

Fibrilacija atrijsa i zatajivanje srca

Kašnar, Ana-Maria

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:369948>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-02-06**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana-Maria Kašnar

Fibrilacija atrijska i zatajivanje srca

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Vedrana Velagića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE	angiotenzin konvertirajući enzim (<i>engl. angiotensin converting enzyme</i>)
AF-CHF	<i>Atrial Fibrillation-Congestive Heart Failure trial</i>
AFFIRM	<i>Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management</i>
ANP	atrijski natriuretski peptid
ARNI	inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (<i>engl. Angiotensin Receptor-Neprilysin inhibitor</i>)
AV-čvor	atrioventrikularni čvor
BNP	natriuretski peptid tipa B
CABANA	<i>The Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation</i>
CASTLE-AF	<i>Catheter Ablation vs. Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation</i>
CI	interval pouzdanosti (<i>engl. confidence interval</i>)
CPAP	kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (<i>engl. Continuous positive airway pressure</i>)
CRT	srčana resinkronizacijska terapija (<i>engl. Cardiac resynchronization therapy</i>)
DOAK	direktni oralni antikoagulansi
EARLY-AF	<i>Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation</i>
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FA	fibrilacija atrijska
HFmrEF	zatajenje srca sa srednjim rasponom ejekcijske frakcije (<i>engl. heart failure with midrange ejection fraction</i>)
HFpEF	zatajenje srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom (<i>engl. heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	zatajenje srca s reduciranom ejekcijskom frakcijom (<i>engl. heart failure with reduced ejection fraction</i>)
JAK	Janus kinaza
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
LV	lijevi ventrikul
LVEF	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (<i>engl. left ventricular ejection fraction</i>)

MAP kinaza	proteinska kinaza aktivirana mitogenom (<i>engl. mitogen-activated protein kinase</i>)
MRA	antagonist mineralokortikoidnih receptora (<i>engl. Mineralocorticoid Receptor Antagonist</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAK	oralni antikoagulansi
OR	omjer izgleda (<i>engl. odds ratio</i>)
OSA	opstruktivna apneja u snu (<i>engl. Obstructive sleep apnea</i>)
PCORI	<i>Patient-Centered Outcomes Research Institute</i>
PCWP	plućni uklješteni kapilarni tlak (<i>engl. pulmonary capillary wedge pressure</i>)
PVI	izolacija plućnih vena (<i>engl pulmonary vein isolation</i>)
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
RACE	<i>Rate Control vs. Electrical cardioversion</i>
RACE II	<i>RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation</i>
SMV	srčani minutni volumen
STAT	<i>Signal transducer and activator of transcripton</i>
TGF-β1	transformirajući faktor rasta β1
TTR	vrijeme unutar terapijske širine (<i>engl. time in therapeutic range</i>)
VKA	antagonisti vitamina K (<i>engl. vitamin K antagonists</i>)
WPW	<i>Wolff-Parkinson-White sindrom</i>
ZS	zatajivanje srca

SADRŽAJ

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU	
SADRŽAJ	
SAŽETAK.....	
SUMMARY	
1. UVOD	1
2. FIBRILACIJA ATRIJA	2
3. ZATAJIVANJE SRCA	8
4. POVEZANOST FIBRILACIJE ATRIJA I ZATAJIVANJA SRCA	11
5. POTENCIJALNI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI	12
5.1. ATRIJSKA FIBRILACIJA KAO UZROK SRČANOG ZATAJIVANJA	12
5.1.1. Tahikardija	12
5.1.2. Nepravilan odgovor ventrikula.....	12
5.1.3. Gubitak sistoličke funkcije atrijske.....	13
5.1.4. Genetički faktori.....	13
5.2. SRČANO ZATAJIVANJE KAO UZROK ATRIJSKE FIBRILACIJE	14
5.2.1. Električno i strukturno remodeliranje atrijske	14
5.2.2. Neurohormonalna aktivacija	14
5.2.3. Disregulacija prometa kalcija.....	15
5.2.4. Funkcionalna mitralna insuficijencija	15
6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI	17
6.1. Oralni antikoagulansi (OAK).....	17
6.2. Farmakološka kontrola ritma.....	20
6.3. Farmakološka kontrola frekvencije.....	21
6.4. Ablacija AV- čvora i ugradnja elektrostimulatora srca	22
6.5. Ostala farmakološka terapija	23
6.6. Elektrokardioverzija	24
6.7. Ablacijsko liječenje.....	25
6.8. Liječenje specifičnih kardiovaskularnih komorbiditeta	27
7. ZAKLJUČAK	28
8. ZAHVALE.....	29
9. LITERATURA.....	30
10. ŽIVOTOPIS	35

SAŽETAK

Fibrilacija atrijska i zatajivanje srca

Autor: Ana-Maria Kašnar

Zatajivanje srca (ZS) i fibrilacija atrijska (FA) česti su kardiovaskularni poremećaji koji međusobno kompliciraju klinički tijek. FA može dovesti do disfunkcije lijevog ventrikula (LV) uzrokujući gubitak atrijske kontrakcije, brze frekvencije ventrikula i nepravilni ventrikularni ritam. Disfunkcija LV uključuje hemodinamski stres, aktivaciju neurohormonalnog sustava, remodeliranje miokarda i indukciju apoptoze te staničnu smrt i stvaranje fibroze. Ulogu u disfunkciji LV imaju i genetičke mutacije poput veće učestalosti polimorfizama gena za angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE).

S druge strane, ZS može stvoriti uvjete koji pogoduju nastanku FA utjecajem na atrijsko remodeliranje povišenim tlakovima punjenja, promjenama u prometu kalcija i promjenama atrijskih električnih svojstava. Srčano zatajivanje povezano je s usporenim provođenjem impulsa i fibrozom atrijskog miokarda. Povišeni završni dijastolički tlak u LV dovodi do povišenog tlaka u lijevom atriju što potiče stvaranje promjena u njegovoj stijenci i rezultira promjenama u renin-angiotenzin sustavu, profibrotičkim i upalnim djelovanjem. Nekoliko neurohormonalnih puteva povezano je s disfunkcijom LV, od kojih je najvažniji renin-angiotenzin sustav i njegova patološka aktivacija. Ovaj maladaptivni sustav potiče hipertrofiju miocita, apoptozu, odlaganje kolagena i intersticijsko remodeliranje, što sve potiče strukturne promjene atrijske i razvoj FA.

FA i ZS dijele mnoge patofiziološke mehanizme te stoga često postoje istodobno. Najbitniji ciljevi u terapiji FA jesu prevencija moždanog udara, kontrola frekvencije ventrikula i olakšavanje simptoma, a to su ujedno i prioriteta kod pacijenata čije se stanje komplicira ZS. Postoje novi dokazi koji govore kako je kontrola ritma superiornija u odnosu na kontrolu frekvencije, osobito kontrola ritma kateterskom ablacijom u srčanom zatajivanju. Iako se pokazalo kako kateterska ablacija potencijalno ima bolje terapijske ishode, potrebna su daljnja istraživanja koja će dokazati njezinu učinkovitost u pacijenata s FA i ZS.

Ključne riječi: fibrilacija atrijska, zatajivanje srca, antikoagulacija, kateterska ablacija, moždani udar

SUMMARY

Atrial fibrillation and heart failure

Author: Ana-Maria Kašnar

Heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF) are common cardiovascular disorders that frequently complicate one another. Atrial fibrillation can provoke left ventricular (LV) dysfunction causing the loss of atrial contraction, rapid ventricular rates, and irregular ventricular rhythm. Dysfunction of left ventricle includes haemodynamic stress, activation of neurohormonal systems, myocardial remodelling and induction of apoptosis, cell death and replacement fibrosis. There is a great role of other contributing factors in those patients susceptible to LV dysfunction such as genetic mutations- for instance, a higher frequency of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism.

On the other hand, heart failure has the capacity to create a physiological environment favourable to AF by contributing to atrial remodelling due to increased filling pressures, alterations in calcium handling and alterations to the electrical properties of the atrial tissue. Heart failure is associated with slower regional conduction and atrial fibrosis. In LV dysfunction, an elevated LV end-diastolic pressure leads to the increased left atrial pressure, which increases atrial wall stress resulting in changes in the renin angiotensin system, profibrotic and proinflammatory pathways. Left ventricular dysfunction is associated with the activation of several neurohormonal pathways, the most important of which is the pathological activation of the renin angiotensin system. This maladaptive system promotes myocyte hypertrophy, apoptosis, collagen deposition and interstitial remodelling, which all contribute to structural remodelling of the atria and the development of AF.

Atrial fibrillation and heart failure share pathophysiological mechanisms and therefore frequently coexist. The major goals of the therapy in patients with AF are to prevent stroke, control the ventricular rate and reduce symptoms. These priorities are the same in patients with AF complicated by HF. Current data suggest that therapy strategy of the rhythm control is superior to the rate control, especially the rhythm control in HF with a catheter ablation. Although several clinical trials have shown that catheter ablation may lead to better outcomes, further studies in the future are needed.

Key words: atrial fibrillation, heart failure, anticoagulation, catheter ablation, stroke

1. UVOD

Učestalost aritmija u svijetu je porastu, a najčešća među njima svakako je fibrilacija atrijska s mnogobrojnim negativnim socio-ekonomskim utjecajima. Zbog sve dužeg životnog vijeka i boljeg preživljenja osoba s kroničnim bolestima, bilježi se porast incidencije i prevalencije ove bolesti pa tako i mogućih komplikacija ove progresivne bolesti. FA se može javiti kao uzrok, posljedica ili istodobno postojati s drugim kardiovaskularnim bolestima, što nedvojbeno pokazuje kompleksnost patofizioloških mehanizama koji dovode do njezinog nastanka. Atrijska fibrilacija vrlo je popularna tema u znanstvenim krugovima te se povezuje s brojnim patološkim stanjima, pa možemo očekivati kako će se ta povezanost daljnjim istraživanjima u budućnosti još bolje dokazati i razjasniti.

Povezanost FA sa ZS svakako postoji, pri čemu ne možemo govoriti o jednom uzroku, već različitim mehanizmima čije se djelovanje međusobno isprepliće. Javljanje ove aritmije pogoršava srčanu funkciju i može dovesti do srčanog zatajivanja, a također njezina pojava u već postojećem zatajivanju srca nadalje pogoršava kliničku sliku i zdravlje pacijenta. Od iznimne je važnosti djelovati preventivno i ukloniti korektabilne rizične faktore te tako smanjiti rizik za razvoj FA ili barem odgoditi njezin nastanak.

2. FIBRILACIJA ATRIJA

Fibrilacija atrijska (FA) najčešća je srčana aritmija u općoj populaciji koja je karakterizirana brzim i nepravilnim srčanim ritmom. Povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom što predstavlja određeni teret za pacijente, opće zdravlje i zdravstvenu ekonomiju. Procjenjuje se da je prevalencija FA između 2% i 4% s očekivanim porastom zbog produženog životnog vijeka stanovništva i poboljšane zdravstvene skrbi. (1)

Prema literaturnim podacima, procjenjuje se da je 2017. godine u svijetu 37,574 milijuna osoba bolovalo od FA. (2) U Hrvatskoj od FA boluje 40 – 50 tisuća stanovnika. (3) Prema podacima iz smjernica European Society of Cardiology (ESC) iz 2020. godine, FA se dijagnosticira u približno 1 od 3 osobe u dobi od 55 godina. (1) U osoba mlađih od 40 godina, prevalencija je manja od 1%, ali raste s porastom dobi te iznosi između 10% i 17% u osoba starijih od 80 godina. (2) Češća pojavnost FA primijećena je u osoba muškog spola i to za 64% (OR 1.64, 95% CI 1.45-1.86). (4) Pojedinci koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu FA, imaju 40% veći rizik za razvoj ove aritmije. (5) Kod pacijenata s hipertenzijom, rizik za razvoj FA je 1.7 puta veći u usporedbi s normotenzivnim pojedincima. Nadalje opstruktivna apneja u snu (OSA) često se javlja u pacijenata s FA, zatajivanjem srca (ZS) i hipertenzijom. (1) Prema rezultatima jedne prospektivne studije, otprilike 50% pacijenata s FA imalo je OSA u usporedbi s kontrolama (32%). (6)

Osobe koje imaju FA susreću se s brojnim posljedicama ove bolesti. Rizik od smrti je 1.5 - 3.5 puta veći zbog mogućih tromboembolijskih događaja, a rizik od moždanog udara povećan je gotovo 5 puta. Žene s FA imaju 2 puta, a muškarci 1.5 puta veći rizik od smrti. Osim toga, u 20 – 30% pacijenata s FA dolazi do ZS, a ostale moguće komplikacije uključuju vaskularnu demenciju, depresiju, hospitalizacije te smanjenu kvalitetu života. Otprilike 30% pacijenata s FA bude hospitalizirano jednom godišnje, a njih 10% imaju više od dvije hospitalizacije godišnje. (1)

U kohortnom istraživanju provedenom u Japanu cilj je bio istražiti uzroke smrti 4045 pacijenata s FA. Prema ovoj studiji, najčešći uzroci smrti u pacijenata s FA jesu srčano zatajivanje 14.5%, maligne bolesti 23.1% te infekcije/sepsa 17.3%, dok smrtnost od moždanog udara iznosi 6.5% što govori u prilog tome da je kardiovaskularna smrtnost u pacijenata s FA većinom povezana sa ZS, a ne s moždanim udarom. (7)

Tablica 1. Čimbenici rizika za nastanak FA

1. starija životna dob
2. muški spol
3. koronarna bolest
4. valvularna srčana bolest
5. metabolički sindrom: pretilost, dislipidemija, hipertenzija, DM tip 2
6. intenzivna fizička aktivnost/ nedovoljna fizička aktivnost
7. pretjerana konzumacija alkohola, pušenje
8. srčano zatajivanje
9. KOPB, opstruktivna apneja u spavanju
10. kronična bubrežna bolest

Prema ESC smjernicama iz 2020. godine, atrijska fibrilacija klasificira se u nekoliko podvrsta:

- 1) **Prva dijagnosticirana FA** – FA koja nije ranije dijagnosticirana neovisno o prisutnosti i težini simptoma
- 2) **Paroksizmalna FA** – epizode FA koje spontano prestaju unutar 7 dana
- 3) **Perzistentna FA** – epizode FA koje traju dulje od 7 dana, uključujući i one koje su prekinute farmakološkom ili električnom konverzijom nakon 7 dana
 - a) **Rana perzistentna** (do 3 mjeseca trajanja)
- 4) **Dugotrajna perzistentna FA** – FA prisutna dulje od 12 mjeseci
- 5) **Permanentna FA** - izraz za FA kod koje je u dogovoru liječnika i pacijenta odlučeno da se kontrola srčanog ritma ne provodi, već se trajno kontrolira srčana frekvencija. Ako se kontrola ritma odluči provesti, tada se FA treba klasificirati u dugotrajnu perzistentnu FA. (1)

Postoji i podjela na valvularnu i nevalvularnu FA. Pod valvularnom FA podrazumijevamo FA koja je nastala zbog bolesti mitralnog zaliska (srednja ili teška mitralna stenoza) ili kod pacijenata s umjetnim srčanim zalistkom. (1)

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka atrijske fibrilacije mnogostruki su i vrlo kompleksni. Smatra se da ključnu ulogu u nastanku imaju „okidači“, automatski fokusi najčešće smješteni u proksimalnim dijelovima plućnih vena koji se povremeno vrlo brzo depolariziraju pri čemu se valovi depolarizacije šire i na ostatak atrijske te induciraju FA. Također, razni

modulacijski čimbenici mogu poticati ovaj proaritmčki mehanizam, kao što je aktivacija autonomnih srčanih ganglija smještenih u blizini plućnih vena, skraćivanje refraktornog perioda atriya ili povećanje automatizma navedenih fokusa. (8) Nadalje, nastanku FA doprinosi i postojanje strukturne bolesti atriya. Dominantno se radi o električnom i mehaničkom remodeliranju atriya, dilataciji i fibrozi, promjenama u ionskim kanalima, ekstracelularnom matriksu te promjenama miocita. (9) Prisutnost pojedinog mehanizma upućuje na određenu podvrstu FA. Primjerice, paroksizmalna FA najčešće nastaje djelovanjem automatskih fokusa zajedno s modulacijskim čimbenicima. Mehanizam nastanka permanentne FA obično je strukturna bolest atriya u kombinaciji s modulacijskim čimbenicima, dok je kod perzistentne FA varijabilna zastupljenost spomenutih mehanizama. (8)

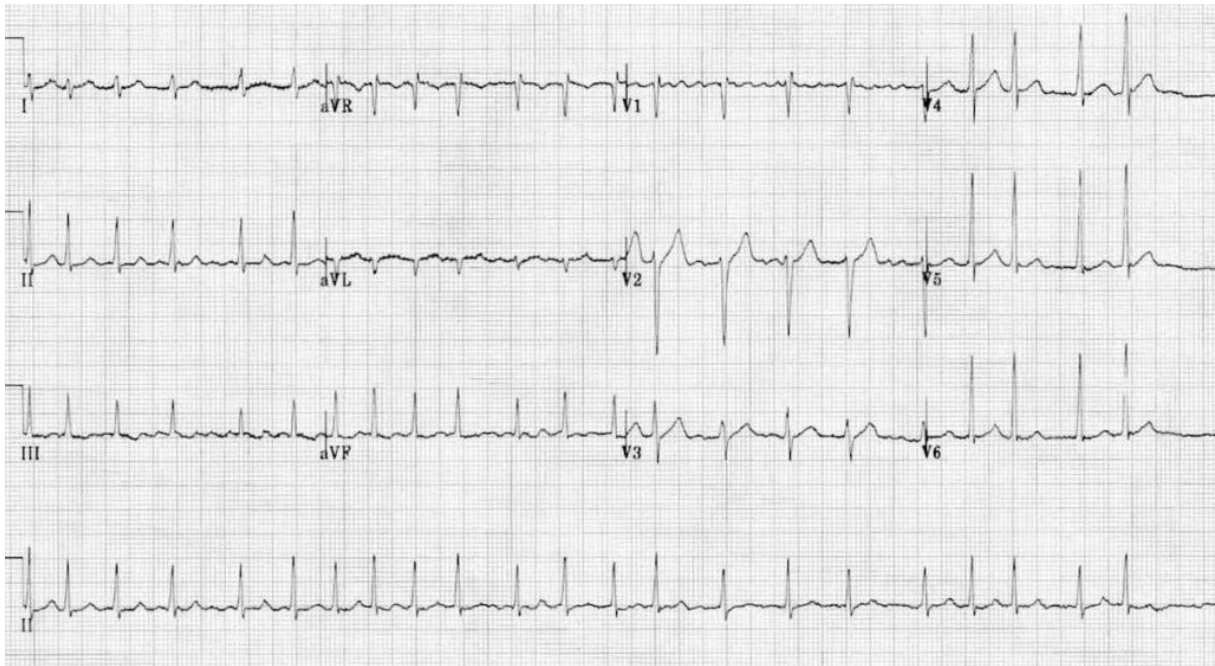
Klinička prezentacija FA može biti raznolika. Najčešći su simptomi palpitacije, dispneja, vrtoglavica i bol u prsima. Asimptomatska FA češća je u muškaraca, dok su žene sklonije potražiti liječničku pomoć pri pojavi prvih simptoma. (10) Međutim, u žena se FA češće prezentira atipičnim simptomima kao što su slabost, umor, poremećaj spavanja i slično što može dovesti do težeg ishoda bolesti ako se simptomi zanemare i ne prepoznaju na vrijeme. (11)

Težinu simptoma potrebno je kvantificirati kako bi se olakšalo praćenje i odabir terapije bolesnika s FA, a procjenjuje se pomoću modificirane EHRA (*engl. European Heart Rhythm Association*) klasifikacije (Tablica 2). Evaluacija uključuje šest simptoma (palpitacije, umor, vrtoglavica, dispneja, bol u prsima i tjeskoba) te se preporučuje odrediti EHRA status prije i nakon uvođenja terapije. (1)

Tablica 2. EHRA klasifikacija simptoma

EHRA KLASIFIKACIJA SIMPTOMA POVEZANIH S FA	
EHRA razred	OBJAŠNJENJE
1	Bez simptoma
2a	Blagi simptomi; ne utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost
2b	Umjereni simptomi; ne utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost, ali opterećuju pacijenta
3	Teški simptomi; utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost
4	Onesposobljavajući simptomi; normalna svakodnevna aktivnost je prekinuta

U dijagnostičkoj evaluaciji potrebna je detaljna anamneza, procjena komorbiditeta, utvrđivanje obrasca FA i povezanih simptoma te procjena rizika od moždanog udara. (12) Pri fizikalnom pregledu pacijenta utvrdi se nepravilan srčani ritam te tahikardija koja najčešće iznosi 110-140/min. (13) Dijagnoza se potvrđuje 12-kanalnim EKG-om koji pokazuje nepravilno nepravilni srčani ritam, nepostojanje P-valova, a također služi i kao metoda probira za smetnje provođenja, ishemiju i znakove strukturne srčane bolesti.



Slika 1. EKG nalaz atrijske fibrilacije s brzim odgovorom ventrikla; vidljiva tahikardija s nepravilnim, uskim QRS kompleksom, grubi fibrilacijski valovi u V₁ odvodu (14).

U dijagnostičkom postupku koristi se i transtorakalni ultrazvuk srca kako bi se utvrdilo postojanje strukturne bolesti srca i srčanih zalistaka. Također, za isključivanje postojanja ugruška u lijevom atriju, obično prije konverzije, koristi se transezofagealni ultrazvuk. (9)

Pri razmatranju terapijskih opcija, potrebno je procijeniti rizik tromboembolije prema CHA₂DS₂-VASc bodovnom sustavu. (Tablica 3) Pacijenti čiji je ukupan broj bodova ≥ 2 (muškarci) te ≥ 3 (žene) trebaju primati oralnu antikoagulantnu terapiju (OAK). (1) Pacijenti koji imaju CHA₂DS₂-VASc zbroj 0 (muškarci) ili 1 (žene) imaju nizak rizik za razvoj moždanog udara ($< 1\%$ /godišnje) te ne trebaju primati terapiju za prevenciju tromboembolije. Ženski spol ne smatra se rizičnim čimbenikom za razvoj moždanog udara *per se*, već modifikatorom rizika koji ovisi o dobi žene pa tako žene koje imaju ≤ 64 godine imaju nizak

rizik (CHA₂DS₂-VAsC zbroj 1) (Tablica 4). U prisutnosti >1 rizičnog čimbenika koji nije povezan sa spolom, žene s FA imaju značajno viši tromboembolijski rizik od muškaraca. (1)

Tablica 3. CHA₂DS₂-VAsC bodovni sustav: procjena rizika tromboembolijskog događaja

CHA ₂ DS ₂ -VAsC bodovni sustav	Bodovi
Kongestivno zatajivanje srca	1
Hipertenzija	1
Dob ≥ 75 godina	2
Diabetes mellitus	1
Moždani udar/TIA/TE	2
Vaskularna bolest	1
Dob 65-74 godine	1
Ženski spol	1
Maksimalni broj bodova	9

* Maksimalni broj bodova je 9 jer godine mogu iznositi 0, 1 ili 2 boda.

Tablica 4. Uvođenje OAK prema CHA₂DS₂-VAsC zbroju; prema ESC smjernicama iz 2020.g.

UVOĐENJE OAK PREMA CHA ₂ DS ₂ -VAsC ZBROJU		
CHA ₂ DS ₂ -VAsC ZBROJ		OBJAŠNENJE
Ženski spol	Muški spol	
≥ 3	≥ 2	Potrebno uvesti OAK
2	1	Razmotriti uvođenje OAK
1	0	Nije potrebna preventivna terapija

HAS-BLED bodovanje (Tablica 5) omogućava procjenu jednogodišnjeg rizika za velika krvarenja u pacijenata s FA koji primaju antagoniste vitamina K (VKA) kao antikoagulantnu terapiju. Kod pacijenata koji imaju HAS-BLED rezultat ≥ 3 preporučuje se obavljati redovite preglede kao i ispraviti čimbenike krvarenja koji se potencijalno mogu ispraviti. Visok HAS-BLED rezultat sam po sebi nije dovoljan za prestanak uzimanja oralne antikoagulantne terapije. Rezultati PCORI sustavnog pregleda, pokazali su kako je HAS-BLED bodovni sustav najbolji za procjenu rizika od krvarenja. (15) Ovi rezultati u skladu su s ostalim sustavnim pregledima i metaanalizama koje uspoređuju različite pristupe u procjeni rizika od krvarenja. (1)

Tablica 5. HAS-BLED bodovni sustav: rizik od značajnog krvarenja kod pacijenata s FA

	KLINIČKE KARAKTERISTIKE	BODOVI
H	Hipertenzija sistolički krvni tlak > 160 mmHg	1
A	Nenormalna funkcija bubrega ili jetre Dijaliza, transplantacija, serumski kreatinin >200 µmol/L, ciroza, bilirubin 2x iznad normalne granice, AST/ALT/ALP 3x iznad normalne granice	1 bod za svaki
S	Moždani udar	1
B	Krvarenje i/ili predispozicija za krvarenje Ranija anamneza krvarenja ili anemija ili trombocitopenija	1
L	Labilan INR (kod uzimanja VKA) Nedovoljno vrijeme u terapijskoj širini < 60%	1
E	Starija dob > 65 godina	1
D	Lijekovi ili pretjerana konzumacija alkohola Istodobna primjena antiagregacijskih lijekova ili NSAID i/ili zloupotreba alkohola	1 bod za svaki
		Maksimalno 9 bodova

3. ZATAJIVANJE SRCA

Prema ESC smjernicama iz 2016. godine, zatajivanje srca (ZS) definira se kao klinički sindrom karakteriziran tipičnim simptomima (dispneja, oticanje gležnjeva, umor) kojima mogu biti pridruženi znakovi (povišen jugularni venski tlak, periferni edemi, plućni zastoj) strukturalnih i/ili funkcionalnih abnormalnosti srca koje dovode do smanjenog srčanog udarnog volumena i/ili povišenja intrakardijalnog tlaka punjenja u mirovanju ili tijekom napora. (16)

Prevalencija ZS iznosi 1-2% u općoj populaciji te raste na više od 10% u osoba starijih od 70 godina. Nadalje, rizik za razvoj ZS u dobi od 55 godina iznosi 33% za muškarce i 28% za žene. (16) Procjenjuje se da u svijetu 64,3 milijuna ljudi boluje od srčanog zatajivanja, a u Hrvatskoj te brojke iznose između 80 i 100 tisuća bolesnika. (17,18) Uznapredovalo srčano zatajivanje obuhvaća 1-10% cjelokupne populacije sa ZS. (19)

Podjela srčanog zatajivanja u skupine temelji se na mjerenju ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF). Ejekcijska frakcija je udio krajnjeg dijastoličkog volumena koji se istisne u aortu tijekom svake kontrakcije i služi kao mjera učinkovitosti miokarda. Obično iznosi oko 60%.

Prema ESC smjernicama iz 2016. godine, ZS dijeli se u tri skupine:

- 1) **ZS s reduciranom EF < 40%** (*engl. HF_rEF- heart failure with reduced ejection fraction*)
- 2) **ZS sa umjerenom reduciranom EF 40 – 49%** (*engl. HF_{mr}EF- heart failure with midrange ejection fraction*)
- 3) **ZS s očuvanom EF ≥ 50%** (*engl. HF_pEF- heart failure with preserved ejection fraction*)

Simptomi ZS često su nespecifični te se ne mogu uvijek razlikovati od simptoma neke druge bolesti. Tipični simptomi koji se javljaju jesu dispneja, ortopneja (oblik dispneje koji se javlja u ležećem položaju, a nestaje prilikom pomaka u vertikalni položaj), paroksizmalna noćna dispneja, oticanje gležnjeva, umaranje i smanjena tolerancija napora. Manje tipični simptomi jesu noćni kašalj, zviždanje (*engl. wheezing*), palpitacije, vrtoglavica, sinkopa i bendopneja (dispneja pri naginjanju prema naprijed). Težina simptoma procjenjuje se prema funkcionalnoj NYHA klasifikaciji (*engl. New York Heart Association*). (Tablica 6) Težina simptoma pokazuje dobru povezanost s preživljenjem, no treba voditi računa o činjenici da simptomi katkad slabo

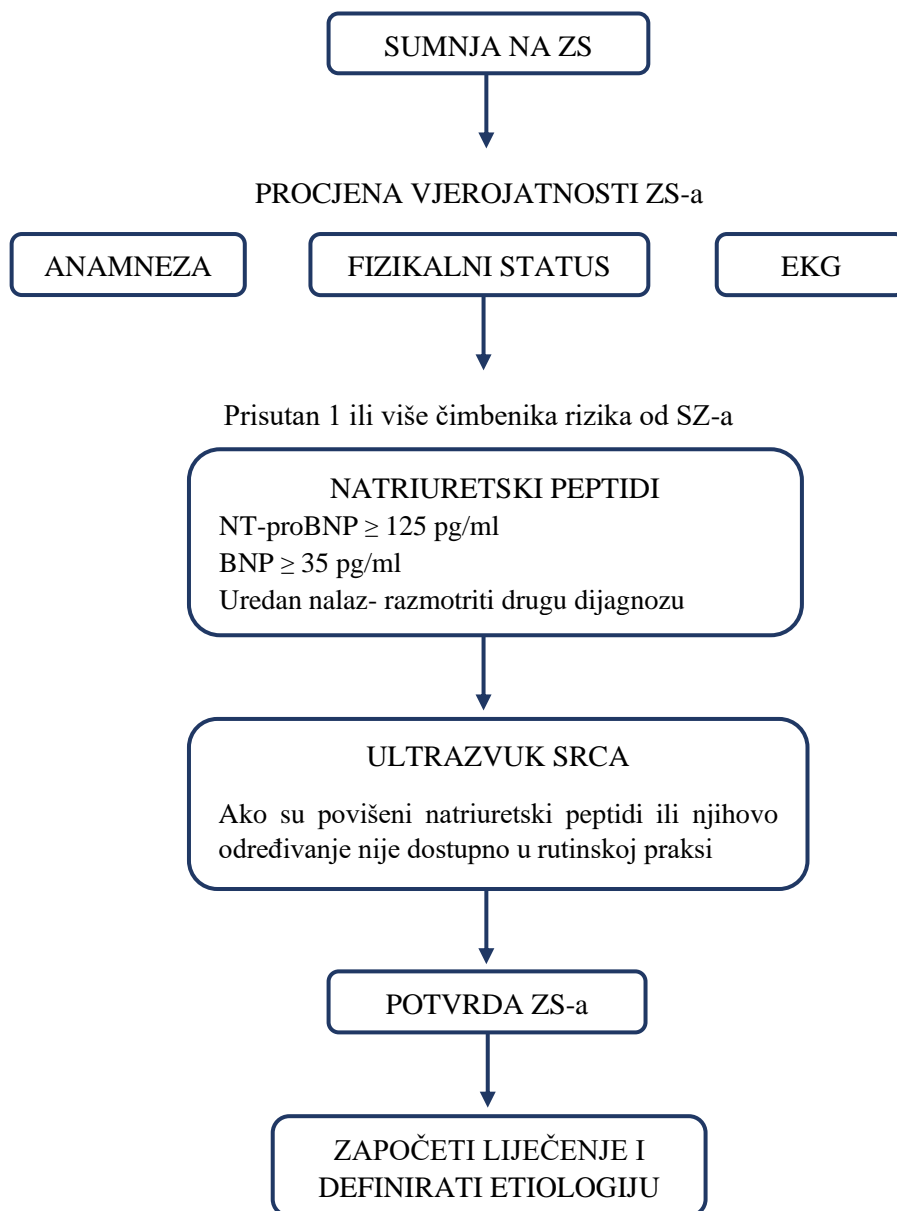
koreliraju sa stupnjem disfunkcije lijevog ventrikula (LV) te i blagi simptomi mogu značiti povećan rizik od hospitalizacije i smrti. (20) Osim simptomatskih bolesnika, moguća je i asimptomatska prezentacija ZS, koja označava znatnu disfunkciju LV kod pacijenata koji nemaju tipične simptome ili znakove srčanog zatajivanja.

Tablica 6. NYHA klasifikacija: Težina ZS-a prema simptomima i tjelesnoj aktivnosti

STUPANJ	DEFINICIJA
I	Bez ograničenja tjelesne aktivnosti.
II	Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor.
III	Ozbiljno ograničenje tjelesne aktivnosti. Mala tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor.
IV	Nemogućnost bilo kakve tjelesne aktivnosti. Simptomi i osjećaj umora u mirovanju

Etiologija je ZS raznolika, s više potencijalnih stanja koja doprinose pogoršanju srčane funkcije. Neka od njih su oštećenje miokarda ishemijskom bolesti srca, toksičnim tvarima, genetičke abnormalnosti i slično. Također, hipertenzija, pretilost, dijabetes tipa 2, bolesti srčanih zalistaka te razne aritmije mogu dovesti do srčanog zatajivanja. Važno je naglasiti kako ovaj klinički sindrom ne označava kraj kardiovaskularnog kontinuuma, već je i čimbenik rizika za nastanak fibrilacije atrijske, koronarne bolesti srca ili moždanog udara. (21)

Dijagnostički postupak kod sumnje na ZS opisan je na slici 2. Prilikom fizikalnog pregleda potrebno je tražiti znakove plućnog zastoja, srčanih šumova, obostranih edema potkoljenica, dilatacije jugularnih vena i lateralnog pomaka ili proširenosti srčanog iktusa.



Slika 2. Dijagnostički postupak za neakutno zatajivanje srca. Modificirano prema referenciji (20)

Terapijski pristup treba temeljiti na primjerenom korekciji rizičnih čimbenika kako bi se prevenirao ili odgodio razvoj simptomatskog ZS i spriječio smrtni ishod koji ponekad može i prethoditi razvoju simptoma ZS. (20)

4. POVEZANOST FIBRILACIJE ATRIJA I ZATAJIVANJA SRCA

Atrijska fibrilacija i srčano zatajivanje dva su stanja koja, kada postoje istodobno, međusobno pogoršavaju kliničku sliku i ishod. Atrijska fibrilacija povezana je s tri puta većim rizikom za razvoj ZS, a u 30% pacijenata ova dva stanja postoje istodobno. (22,23) Zatajivanje srca jedan je od tromboembolijskih čimbenika rizika za razvoj FA, dok FA također predstavlja rizik tromboembolijskog incidenta kod ZS, poglavito moždanog udara te pogoršava srčanu funkciju i simptome srčanog zatajivanja. (1,16) Srčano zatajivanje precipitirano FA povezano je s boljom prognozom u odnosu na novonastalu FA kod pacijenata s postojećim ZS. (24)

Visoka je prevalencija FA u pacijenata koji boluju od ZS s očuvanom e젝cijskom frakcijom (HFpEF) te iznosi od 15% do 41%. (25) U Framinghamskoj studiji, od pacijenata koji su imali FA i ZS, njih 41% prvo je razvilo ZS, 38% prvo se prezentiralo s FA, a u 21% FA i ZS razvili su se istodobno. (22) Smatra se da su hemodinamske posljedice FA značajnije u ZS s očuvanom e젝cijskom frakcijom jer FA dodatno pogoršava dijastoličku srčanu disfunkciju, u odnosu na ZS s reduciranom e젝cijskom frakcijom. Nadalje, rezultati metaanalize koja je obuhvatila 152,306 pacijenata sa ZS, pokazali su da je rizik od smrti povezan s FA, veći kod pacijenata s očuvanom e젝cijskom frakcijom. Iako u literaturi još nema dovoljno podataka o povezanosti pojedine podvrste FA i ZS, čini se da je perzistentna FA jači prediktivni čimbenik za razvoj srčanog zatajivanja u odnosu na paroksizmalnu formu. (26) Ova patološka stanja imaju i zajedničke rizične čimbenike poput starije dobi, hipertenzije, dijabetesa tipa 2, ishemijske srčane bolesti i bolesti srčanih zalistaka.

Ehokardiografska evaluacija korisna je u pacijenata s FA kako bi se procijenio rizik za razvoj ZS. Naime, tijekom ventrikularne dijastole, lijevi je atrij izložen tlaku lijevog ventrikula kroz otvoreni mitralni zalistak. Prema tome, u pacijenata sa sinusnim ritmom i bez bolesti mitralnog zaliska, dimenzije lijevog atrija pokazatelj su povišenog tlaka punjenja lijevog ventrikula, ozbiljnosti dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula i razvoja srčanog zatajivanja. Iako je proširenje lijevog atrija u FA složeniji proces nego kod sinusnog ritma, stupanj proširenja lijevog atrija potencijalno predstavlja sklonost razvoju ZS. (26)

Zaključno, važna je dobra procjena bolesti kako bi se identificirali potencijalno korektabilni čimbenici rizika te kako bi se započela adekvatna terapija što bi konačnici rezultiralo boljim kliničkim ishodom bolesnika.

5. POTENCIJALNI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

5.1. ATRIJSKA FIBRILACIJA KAO UZROK SRČANOG ZATAJIVANJA

5.1.1. Tahikardija

Jedan od mehanizama kojima FA dovodi do disfunkcije lijevog ventrikula jest brza ventrikularna frekvencija koja uzrokuje hemodinamski stres, aktivaciju neurohormonalnog sustava te remodeliranje ekstracelularnog matriksa. Ako se tahikardija nastavi, može dovesti do stanične smrti i fibroze. (23) Također, poznato je kako brze srčane frekvencije mogu dovesti do ishemije miokarda koja ne mora biti toliko izražena da uzrokuje nekrozu, već dovodi do stanja koje nazivamo „omamljeni“ miokard (*engl. stunning*), a označava prolazno slabljenje ili gubitak funkcije miokarda nakon kraće ishemije te rezultira reverzibilnom ventrikularnom disfunkcijom. (27)

Kronično trajanje brzog ventrikularnog odgovora može uzrokovati kardiomiopatiju izazvanu tahikardijom koja je karakterizirana dilatacijom lijevog ventrikula te njegovom sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom. (28) Javlja se u 3% do 25% pacijenata s FA, a neki mehanizmi koji do nje dovode jesu smanjena ekspresija L-tipa kalcijских kanala i β -adrenergičkih receptora, povišena razina intracelularnog kalcija te oštećen protok krvi kroz miokard zbog povišenja dijastoličkog tlaka. (22) Zajedno s gubitkom atrijske kontrakcije, tahikardija dovodi do smanjenog vremena punjenja lijevog ventrikula što značajno kompromitira dijastoličku funkciju. (29)

5.1.2. Nepravilan odgovor ventrikula

Tijekom atrijske fibrilacije impulsi iz atrijske muskulature u AV-čvor stižu učestalo, ali u nepravilnim intervalima te se stoga mijenja interval između uzastopnih kontrakcija ventrikula. Osim brze srčane frekvencije, nepravilnost ventrikularnog odgovora (R-R nepravilnost) tijekom FA može imati negativne hemodinamske učinke koji uzrokuju disfunkciju lijevog ventrikula. Smanjuje se srčani minutni volumen (SMV), povisuje tlak u desnom atriju i povisuje se tlak u lijevom atriju koji procjenjujemo pomoću plućnog uklještenog kapilarnog tlaka

(PCWP, engl. *pulmonary capillary wedge pressure*). (27) Osim toga, povišeni su i tlakovi punjenja lijevog i desnog ventrikula što doprinosi dijastoličkoj disfunkciji srca. (23)

5.1.3. Gubitak sistoličke funkcije atrijske

Atrijska sistola doprinosi SMV-u i procjenjuje se da navedeni doprinos iznosi oko 20% (23). Gubitak atrijske kontrakcije u FA smanjuje punjenje lijevog ventrikula te posljedično smanjuje SMV, osobito u pacijenata s već postojećom dijastoličkom disfunkcijom. (22) Nadalje, nedostatak atrijske sistole dovodi i do povišenja tlaka lijevog atrija, sniženja krvnog tlaka i smanjenja udarnog volumena srca. Povišeni tlak u lijevom atriju značajno doprinosi pogoršanju postojećeg srčanog zatajivanja. (30)

5.1.4. Genetički faktori

Brojni mehanizmi koji potiču nastanak FA nisu u potpunosti razjašnjeni, no smatra se da postoji nasljedna komponenta. Također se smatra da su genetičke mutacije uključene u nastanak neishemijskih kardiomiopatija koje mogu imati važnu ulogu u određivanju sklonosti razvoju disfunkcije lijevog ventrikula. Aritmije su općenito češće u pacijenata s nasljednim miopatijama poput laminopatija, miotonične distrofije tipa 1, mitohondrijskih miopatija itd. (29) Pacijenti s kardiomiopatijom koja je izazvana tahikardijom imaju veću učestalost polimorfizama ACE (ACE, engl. *Angiotensin converting enzyme*) gena u usporedbi s pacijentima s tahikardijom i normalnom ejeckijskom frakcijom lijevog ventrikula. (23) Potrebna su daljnja istraživanja u budućnosti koja će potencijalno otkriti detaljnije genetičke faktore koji bi objasnili povezanost aritmija i srčane disfunkcije.

5.2. SRČANO ZATAJIVANJE KAO UZROK ATRIJSKE FIBRILACIJE

5.2.1. Električno i strukturno remodeliranje atrijske

Obilježje disfunkcije lijevog ventrikula kod ZS jest povišeni tlak punjenja lijevog ventrikula koji dovodi do povišenja tlaka lijevog atrija. Dolazi do tlačnog opterećenja stijenke i nastanka funkcijskog oštećenja lijevog atrija koje, prema nekim studijama, prethodi njegovoj dilataciji. (31) Dilatacija atrija nastaje „rastezanjem“ tkiva atrija pod utjecajem povišenog tlaka koji utječe i na skraćivanje atrijskog refraktornog perioda te povećava aktivnost automatskih fokusa. Proširenje atrija dodatno potiče aritmički potencijal povećanjem automatizma depolarizacije i repolarizacije. (27) Osim toga, nastaju strukturne promjene koje uključuju upalu, hipertrofiju atrijskih miocita, nekrozu i promjene ekstracelularnog matriksa te atrijsku fibrozu. (31) Atrijska fibroza karakterizirana je proliferacijom fibroblasta i nakupljanjem kolagenog materijala u ekstracelularnom matriksu, a rezultira povećanjem supstrata za atrijske aritmije koja dodatno pogoršava fibrozu stvarajući tako „začarani krug“ u kojem ZS pogoduje nastanku FA i obratno. (31)

5.2.2. Neurohormonalna aktivacija

Disfunkcija lijevog ventrikula povezana je s aktivacijom nekoliko neurohormonalnih puteva koji su uključeni u remodeliranje atrijske. Jedan od njih jest patološka aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) koji aktivira niz drugih signalnih puteva poput proteinskih kinaza aktiviranih mitogenom (MAP kinaza), JAK/STAT signalni put, transformirajući faktor rasta $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) te brojne druge. Nadalje, angiotenzin II može aktivirati navedene puteve indirektno i direktno aktivirajući receptore angiotenzina II tipa 1 (AT-1). Na ovaj način potiče hipertrofiju miocita, apoptozu i odlaganje kolagena što dovodi do strukturnog remodeliranja atrijske te u konačnici pogoduje razvoju FA i njenom održavanju. Natriuretski peptidi poput atrijskog natriuretskog peptida (ANP) i natriuretskog peptida tipa B (BNP) donekle djeluju suprotno od angiotenzina II te se daljnje remodeliranje odvija ovisno o interakciji ova dva procesa. (23)

Autonomni živčani sustav igra važnu ulogu u srčanom zatajivanju te adrenergička aktivacija također utječe na patofiziologiju FA. Kronično snižen SMV, dovodi do pretjerane

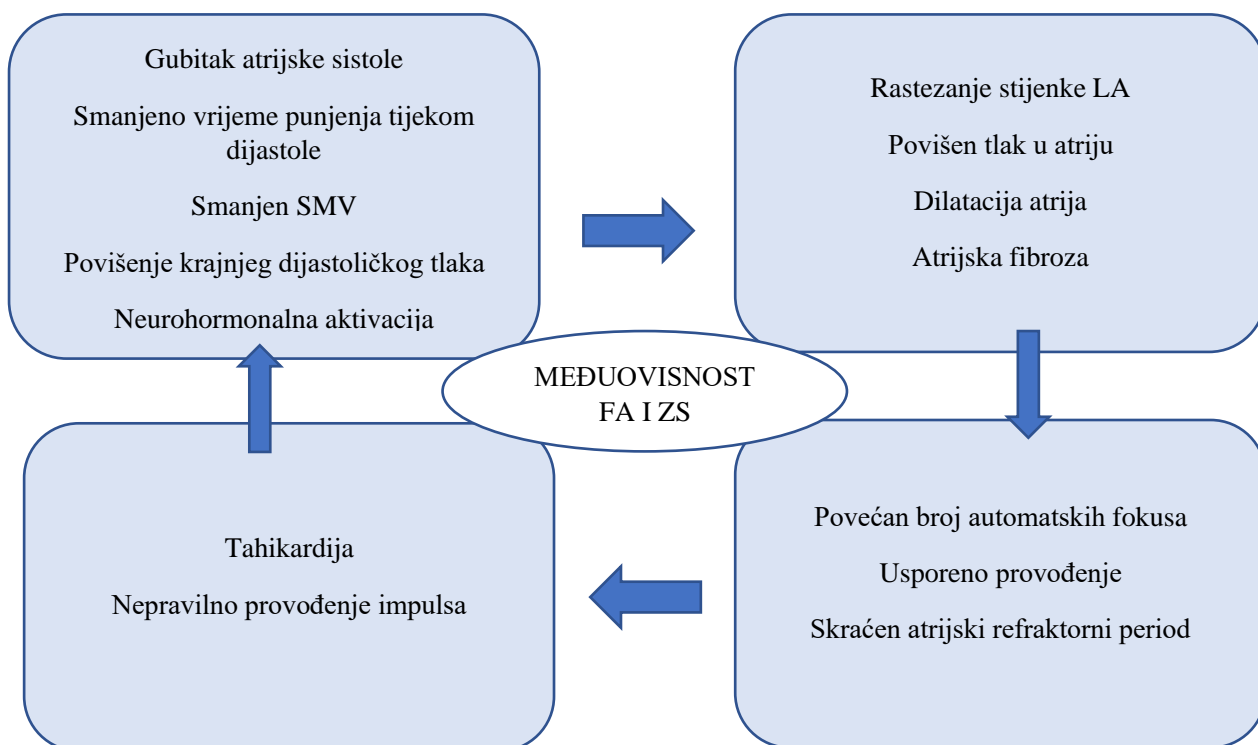
aktivnosti adrenergičkog sustava i do pojačanog otpuštanja adrenalina i noradrenalina u cirkulaciju. Povećana adrenergička stimulacija, osobito β -adrenergička stimulacija može aktivirati signalnu kaskadu i inducirati nastanak atrijske fibrilacije, na način da povisuje učestalost ranih i kasnih atrijskih naknadnih depolarizacija. (29)

5.2.3. Disregulacija prometa kalcija

Poremećaj u prometu kalcija u ZS doprinosi sklonosti ka razvoju FA. Redukcija L-tipa kalcijevih kanala u atrijskim miocitima rezultira povišenim intracelularnim kalcijem što pogoduje razvoju ranih i kasnih naknadnih depolarizacija. Nakon što FA nastane, ona dalje potiče smanjenje L-tipa kalcijevih kanala. (27) Studije su također pokazale da su nepravilni ventrikularni ritmovi u ZS povezani sa smanjenom ekspresijom sarkoplazmatskog retikuluma u usporedbi s pacijentima koji su imali normalnu frekvenciju i sinusni ritam, što dovodi do abnormalnog transporta kalcija. (23)

5.2.4. Funkcionalna mitralna insuficijencija

Kod funkcionalne mitralne insuficijencije listići valvule su morfološki normalni, ali je njihova koaptacija nepotpuna. Može nastati kod ZS s dilatiranim lijevim ventrikulom pa je često pridružena ventrikularnom remodeliranju te pridonosi razvoju FA. Novonastala FA također pridonosi pogoršanju funkcionalne mitralne insuficijencije što dovodi do daljnjeg oštećenja atrija i njegove dilatacije. (23)



Slika 3. Sinergistički mehanizmi u atrijskoj fibrilaciji i srčanom zatajivanju. Modificirano prema referenciji (22)

Na temelju navedenih mehanizama možemo zaključiti kako FA brojnim procesima može dovesti do ZS te jednom nastalo ZS pogoršava daljnju srčanu funkciju i uzrokuje FA. Oba stanja međusobno se pogoršavaju te je pri njihovom istodobnom postojanju, klinički tijek puno teži i terapijski zahtjevniji.

6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Osnovni terapijski ciljevi u liječenju FA jesu (9) :

- a) Prevencija tromboembolije
- b) Olakšavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života
- c) Liječenje pridruženih srčanih bolesti
- d) Kontrola frekvencije srca
- e) Kontrola ritma

Liječenje FA obuhvaća integrirani i holistički pristup kao što je ABC pristup (*Atrial fibrillation Better Care*): *Anticoagulation/Avoid stroke*- sprječavanje moždanog udara, *Better symptom management*- bolja kontrola simptoma, usmjerenost ka bolesniku te odluka o kontroli frekvencije ili ritma i *Cardiovascular and Comorbidity optimization*- kontrola kardiovaskularnih i rizičnih čimbenika te promjena životnog stila. (1)

6.1. Oralni antikoagulansi (OAK)

Antagonisti vitamina K (VKA)

Najpoznatiji predstavnik ove skupine lijekova, kumarinski preparat varfarin, najstariji je i najčešće upotrebljavan antikoagulacijski lijek. Blokirajući vitamin K epoksid reduktazu i vitamin K reduktazu, sprječava redukciju vitamina K i njegovog epoksida u vitamin KH₂ koji je potreban za sintezu aktivnih oblika čimbenika zgrušavanja- faktora II, VII, IX i X. Brojne su prednosti upotrebe varfarina u prevenciji i liječenju tromboembolijskih incidenata. Naime, zbog svog dugog poluvijeka života i dobre bioraspoloživosti ima produženi farmakodinamski učinak te je omogućeno uzimanje ovog lijeka jednom dnevno. (32) U usporedbi s kontrolnom skupinom ili placebo, antagonisti vitamina K (VKA) smanjuju rizik od moždanog udara za 64% i smrtnost za 26% te se još uvijek koriste u terapiji FA. (1) Učinci varfarina mogu se brzo poništiti primjenom svježe smrznute plazme. Usprkos navedenom, postoje i mnogobrojna ograničenja u upotrebi ove vrste lijekova. VKA imaju usku terapijsku širinu te su potrebne česte kontrole INR-a, a problematične su i mnogostruke interakcije s brojnim lijekovima i prehrambenim namirnicama koje sadrže vitamin K. (1,33) Pri upotrebi VKA, INR bi trebao iznositi 2-3, a udio vremena unutar terapijske širine (TTR, *engl. time in therapeutic range*)

$\geq 70\%$. (1) Prilikom uvođenja varfarina u terapiju, potrebne su česte kontrole INR-a, u hospitaliziranih pacijenata jednom dnevno, a dozu je potrebno titrirati dok se ne postigne adekvatan učinak, što nije lako postići. Nakon što se doza prilagodi, potrebne su kontrole INR-a otprilike sva 4 tjedna, a kod pacijenata kod kojih vrijednosti INR-a nisu unutar terapijske širine, kontrole su potrebne puno češće. Ako su vrijednosti INR-a više od terapijskih, povećava se rizik od krvarenja, dok kod vrijednosti nižih od terapijskih, postoji mogućnost stvaranja ugruška i tromboembolijskih događaja. U oba je slučaja potrebno prilagoditi dozu varfarina te iziskuje veliki angažman i liječnika i pacijenta. (34)

Antikoagulantna terapija preporučena je svim pacijentima koji boluju od FA sa CHA_2DS_2-VASc rezultatom 2 ili više kako bi se prevenirala tromboembolija i moždani udar. (16) Reducirana e젝cijska frakcija lijevog ventrikula također je povezana s većim rizikom za razvoj moždanog udara, dok istodobno postojanje FA i HFrEF dvostruko povećava rizik u usporedbi s izoliranom FA. (22) Kod pacijenata s FA i ZS koji imaju mehaničke srčane zaliske ili umjerenu mitralnu stenozu, u prevenciji tromboembolije potrebno je koristiti samo oralne VKA, dok su direktni oralni antikoagulansi (DOAK) kontraindicirani. (16) Pacijentima koji su na terapiji s VKA, a TTR iznosi $< 70\%$, potrebno je promijeniti terapiju na DOAK ili pokušati poboljšati TTR edukacijom i češćim kontrolama INR-a. (1) Zbog brojnih nedostataka varfarina, preporučena je primjena DOAK-a.

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK)

DOAK prema mehanizmu djelovanja možemo podijeliti u dvije skupine: izravni inhibitori čimbenika Xa kao što su rivaroksaban, apiksaban i edoksaban te izravni inhibitori trombina čiji je predstavnik dabigatran. (35) Odobreni su za prevenciju moždanog udara u nevalvularnoj FA. U odnosu na kumarinske preparate, ovi lijekovi imaju potencijalne prednosti poput fiksnog režima doziranja bez potrebe za stalnom kontrolom, široki terapijski raspon, stabilniji antikoagulacijski odgovor i manje interakcija s hranom i drugim lijekovima. (35,36) Rezultati treće faze randomiziranih kliničkih studija pokazali su da su DOAK jednako djelotvorni u prevenciji ishemijskih komplikacija kao i VKA te sigurniji od VKA u vidu značajnog smanjenja intrakranijalnog krvarenja. (37) DOAK su zbog toga privlačni i kao prevencija tromboembolije u pacijenata s FA i ZS.

U metaanalizi randomiziranih kliničkih studija, DOAK u bili povezani s 19% nižim tromboembolijskim rizikom, smanjenjem hemoragijskog moždanog udara za 51% te smanjenjem smrtnosti za 10% u odnosu na VKA, ali i s 25% većim rizikom od gastrointestinalnih krvarenja. (1) Prema ESC smjernicama srčanog zatajivanja iz 2016. godine, kod pacijenata sa ZS i nevalvularnom FA, DOAK bi trebali imati prednost u odnosu na varfarin zbog nižeg rizika za moždani udar i intrakranijalno krvarenje te zbog nižeg mortaliteta. (16) U liječenju FA, DOAK se preporučuju kao primarna terapija kod pacijenata s CHA_2DS_2VASc zbrojem ≥ 2 . (1)

Pri primjeni ovih lijekova potrebne su kontrole bubrežne funkcije, osobito kod primjene dabigatrana jer se 80% lijeka izlučuje putem bubrega te je kontraindicirano njegovo korištenje kod teškog bubrežnog oštećenja s klirensom kreatinina < 30 ml/min što je iznimno važno kod pacijenata s dekompenzacijom ZS. (35)

U najvećoj metaanalizi provedenoj na temelju opservacijskih studija uspoređuje se djelotvornost i sigurnosni profil DOAK-a u terapiji nevalvularne FA kod preko 600 tisuća pacijenata. Rezultati su pokazali kako je apiksaban povezan s manjim rizikom od velikih krvarenja i gastrointestinalnih krvarenja u usporedbi s dabigatranom i rivaroksabanom. Manje gastrointestinalnih krvarenja u terapiji apiksabanom osobito je bilo zabilježeno u pacijenata sa šećernom bolesti i ZS, a kod pacijenata s FA i ZS bilo je manje velikih krvarenja. Rizik od intrakranijalnog krvarenja bio je sličan kod sva tri lijeka s malom prednosti dabigatrana u odnosu na rivaroksaban. Ova metaanaliza pokazala je kako postoje značajne razlike u sigurnosnom profilu različitih DOAK-a. (37)

Multicentrična, randomizirana klinička studija AFIRE (*Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients With Stable Coronary Artery Disease*) pokazala je kako monoterapija rivaroksabanom u usporedbi s kombiniranom terapijom rivaroksabana i atitrombocitne terapije u FA i stabilnoj koronarnoj srčanoj bolesti nije pokazala značajne razlike vezano za ishemijske događaje, a rizik od velikog krvarenja na monoterapiji rivaroksabanom bio je 40% niži od kombinirane terapije. (36) Rezultati studije podupiru pristup monoterapiji rivaroksabana zbog njegovog efikasnog i sigurnog učinka u ovoj populaciji.

Ovi lijekovi su puno skuplji od varfarina te je potrebno uzeti u obzir i ekonomsko i socijalno stanje pacijenta pri propisivanju terapije. U situacijama kada je potrebno poništiti njihov antikoagulacijski učinak potrebno je primijeniti specifični antagonist; za dabigatran je u

upotrebi idarucizumab, dok je za „ksabane“ Europska agencija za lijekove 2019. godine odobrila andeksanet alfa. (35,38) No, ovaj lijek izazvao je mnogobrojne reakcije kod kliničara. Kratak efektivni poluvijek (1 sat), nedostatak korelacije *in vitro* i kliničke efikasnosti, brojne nuspojave (duboka venska tromboza, plućna embolija, ishemijski moždani udar, akutni infarkt miokarda i smrt) te visoka cijena dovode do zabrinutosti i upitnosti njegove primjene te su potrebna daljnja istraživanja na većem broju ispitanika. (39)

6.2. Farmakološka kontrola ritma

Iako danas postoje i druge metode liječenja aritmija, antiaritmici su i dalje u širokoj uporabi kako bi se smanjila pojava i trajanje aritmija, broj hospitalizacija povezanih s aritmijama i snizila stopa mortaliteta. (40) U usporedbi farmakološke kontrole ritma i farmakološke kontrole frekvencije, klinička istraživanja nisu pokazala superiornost ni jedne metode u odnosu na drugu kod pacijenata sa ZS i FA. Naime, u AF-CHF kliničkoj studiji (*Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*) nije bilo razlike u kardiovaskularnoj smrtnosti pri usporedbi kontrole ritma i frekvencije u pacijenata s HFrEF i NYHA II-IV stupnja. (22) Antiaritmici imaju i negativne učinke, poput negativne inotropije i proaritmogenosti. (41) Proaritmogenost uključuje ventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu fibrilaciju, atrijsku undulaciju, AV blok III. stupnja i slično. (42) Također, neki poput amiodarona mogu utjecati i na druge organe te uzrokovati tiroidnu, jetrenu, plućnu i neurološku toksičnost (22)

Farmakološka kardioverzija FA indicirana je samo u hemodinamski stabilnih pacijenata nakon što se procijeni tromboembolijski rizik. (1) Jedini sigurni lijekovi za primjenu kod pacijenata s FA i ZS jesu amiodaron i dofetilid, no dofetilid još nije odobren u Europi. (22) Amiodaron se preporučuje kao dugoročna kontrola ritma kod pacijenata s FA, uključujući i pacijente s HFrEF, no zbog njegove ekstrakardijalne toksičnosti drugi antiaritmici trebali bi imati prednost kad je to moguće. Dronedaron se preporučuje kao dugoročna terapija kontrole ritma kod pacijenata s normalnom ili blago oslabljenom, ali stabilnom funkcijom LV, kod HFpEF te bolesti srčanih zalistaka, dok se flekainid i propafenon preporučuju kod normalne funkcije LV i bez strukturalne bolesti srca. Prema tome, propafenon se ne bi smio koristiti kod reducirane sistoličke funkcije LV. (1)

Pacijentima koji se dugoročno liječe antiaritmikima potrebno je razmotriti sljedeće: kod terapije sotalolom potrebno je monitorirati i pratiti promjene QT intervala, razinu kalija u serumu,

klirens kreatinina i druge proaritmijske čimbenike rizika te se ovaj lijek ne bi smio primjenjivati kod HFrEF. U pacijenata dugoročno liječenih flekainidom preporučuje se konkomitantna terapija s lijekovima koji blokiraju AV čvor. (1)

U AFFIRM studiji (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*), primjenom antiaritmika u jednoj, a farmakološke kontrole frekvencije u drugoj skupini ispitanika s FA, antiaritmici nisu pokazali prednost u preživljenju u odnosu na kontrolu frekvencije. (43)

Multicentrična randomizirana EAST (*engl. Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial*) studija provedena u 135 europskih centara istraživala je može li rana kontrola ritma FA antiaritmikima ili kateterskom ablacijom prevenirati nepovoljne kliničke ishode u pacijenata s FA. Naime, u studiju su bili uključeni pacijenti kojima je FA dijagnosticirana prije najviše 12 mjeseci, a rezultati su po prvi puta pokazali kako je rana kontrola ritma u pacijenata s FA povezana sa smanjenom učestalosti kardiovaskularnih događaja (kardiovaskularna smrt, moždani udar, pogoršanje ZS) u odnosu na pacijente koji su primali uobičajenu terapiju koja je obuhvaćala antikoagulaciju, kontrolu frekvencije i liječenje konkomitantnih bolesti. No, značajne razlike u broju hospitalizacija između ove dvije skupine nije bilo. (44)

6.3. Farmakološka kontrola frekvencije

Optimalna frekvencija u mirovanju kod pacijenata s FA i ZS nije sa sigurnošću određena. U RACE II (*RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation*) studiji uspoređivala se stroga (*engl. strict*) kontrola frekvencije u permanentnoj FA s ciljnim vrijednostima srčane frekvencije < 80/min u mirovanju i < 110/min tijekom laganog vježbanja s blažom (*engl. lenient*) kontrolom frekvencije ciljnih vrijednosti < 110/min. Rezultati su pokazali kako nema razlike u kardiovaskularnoj smrtnosti, broju hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja, moždanog udara, embolizacije, krvarenja kao ni životno ugrožavajućih aritmija. (45) Ovi rezultati odgovaraju rezultatima dobivenim u analizi AFFIRM studije i RACE (*Rate Control vs. Electrical cardioversion*) studije, pri čemu se u AFFIRM studiji koristio stroži pristup u kontroli frekvencije, a u RACE studiji blaži. (46) Stoga se u inicijalnom pristupu prihvaća blaža kontrola frekvencije bez obzira na ZS, (iznimka je kardiomiopatija izazvana tahikardijom), osim ako simptomi ne zahtijevaju strožu kontrolu frekvencije. (1)

Beta-blokatori često su prva linija terapije u kontroli frekvencije što se temelji na njihovom boljem akutnom djelovanju. No, zanimljivo je kako beta-blokatori kod pacijenata s HFrEF i FA, nisu pokazali značajno smanjenje mortaliteta, hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka kao ni smanjenje različitih kliničkih ishoda u usporedbi s placebom. (47) Kao druga linija terapije primjenjuje se digoksin za koji se pokazalo da u kombinaciji s beta-blokatorima poboljšava ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula kod pacijenata s HFrEF. (22) Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, poput verapamila i diltiazema, ne preporučuju se u pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom lijevog ventrikula zbog svog negativnog inotropnog djelovanja. (22) Stoga se beta-blokatori, diltiazem ili verapamil preporučuju kao prva linija terapije u kontroli frekvencije kod pacijenata s LVEF \geq 40%, a kod pacijenata s LVEF $<$ 40% preporuke su primijeniti beta-blokatore i/ili digoksin. (1)

6.4. Ablacija AV- čvora i ugradnja elektrostimulatora srca

Ablacija atrioventrikularnog čvora i ugradnja elektrostimulatora srca može se razmotriti za kontrolu ventrikularne frekvencije kod pacijenata koji su refraktorni na farmakološku terapiju. Postupak je relativno jednostavan s niskim rizikom od komplikacija i dugoročno niskim rizikom od smrti, osobito kada se elektrostimulator ugradi nekoliko tjedana prije ablacije AV-čvora i s frekvencijom elektrostimulatora između 70 i 90/min. (1) Ova procedura ne pogoršava funkciju lijevog ventrikula, već može poboljšati LVEF u određenih pacijenata. Većina studija uključuje starije pacijente, dok se kod mlađih osoba ovaj postupak radi samo ako postoji urgencija za kontrolom frekvencije i nakon što su sve ostale farmakološke i nefarmakološke opcije pažljivo razmotrene. U pacijenata s permanentnom FA koji imaju izrazite simptome i barem jednom su hospitalizirani zbog ZS, može se razmotriti ablacija AV-čvora u kombinaciji sa srčanom resinkronizacijskom terapijom (CRT, *engl. Cardiac resynchronization therapy*). (1) CRT uređaj je biventrikulski elektrostimulator s dodatnom, trećom elektrodom koja stimulira lijevi ventrikul te se na taj način sinkronizira rad lijevog i desnog ventrikula.

Rezultati male randomizirane kliničke studije pokazali su manju učestalost hospitalizacija i smrti zbog ZS te pogoršanja ZS kod pacijenata kod kojih je učinjena ablacija AV-čvora s resinkronizacijskom terapijom u usporedbi s pacijentima kod kojih je primijenjena

farmakološka terapija. Također je kod pacijenata s ablacijom AV-čvora i CRT-om tijekom jednogodišnjeg praćenja uočena redukcija simptoma za 36%. (48)

Kod pacijenata s uskim QRS kompleksima alternativa CRT-u može biti stimulacija Hisovog snopa. His-Purkinjeova vlakna omogućuju da impuls generiran u sinus-atrijskom čvoru brzo propagira u desni i lijevi ventrikul te osigura sinkroniziranu ventrikularnu kontrakciju. Prema Huang *et al.*, u pacijenata sa ZS i FA s uskim QRS kompleksima nakon ablacije AV-čvora učinjena je stimulacija Hisovog snopa koja je pokazala značajno poboljšanje LVEF, kvalitete života prema NYHA klasifikaciji i smanjenje upotrebe diuretika u ZS tijekom 20-mjesečnog praćenja. (49)

Ablaciju AV-čvora potrebno je razmotriti kod pacijenata koji ne reagiraju na farmakološku kontrolu ritma i frekvencije i nisu kandidati za kontrolu ritma ablacijskim liječenjem lijevog atrija uz prihvatljiv uvjet kako će ti pacijenti biti ovisni o elektrostimulatoru srca. (1)

6.5. Ostala farmakološka terapija

Kod pacijenata s HFrEF, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) pokazali su se djelotvorni u smanjenju mortaliteta, iznenadne srčane smrti i broja hospitalizacija, no njihov učinak kod pacijenata s istodobnom FA, nije u potpunosti dokazan. (22) Antagonisti angiotenzinskih receptora (ARB) preporučuju se kod intolerancije na ACE inhibitore. U CHARM randomiziranoj studiji, kandesartan je značajno snizio kardiovaskularnu smrtnost i broj hospitalizacija u pacijenata s HFrEF i konkomitantnom FA. (22) Eksperimentalna istraživanja pokazala su da ACE inhibitori i ARB potencijalno preveniraju električno i strukturno remodeliranje opaženo u FA i ZS te tako smanjuju incidenciju novih epizoda FA u pacijenata s disfunkcijom lijevog ventrikula i/ili srčanim zatajivanjem. (50) Veće randomizirane kliničke studije pokazale su kontroverzne rezultate i nisu uspjele potvrditi ulogu ARB i ACE inhibitora u sekundarnoj prevenciji FA (nakon kardioverzije). (1) Daljnja su istraživanja potrebna kako bi se pokazali svi učinci ovih lijekova u terapiji FA i ZS.

Aldosteron je uključen u inducibilnost FA, a kliničke studije pokazale su kako antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) reduciraju nastanak novih atrijskih aritmija u pacijenata s HFrEF paralelno s poboljšanjem ostalih kardiovaskularnih ishoda. (1) Pozitivni učinak MRA pokazao se i kod pacijenata s HFpEF bez obzira na prisutnost FA. (25)

Inhibitori angiotenzinskih receptora i neprilizina (ARNI) prema rezultatima PARADIGM-HF kliničke studije pokazuju smanjenje rizika od smrti i hospitalizacija zbog ZS. (20) Mogući indirektni antiaritmijski učinci ovih lijekova u HFrEF jesu poboljšanje hemodinamike i funkcije LV, smanjenje fibroze miokarda i tonusa simpatikusa. Još uvijek nije poznato imaju li ARNI i kakav je direktni antiaritmijski učinak. (51) Manje su studije pokazale učinak ARNI na funkcionalnu mitralnu insuficijenciju koja može biti prisutna u HFrEF na način da značajno (za 33%) smanjuju regurgitacijski volumen u odnosu na valsartan. (51)

6.6. Elektrokardioverzija

Elektrokardioverzija je procedura uspostavljanja sinusnog ritma u kontroliranim uvjetima transtorakalnom isporukom kratkotrajnog električnog šoka. Izvodi se u kratkotrajnoj općoj anesteziji s intravenskom primjenom midazolama i/ili propofola ili etomidata uz kontinuirano praćenje krvnog tlaka, oksigenacije i EKG-a. (1) Preporučuje se primjenjivati antikoagulantnu terapiju minimalno 3 tjedna prije izvođenja ovog postupka. (1) Također, potrebno je isključiti postojanje intrakardijalnog tromba ako FA traje duže od 48 sati kako nakon uspostave sinusnog ritma ne bi došlo do sistemske embolizacije. Za te potrebe primjenjuje se transezofagealni ultrazvuk. (52) Transezofagealni ultrazvuk preporučuje se učiniti umjesto trojtjedne antikoagulacije ako je potrebno učiniti ranu konverziju. (1) Komplikacije elektrokonverzije uključuju tromboembolijske događaje, proaritmogenost i opću anesteziju. Premedikacija antiaritmičnim lijekovima povećava vjerojatnost oporavka u sinusni ritam. (53) Stoga je potrebno razmotriti primjenu amiodarona, flekainida, ibutilida ili propafenona prije postupka elektrokardioverzije.

Urgentna kardioverzija indicirana je u ZS samo ako FA ugrožava život pacijenta (npr. simptomatska tahiaritmija u sklopu WPW sindroma (54)), u suprotnom zbrinjavanje ZS i kontrola ventrikularne frekvencije imaju prednost. (16) Također, urgentna kardioverzija preporučuje se u slučajevima značajne hemodinamske nestabilnosti uzrokovane FA. Elektivna kardioverzija indicirana je kod simptomatske perzistentne FA, iako u oko 50% slučajeva unutar 6 mjeseci FA recidivira nakon uspješne kardioverzije, osobito u pacijenata sa ZS. Gotovo polovica pacijenata kod kojih se radi ova procedura boluje od ZS. (22)

6.7. Ablacijsko liječenje

Izolacija plućnih vena (PVI, *engl. pulmonary vein isolation*) invazivna je terapijska procedura kojom se prekida električna komunikacija između muskulature ušća plućnih vena i lijevog atrija, a izvodi se najčešće radiofrekventnom (RF) ili krioenergijom. Pogodna je za liječenje simptomatske paroksizmalne FA (bez povoljnog odgovora na antiaritmike), a čiji je mehanizam nastanka najvjerojatnije automatizam u plućnim venama. RF ablacija označava zagrijavanje tkiva, pri čemu ostaju trajna mikrooštećenja tkiva te se zbog oštećenog endotela povećava sklonost trombozi. Krioenergija dovodi do hlađenja i zamrzavanja tkiva pa su arhitektura tkiva i endotel očuvani te je i sklonost trombozi manja. (8)

Prije donošenja odluke o izvođenju ablacije, potrebno je razmotriti i objasniti pacijentu rizike samog postupka i čimbenike rizika koji mogu pogodovati ponovnom javljanju FA nakon zahvata. Kod pacijenata s FA koji imaju povišeni rizik od moždanog udara, a nisu na terapiji oralnim antikoagulansima, preporučuje se uvesti OAK barem 3 tjedna prije ablacije ili alternativno transezofagealnim ultrazvukom isključiti postojanje tromba u lijevom atriju. Ablacija se može izvesti bez prekida u OAK terapiji kod pacijenata koji su prethodno dobro antikoagulirani varfarinom, dabigatranom, rivaroksabanom, apiksabanom ili edoksabanom. Nakon postupka kateterske ablacije, potrebno je kontinuirano primjenjivati varfarin ili DOAK još barem 2 mjeseca, a dugoročna sistemska antikoagulacija nakon tog perioda ovisi o riziku pacijenta za razvoj moždanog udara, a ne o uspješnosti postupka ablacije. (1)

Prema rezultatima opazajnih istraživanja, pacijentima s FA i ZS e젝cijska frakcija lijevog ventrikula poboljša se za 11,1% nakon ablacije, dok je kod pacijenata sa ZS veća stopa recidiva FA koja zahtijevaju ponovne intervencije. (22) ARC-HF studija (*A Randomized Trial to Assess Catheter Ablation Versus Rate Control in the Management of Persistent Atrial Fibrillation in Heart Failure*) pokazala je da ablacija poboljšava kvalitetu života, funkcijski kapacitet i reducira BNP u usporedbi s kontrolom frekvencije kod pacijenata sa FA i ZS. Rezultati metaanalize pokazali su redukciju u broju hospitalizacija zbog kardiovaskularnih razloga i redukciju mortaliteta kod pacijenata sa ZS i FA u usporedbi s farmakološkom terapijom. (30) U CASTLE-AF studiji (*Catheter Ablation vs. Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation*) pacijenti s FA i ZS kod kojih je primijenjena kateterska ablacija, imali su bolji primarni složeni ishod (smrtni ishod zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija zbog pogoršanja ZA), nego pacijenti liječeni farmakološkom

kontrolom ritma i frekvencije. U skupini pacijenata liječenih kateterskom ablacijom 13.4% pacijenata umrlo je (zbog bilo kojeg uzroka), a 20.7% je hospitalizirano zbog pogoršanja ZS, dok je u skupini pacijenata koji su liječeni farmakološki umrlo njih 25%, a 35.9% ih je hospitalizirano zbog pogoršanja ZS. (55)

Podskupinu CABANA studije (*Catheter Ablation vs. ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) činilo je 778 pacijenata s FA i ZS od kojih je 400 pacijenata primalo farmakološku terapiju, uključujući kontrolu ritma i frekvencije, a kod 378 pacijenata učinjena je kateterska ablacija. Pacijenti kod kojih je učinjena kateterska ablacija imali su 36% manje primarnog složenog ishoda koji se sastojao od smrtnog ishoda, teškog moždanog udara i srčanog zastoja, te smanjenje smrtnog ishoda zbog bilo kojeg uzroka za 43% u odnosu na farmakološku terapiju. Također je smanjena stopa rekurencije FA i povećana kvaliteta života pacijenata s FA i ZS nakon učinjene ablacije. (56)

Kod kardiomiopatije uzrokovane tahikardijom preporučuje se učiniti ablaciju kao prvu liniju terapije bez obzira na simptome, a također bi ablaciju trebalo razmotriti kod pacijenata s FA i HFrEF kako bi se poboljšalo preživljenje i smanjio broj hospitalizacija. (1) Nadalje, potrebno je reducirati rizične čimbenike koji povećavaju rizik rekurentne FA nakon kateterske ablacije kao što su hipertenzija, pretilost, hiperlipidemija, pušenje, pretjerani unosa alkohola, OSA i smanjena fizička aktivnost. Navedeni čimbenici pogoduju razvoju abnormalnog supstrata u lijevom atriju koji utječe na ishod kateterske ablacije. (1)

Moguća je izolacija plućnih vena kriobalonom pri čemu se jednom aplikacijom krienergije izolira čitava cirkumferencija jedne vene. (8) U studiji EARLY-AF (*Early Aggressive Invasive Intervention for Atrial Fibrillation*) uspoređivao se učinak kateterske ablacije kriobalonom i antiaritmika na rekurentnost atrijskih tahiaritmija tijekom godine dana praćenja. Svim pacijentima ugrađen je implantabilni srčani monitor kako bi se detektirale tahiaritmije. Rekurentna atrijska tahiaritmija zabilježena je u 11% pacijenata s kriobalonom te u 26.2% pacijenata koji su bili na terapiji antiaritmikima. Prema tome, kateterska ablacija kriobalonom pokazuje manji rizik za razvoj rekurentne FA od antiaritmika. (57)

Cryo-FIRST studija također je uspoređivala katetersku krioablaciju kao prvu liniju terapije simptomatske paroksizmalne FA u odnosu na antiaritmike i njezin učinak na pojavu rekurentne atrijske aritmije. Nakon godine dana praćenja, 82.2% pacijenata kod kojih je primijenjena krioablacija nije imalo rekurentne atrijske aritmije, a u skupini koja je primala antiaritmike 67.6% pacijenata nije imalo rekurencija. Na temelju ovih rezultata, možemo zaključiti kako je

kateterska ablacija kriobalonom učinkovita primarna terapija kod pacijenata sa simptomatskom paroksizmalnom FA. (58)

6.8. Liječenje specifičnih kardiovaskularnih komorbiditeta

Hipertenzija, koronarna srčana bolest, šećerna bolest i opstruktivna apneja u snu, uz srčano zatajivanje djeluju kao specifični kardiovaskularni komorbiditeti FA. Za potrebe ovog prikaza, bit će opisani samo hipertenzija i OSA.

Hipertenzija kao najčešći etiološki čimbenik koji dovodi do razvoja FA, povećava rizik i od komplikacija kao što su moždani udar, ZS i krvarenje. Stoga je važno održavati tlak $\leq 130/80$ mmHg kako bi se smanjila mogućnost nastanka štetnih čimbenika. (1) Osim toga, promjena životnog stila, osobito kod pretilih pacijenata smanjenje tjelesne težine, redukcija alkohola i prepoznavanje OSA, mogu pomoći pacijentima s FA i hipertenzijom.

Visoku prevalenciju u FA, kao što je ranije navedeno, ima i OSA te se pokazalo da smanjuje uspješnost terapije antiaritmikima, kateterske ablacije i elektrokardioverzije u FA. (59) Terapija izbora za OSA jest primjena kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima (CPAP, engl. *Continuous positive airway pressure*). Opservacijske studije i metaanalize pokazale su da adekvatna CPAP terapija može poboljšati kontrolu ritma u pacijenata s FA. Stoga se, prema ESC smjernicama, u pacijenata s hipertenzijom preporučuje oportunistički probir FA, a u pacijenata s opstruktivnom apnejom u snu, isti bi se trebao razmotriti. (1)

7. ZAKLJUČAK

Fibrilacija atriya najčešća je aritmija u općoj populaciji, a često postoji istodobno sa srčanim zatajivanjem. Brojni su patofiziološki mehanizmi kojima FA potiče razvoj ZS te kojima ZS dovodi do FA. Prilikom liječenja FA, preporučuje se integrirani ABC pristup koji uzima u obzir prevenciju tromboembolije, kontrolu simptoma i liječenje komorbiditeta poput srčanog zatajivanja, hipertenzije ili opstruktivne apneje u snu. Zbog svog protrombotičkog i hiperkoagulabilnog učinka, u terapiji FA potrebna je primjena antikoagulansa, te kada je to moguće, prednost se daje DOAK terapiji u odnosu na VKA. Kontrolu simptoma moguće je postići kontrolom frekvencije i ritma, a djelovanjem na rizične čimbenike i komorbiditete, poboljšava se učinak terapije i smanjuje rizik od rekurentne FA. Važan je individualan pristup, odabir terapije prema smjernicama sukladno trenutnom stanju i preferencijama pacijenta te kvalitetna suradnja s pacijentom kako bi se postigao što bolji učinak liječenja.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Vedranu Velagiću na uloženom vremenu, usmjeravanju, strpljenju i pomoći u pisanju ovog rada.

Hvala mojim dragim prijateljima i kolegama koji su ovo životno razdoblje učinili neizmjerljivo lakšim i veselijim.

Velika hvala mojoj obitelji na puno razumijevanja, potpore i ohrabrivanja tijekom mog cjelokupnog školovanja.

9. LITERATURA

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citirano 26. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/5/373/5899003>
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 01. veljača 2021.;16(2):217–21.
3. Manola S, Pavlović N. Ablation of atrial fibrillation in the Republic of Croatia. *Cardiol Croat*. 07. svibanj 2016.;11:159–61.
4. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 01. rujan 2013.;167(5):1807–24.
5. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. prosinac 2019.;105(24):1860–7.
6. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, i ostali. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 27. srpanj 2004.;110(4):364–7.
7. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, i ostali. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 01. siječanj 2019.;5(1):35–42.
8. Puljević D. Terapija fibrilacije atrijsa s posebnim naglaskom na izolaciju plućnih vena. 2015.;5.
9. Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrijsa – najčešća postojana aritmija. *Medicus*. 03. studeni 2016.;25(2 Kardiologija danas):167–76.
10. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. lipanj 2016.;13(6):321–32.
11. Scheuermeyer FX, Mackay M, Christenson J, Grafstein E, Pourvali R, Heslop C, i ostali. There Are Sex Differences in the Demographics and Risk Profiles of Emergency Department (ED) Patients With Atrial Fibrillation and Flutter, but no Apparent Differences in ED Management or Outcomes. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. rujan 2015.;22(9):1067–75.
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i ostali. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. studeni 2016.;50(5):e1–88.
13. Epidemiology and Treatment of Atrial Fibrillation [Internet]. Medscape. [citirano 26. travanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.medscape.org/viewarticle/494006>

14. Atrial Fibrillation • LITFL • ECG Library Diagnosis [Internet]. Life in the Fast Lane • LITFL. 2018 [citirano 26. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://litfl.com/atrial-fibrillation-ecg-library/>
15. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, i ostali. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* prosinac 2018.;118(12):2171–87.
16. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citirano 26. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
17. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020.;22(8):1342–56.
18. Do 100 tisuća građana boluje od zatajivanja srca, bolesti koja svakog sata uzme jedan život u Hrvatskoj [Internet]. *Cuvarisrca.hr.* 2020 [citirano 20. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cuvarisrca.hr/do-100-tisuca-gradana-boluje-od-zatajivanja-srca-bolesti-koja-svakog-sata-uzme-jedan-zivot-u-hrvatskoj/>
19. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, i ostali. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* studeni 2018.;20(11):1505–35.
20. Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L. Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. – što je novo? :8.
21. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiologija zatajivanja srca u Republici Hrvatskoj. 2014.;(2014):7.
22. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J.* 07. prosinac 2015.;36(46):3250–7.
23. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure — Cause or Effect? *Heart Lung Circ.* rujan 2017.;26(9):967–74.
24. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, i ostali. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* srpanj 2005.;26(13):1303–8.
25. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, i ostali. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail.* kolovoz 2018.;6(8):689–97.
26. Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, Harada S, Nakai E, Shiojima I. Heart Failure in Atrial Fibrillation - An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 22. srpanj 2020.;84(8):1212–7.
27. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 20. ožujak 2003.;91(6A):2D-8D.

28. Seiler J, Stevenson WG. Atrial fibrillation in congestive heart failure. *Cardiol Rev.* veljača 2010.;18(1):38–50.
29. Ferreira JP, Santos M. Heart failure and atrial fibrillation: from basic science to clinical practice. *Int J Mol Sci.* 30. siječanj 2015.;16(2):3133–47.
30. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail.* lipanj 2019.;7(6):447–56.
31. Inciardi RM, Giugliano RP, Claggett B, Gupta DK, Chandra A, Ruff CT, i ostali. Left atrial structure and function and the risk of death or heart failure in atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* prosinac 2019.;21(12):1571–9.
32. Traditional Anticoagulant Therapy [Internet]. Medscape. [citirano 29. svibanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.medscape.com/viewarticle/444377>
33. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfin C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* travanj 2015.;1(2):134–45.
34. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 09. lipanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
35. Zhao L, Wang WYS, Yang X. Anticoagulation in atrial fibrillation with heart failure. *Heart Fail Rev.* srpanj 2018.;23(4):563–71.
36. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, i ostali. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 19. rujanj 2019.;381(12):1103–13.
37. Menichelli D, Del Sole F, Di Rocco A, Farcomeni A, Vestri A, Violi F, i ostali. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 09. travanj 2021.;7(FI1):f11–9.
38. BUCKINGHAM L. Ondexxya [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [citirano 29. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>
39. Reed M, Tadi P, Nicolas D. Andexanet Alfa. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 07. lipanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519499/>
40. Farmakoterapije P, Bilušić M, Bilušić A. PRINCIPLES OF CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPY. . Vol. 19(2):6.
41. Antiaritmici za održavanje sinusnog ritma (normalni rad srca) nakon ispravljanja atrijske fibrilacije (ispravljanje nepravilnog rada srca) [Internet]. [citirano 29. svibanj 2021.]. Dostupno na: /hr/CD005049/VASC_antiaritmici-za-odrzavanje-sinusnog-ritma-normalni-rad-srca-nakon-ispravljanja-atrijske-fibrilacije

42. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, i ostali. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 05. prosinac 2002.;347(23):1834–40.
43. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 05. prosinac 2002.;347(23):1825–33.
44. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, i ostali. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 01. listopad 2020.;383(14):1305–16.
45. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, i ostali. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15. travanj 2010.;362(15):1363–73.
46. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, i ostali. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *EP Eur*. 01. studeni 2006.;8(11):935–42.
47. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, i ostali. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 20. prosinac 2014.;384(9961):2235–43.
48. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, i ostali. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 01. prosinac 2018.;39(45):3999–4008.
49. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, i ostali. Benefits of Permanent His Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Atrial Fibrillation Patients With Heart Failure With Both Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 6(4):e005309.
50. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M. Upstream Therapy for Atrial Fibrillation Prevention: The Role of Sacubitril/Valsartan. *Cardiol Res*. kolovoz 2020.;11(4):213–8.
51. Kuchulakanti PK. ARNI in cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. *Future Cardiol*. rujan 2020.;16(5):505–15.
52. Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation [Internet]. HealthLink BC. [citirano 31. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.healthlinkbc.ca/health-topics/hw160011>
53. ESC-smjernice-FA-hrvatski-web.pdf.
54. Makhija RR, Chow T, Venugopal S, Amsterdam EA. Fast, Broad, and Irregular: Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Am J Med*. 01. prosinac 2018.;131(12):1456–9.
55. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, i ostali. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 01. veljača 2018.;378(5):417–27.

56. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, i ostali. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Circulation*. 06. travanj 2021.;143(14):1377–90.
57. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, i ostali. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 28. siječanj 2021.;384(4):305–15.
58. Velagic V, Pavlovic Ni, Chierchia G-B, Hermida J-S, Healey S, Arena G, i ostali. Abstract 13915: Cryoballoon Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug as a First-Line Therapy for Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the Cryo-FIRST Study. *Circulation*. 17. studeni 2020.;142(Suppl_3):A13915–A13915.
59. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 01. ožujak 2017.;230:293–300.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17. kolovoza 1996. godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Antuna Branka Šimića i XVI. jezičnu gimnaziju u Križanićevoj, koju sam završila s odličnom uspjehom. Nakon srednjoškolskog obrazovanja, 2015. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Član sam udruge CroMSIC, Međunarodne udruge studenata medicine, u sklopu koje sam sudjelovala u brojnim akcijama volonterskog i humanitarnog karaktera poput projekta „Pogled u sebe“ te Studentske sekcije za dermatovenerologiju.

2018. godine volontirala sam u sklopu projekta „72 sata bez kompromisa“ u akciji *Uredimo okoliš za malene iz Nazorove*. U rujnu 2019. godine, sudjelujem na Ljetnoj školi otočne medicine na otoku Šolti pod nazivom „Što ako moj prvi posao bude u ambulanti na otoku?“.

Koautor sam kongresnog sažetka *Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary macroadenoma* i preglednog rada *Skin Cancers in Kidney Transplant Recipients*.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom te pasivno španjolskim jezikom u govoru i pismu.