Dec 5;347(23):1834–40.
49. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet.* 2000 Nov 25;356(9244):1789–94.
50. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 15;57(11):e101-198.

51. Herman LL, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 May 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
52. Gao Y, O’Caoimh R, Healy L, Kerins DM, Eustace J, Guyatt G, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*. 2013;3(7).
53. Traditional Anticoagulant Therapy [Internet]. Medscape. [cited 2018 Dec 31]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/444377>
54. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015 Apr 1;1(2):134–45.
55. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Feb 7;39(6):453–60.
56. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2206–13.
57. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62.
58. Schwarz N, Kuniss M, Nedelmann M, Kaps M, Bachmann G, Neumann T, et al. Neuropsychological decline after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010 Dec;7(12):1761–7.
59. Medi C, Evered L, Silbert B, Teh A, Halloran K, Morton J, et al. Subtle post-procedural cognitive dysfunction after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 6;62(6):531–9.
60. Sauren LD, VAN Belle Y, DE Roy L, Pison L, LA Meir M, VAN DER Veen FH, et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during endocardial pulmonary vein isolation: comparison of three different ablation techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Oct;20(10):1102–7.
61. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Aug;22(8):839–45.
62. Mead GE, Elder A, Flapan AD, Cordina J. Electrical cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2005 [cited 2019 Jan 3];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002903.pub2/abstract>

63. Bellmann B, Fiebach JB, Guttman S, Lin T, Haeusler KG, Bathe-Peters R, et al. Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017 Sep 15;243:239–43.
64. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Incidence of cerebral embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a prospective study with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Jun;18(6):649–53.
65. Sizar O, Talati R. Statin Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cited 2019 Jan 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430940/>
66. Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, et al. Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 2015 Oct 1;196:91–7.
67. Press D, Alexander M. Treatment of dementia. In: DeKosky ST, Schmader KE, editors. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2019. [Updated 2018 Jan 16, cited 2019 May 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-dementia>
68. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Nov;977:513–22.
69. Román GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20(6):338–44.
70. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD004746.
71. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 20;3:CD003154.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.11.1994. u Zagrebu, gdje sam završila i osnovnu školu i I. opću gimnaziju. 2008. godine završila sam osnovnoškolsko obrazovanje u Glazbenoj školi „Blagoje Bersa“ u Zagrebu. Tijekom gimnazijskog obrazovanja, sudjelovala sam na više državnih natjecanja te u dva navrata osvojila 2. mjesto na državnim natjecanjima iz francuskog jezika te 5. mjesto na državnom natjecanju iz talijanskog jezika. Maturirala sam 2013. godine te upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2013./2014. Radila sam kao student demonstrator iz kolegija Anatomija tijekom akademske godine 2014./2015. te kao student demonstrator iz kolegija Klinička propedeutika tijekom akademske godine 2017./2018. te 2018./2019.

2018. godine pohađala sam Dubrovnik Summer School of Emergency Medicine, u sklopu koje sam odslušala i uspješno savladala tečaj neposrednog održavanja života (Immediate Life Support – ILS) te dobila certifikat Europskog vijeća za reanimatologiju (European Resuscitation Council – ERC).

2019. godine bila sam aktivni sudionik na Croatian Student Summitu (CROSS) s prikazom slučaja „A case of overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis presented as acute on chronic liver failure.“, sažetak kojeg je objavljen u kongresnoj Book of abstracts, kao suplement „Liječničkom vjesniku“.

Aktivno govorim i pišem engleski jezik. Služim se francuskim (razina B1), talijanskim (razina B1) te njemačkim (razina A2) jezikom.