

# Postoperativna pojava atrijske fibrilacije

---

Tuđen, Amadea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:032887>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-10**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Amadea Tuđen**

# **Postoperativna pojava atrijske fibrilacije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Martine Lovrić-Benčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## *Popis kratica korištenih u radu:*

AV- atrioventrikularni

CRP- C reaktivni protein

DM- diabetes mellitus

EF – ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

EHRA – Europsko društvo za srčani ritam (eng. European Heart Rhythm Association)

EKG – elektrokardiogram

ESC – Europsko kardiološko društvo (eng. European Society of Cardiology)

FA – fibrilacija atrijske, atrijska fibrilacija

IL-interleukin

INR – internacionalni normalizirani omjer (eng. international normalised ratio)

IM- infarkt miokarda

LA – lijevi atrij

KOPB- kronična opstruktivna bolest pluća

NOAK – novi oralni antikoagulansi

OAK terapija – Oralna antikoagulantna terapija

OSA- opstruktivna apneja u snu

POAF- postoperativna atrijska fibrilacija

PTSP- posttraumatski stresni poremećaj

SCAF- subklinička pojava atrijske fibrilacije

TE – tromboembolija

TIA - Tranzitorna ishemična ataka

VKA – antagonist vitamina K

ZS- zatajenje srca

# SAŽETAK

## POSTOPERATIVNA POJAVA ATRIJSKE FIBRILACIJE

Amadea Tuđen

Postoperativna fibrilacija atrijska (POAF) najčešća je vrsta sekundarne fibrilacije atrijske (FA) te unatoč napretku u prevenciji i liječenju, ostaje važan klinički problem za pacijente koji se podvrgavaju različitim kirurškim zahvatima, a posebice kardiokirurškim. POAF značajno povećava trajanje postoperativnog boravka u bolnici, bolničke troškove i rizik od ponovnog nastanka FA; štoviše, povezan je sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja uključujući moždani udar, zatajenje srca ali i povećanom smrtnošću. Po dosadašnjim istraživanjima čimbenici rizika za nastanak POAF-a su muški spol, povijest infarkta miokarda ili zatajenja srca, hipertenzija, dijabetes, pretilost i KOPB. Patofiziologija POAF-a nije u potpunosti razjašnjena, ali vjeruje se da veliku ulogu ima nekoliko perioperativnih čimbenika. Izravna srčana stimulacija tokom operacije ili pojačani rad autonomnog simpatičkog sustava zbog gubitka volumena/anemije/boli može igrati ulogu. Metaboličke promjene i poremećaji elektrolita, poput hipomagnezijemije također mogu pridonijeti nastanku postoperativne fibrilacije atrijske. Upala, sistemska i lokalna, može igrati ulogu u nastanku POAF-a. Strategije za prevenciju POAF-a usmjerene su na smanjenje njegove učestalosti i poboljšanje globalnog ishoda kirurških pacijenata. Dodatna istraživanja su potrebna kako bi razvili jedinstvene smjernice za prevenciju nastanka POAF-a.

Ključne riječi: postoperativna atrijska fibrilacija, incidencija, liječenje

# SUMMARY

## POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION

Amadea Tuđen

Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most common type of secondary atrial fibrillation (AF) and despite progress in prevention and treatment, remains an important clinical problem for patients undergoing a variety of surgical procedures, and in particular cardiac surgery. POAF significantly increases the duration of postoperative hospital stay, hospital costs, and the risk of recurrent AF in the years after surgery; moreover, POAF has been associated with a variety of adverse cardiovascular events including stroke, heart failure, and mortality, although it is still unclear if this is due to causal relation or simple association. While needing more research, current risk factors include age, male sex, history of myocardial infarction or heart failure, hypertension, diabetes, obesity, and COPD. Pathophysiology of POAF is not fully disclosed, and several perioperative factors could be involved. Direct cardiac stimulation from perioperative use of catecholamines or increased sympathetic outflow from volume loss/anaemia/pain may play a role. Metabolic alterations and electrolyte disturbances such as hypomagnesaemia, may also contribute to POAF. Moreover, inflammation, both systemic and local, may play a role in its pathogenesis. Strategies to prevent POAF aim at reducing its incidence and ameliorate global outcome of surgical patients.

Key words: postoperative atrial fibrillation, incidence, treatment

# SADRŽAJ:

1.UVOD.....	2
2. FIBRILACIJA ATRIJA .....	3
2.1. Opći podatci i epidemiologija.....	3
2.2 Klasifikacija fibrilacije atriya.....	6
2.3 Mehanizam nastanka atrijske fibrilacije .....	8
2.4 Klinička slika fibrilacije atriya .....	9
2.5 Dijagnostika fibrilacije atriya .....	9
2.6 Probir u dijagnostici fibrilacije atriya .....	10
3. PRISTUP LIJEČENJU FIBRILACIJE ATRIJA.....	11
3.1. Prevencija tromboembolijskih komplikacija .....	11
3.2 Farmakološka kontrola ritma .....	15
3.3 Kontrola frekvencije.....	16
3.4 Elektrokardioverzija, ablacija I kirurške metode liječenja .....	18
4.POSTOPERATIVNA FIBRILACIJA ATRIJA (POAF).....	19
4.1 Opći podatci i epidemiologija.....	19
4.2. Etiologija nastanka POAF .....	21
4.3. Faktori rizika za nastanak POAF .....	24
4.3.1. Preoperativni čimbenici.....	24
4.3.2. Perioperativni čimbenici.....	25
4.3.3. Postoperativni čimbenici rizika .....	26
4.4. Terapija postoperativne fibrilacije atriya.....	27
4.5. Prevencija nastanka POAF .....	29
5.ZAKLJUČAK.....	37
ZAHVALE .....	38
LITERATURA .....	39
ŽIVOTOPIS .....	44

# 1.UVOD

Fibrilacija atriya je "stara" bolest, prvi put opisana 1903. godine a jedan od prvih elektrokardiograma objavljen je 5 godina kasnije. Danas je to najčešća aritmija u kliničkoj praksi. Osim što je povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom te predstavlja problem pacijentima veliki je i socioekonomski problem zbog troškova liječenja, rehabilitacije i bolovanja što predstavlja dodatni uteg zdravstvenom sustavu. Također, 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.

Postoperativna fibrilacija atriya najčešća je komplikacija nakon kardiokirurškog zahvata. Učestalost postoperativne fibrilacije atriya varira ovisno o vrsti operacije. Fibrilacija atriya nakon kirurškog zahvata razvija se u 3% odraslih osoba u dobi od  $\geq 45$  godina koje se podvrgavaju nekardijalnoj operaciji, ali je mnogo veća, čak do 30% u torakalnoj kirurgiji. Incidencija postoperativne atrijske fibrilacije nakon kardiokirurškog zahvata još je veća i seže čak do 40%. Incidencija atrijske fibrilacije koja nastaje postoperativno kontinuirano se povećava tijekom proteklih desetljeća, vjeruje se da je razlog tomu starenje stanovništva koje biva podvrgnuto mnogim operacijama, uključujući i kardiokirurške. Patofiziologija nastanka fibrilacije atriya nakon zahvata nije još razjašnjena, ali smatra se multifaktorijalnom. Postoje različiti čimbenici rizika koji doprinose nastanku a mnoge studije bave se načinima prevencije nastanka postoperativne atrijske fibrilacije. Postoperativna fibrilacija atriya povezana je sa lošijim postoperativnim ishodima, uključujući povećanu incidenciju moždanog udara, povećani mortalitet, produženi boravak u bolnici i povećane troškove zdravstvene skrbi. U ovom preglednom radu osvrnut ću se na incidenciju, patofiziologiju, kliničku sliku, liječenje ali i metode prevencije nastanka postoperativne atrijske fibrilacije.



## 2. FIBRILACIJA ATRIJA

### 2.1. Opći podatci i epidemiologija

Fibrilacija atrijska najčešća je postojana srčana aritmija u odrasloj populaciji. FA je supraventrikularna tahiaritmija koju karakterizira nekontrolirano izbijanje impulsa u atriju, neučinkovita kontrakcija atrijska te posljedično iregularna kontrakcija ventrikula. Sa sve dužim životnim vijekom prevalencija i incidencija FA su u porastu na svjetskoj razini.(1) FA je također povezana sa povećanim mortalitetom i morbiditetom sa procijenjenim gubitkom od 6 milijuna godina života prilagođene za nesposobnost (DALYs eng. Disability-Adjusted Life Years) u 2017.godini (4).

Procjenjuje se da je trenutačno prevalencija FA između 2 i 4 % (2) a prema podacima iz Framinghamske studije srca u zadnjih je pedesetak godina prevalencija ove srčane aritmije porasla i do 3 puta. (3) Prema literaturnim podacima u svijetu je 2017.godine od FA bolovalo 37,574 milijuna ljudi a novodijagnosticirano je 3.046 milijuna slučajeva. (4) Procjenjuje se da u Hrvatskoj od FA boluje oko 40 000-50 000 ljudi.(5) Dokaz povećanoj incidenciji je i nedavna analiza Framinghamske studije srca (3) čiji je zaključak bio da se FA dijagnosticira u približno 1 od 3 osobe u dobi od 55 godina za razliku od starije analize iste kohorte iz 2004.godine gdje je rizik nastanka FA bio u 1 od 4 osobe.(6)

Incidencija i prevalencija FA povećava se sa povećanjem životne dobi (3). Dob je najveći faktor rizika, a osim dobi tu su i muški spol, bijela rasa, povećani indeks tjelesne mase (ITM), hipertenzija, dijabetes mellitus (DM), pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, fizička neaktivnost i intenzivna fizička aktivnost, stres (7).

Rizik od nastanka FA manji je u žena nego u muškaraca i u drugih rasa od bijele rase. (1) Genetika također ima utjecaj u nastanku FA, tako rezultati studija pokazuju da pojedinci sa pozitivnom obiteljskom anamnezom FA imaju 40% veći rizik za razvoj ove aritmije.(8)

Tablica 1. Čimbenici rizika za nastanak FA

1) Povećanje životne dobi	2) Genetika
3) Muški spol	4) Etnicitet
5) Povećani ITM	6) Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB)
7) Hipertenzija	8) Opstruktivna apneja u spavanju (OSA)
9) DM II	10) Prekomjerno uzimanje niacina
11) Smanjena fizička aktivnost i intenzivna fizička aktivnost	12) Prekomjerno uzimanje vitamina D
13) pušenje	14) Kronična bubrežna bolest (KBB)
15) prekomjerna konzumacija alkoholnih pića	16) Stres

U ARIC (eng. The Atherosclerosis Risk in Communities) kohortnoj studiji sa 15 343 sudionika od 45-64 godina praćenoj od 1987 do 2014 cilj istraživača bio je usporediti rizik od nastanka FA u bijelaca i afroamerikanaca te vidjeti ima li socioekonomski status pojedinca utjecaj na razvoj FA. Prema ovoj studiji životni rizik od nastanka FA u bijelaca je 33%, a u afroamerikanaca 21%, odnosno da će 1 od 3 bijelca razviti FA u usporedbi sa 1 od 5 afroamerikanaca. Dakle studija je potvrdila noviju analizu Framinghamske studije (3) o incidenciji FA u bijelaca te je ona viša nego u afroamerikanaca. Dodatno su dokazali da je rizik veći u muškaraca nego u žena. Iz rezultata se isčitava i da je incidencija FA manja u sudionika sa višim obrazovanjem i prihodom u odnosu na one sa nižim, međutim to se mijenja nakon 80-te godine kada se rizik izjednačava. (9)

Kod pacijenata s hipertenzijom, rizik za razvoj FA je 1.7 puta veći u usporedbi s normotenzivnim pojedincima. (2) Podatci iz jedne studije pokazuju kako se rizik za novonastalu FA povećava sa povećanjem indeksa tjelesne mase. (10)

Studije također pokazuju da redovito vježbanje može smanjiti rizik od novonastale FA, ali pretjerano vježbanje može biti čimbenik rizika za nastanak FA (11). Prema podacima

jedne metanalize utvrđena je i povezanost dijabetesa i FA, gdje je potvrđen 40 % veći rizik za nastanak FA u pacijenata sa DM u odnosu na pacijente bez dijabetesa. (RR 1.39 (12).

Nadalje, konzumacija alkohola se već dugo smatra kao jedan od uzroka nastanka srčanih aritmija. Ettinger i sur su već 1978. opisali „holiday heart syndrom“ . (13) Sindrom je to opisan u zdravih pojedinaca koji su uslijed velike konzumacije alkohola razvili FA vikendima ili uslijed blagdana, međutim ta se FA najčešće konvertirala u sinus ritam unutar 24 sata. Neovisno o tome, mnoge su studije od tada pokazale povezanost prekomjernog konzumiranja alkohola sa nastankom FA, tako je jedna metaanaliza iz 2010. godine pokazala povećani relativni rizik (RR) za nastanak FA u muškaraca i žena koji su prekomjerno konzumirali alkohol na dnevnoj bazi. (14)

Kao dodatni čimbenik rizika spominje se i opstruktivna apneja u spavanju (OSA). Po podacima pola pacijenata sa FA imaju OSA ali su najčešće nesvjesni poremećaja disanja pri spavanju. Mehanizam povezanosti FA i opstruktivne apneje u spavanju još uvijek nije do kraja razjašnjen, vjeruje se da je odgovor u poremećenom tonusu autonomnog živčanog sustava, hipoksiji i pretjeranom rastezanju atrijske stijenke. (15) Jedno od objašnjenja je da opstruktivna apneja uzrokuje rastezanje atrijske stijenke i pulmonalnih vena što dovodi do drastičnih promjena transmuralnog tlaka i posljedično dilataciji atrijske stijenke i fibrilaciji. (16) U zadnjih nekoliko godina pokušala se naći povezanost između vitamina D i cerebrovaskularnih bolesti. U nekoliko studija pronađena je povezanost deficijencije vitamina D sa hipertenzijom, cerebrovaskularnim inzultom (CVI), infarktom miokarda ali nije sa nastankom FA. (17) Međutim, u jednoj studiji podatci govore o povećanom riziku za nastanak FA u osoba sa povećanom razinom vitamina D u krvi. (18) Kao jedan od novijih čimbenika rizika za razvoj FA spominje se i kronični stres. U američkoj studiji koja je uključivala više od milijun mladih veterana sa medijanom godina od 27 zaključeno je da pacijenti sa dijagnozom posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP-a) imaju 13% veći rizik od razvika FA. Štoviše, među pacijentima koji su tokom studije razvili FA oni sa PTSP-om razvili su je ranije od onih bez dijagnoze PTSP-a. Prva je to studija koja je istraživala izloženost kroničnom stresu i razvoj PTSP-a sa povećanim rizikom od nastanka FA. (19) Patofiziološki, stres može dovesti do poremećaja tonusa autonomnog

živčanog sustava, hormonskog imbalancea te povećanog lučenja kateholamina što može rezultirati promjenama u elektrofiziologiji lijevog atrija te dovesti do fibroze lijevog atrija (LA). (20)

Sve ove čimbenike rizika bitno je prepoznati kako bismo mogli prevenirati nastanak fibrilacije atrija te mnogih posljedica ove bolesti.

Strategije prevencije nastanka FA temelje se na održavanju ITM-a od 20 do 25 (u starijih od 65 god. do 27), u pacijenata s DM održavanje HbA1c (glikiranog hemoglobina) do 7%, održavanje vrijednosti krvnog tlaka u granicama preporučenim smjernicama, održavanje HDL-kolesterola prema preporučenim smjernicama, liječenje bolesnika s OSA i dr. plućnim bolestima (KOPB), limitiranje potrošnje alkoholnih pića na 2 na dan, te izbjegavanju žestoke fizičke aktivnosti. (22)

Fibrilacija atrija uzrok je znatnog mortaliteta. Pacijenti načelno ne umiru od same aritmije već od pratećih komorbiditeta i komplikacija. FA dugoročno utječe na remodeliranje miokarda, stoga pacijenti s FA imaju povećani rizik od zatajenja srca (ZS) i infarkta miokarda (IM). U literaturi se pronalaze podatci da pacijenti s FA imaju do 2 puta povećan rizik od IM-a u odnosu na zdravu populaciju. Također, 20-30% pacijenata sa FA razvit će srčano zatajenje, s druge strane nastanak FA 4-6 puta je veći u pacijenata sa nekim oblikom srčanog zatajenja. Dodatno, pacijenti s FA imaju bitno povećan rizik od moždanog udara i drugih tromboembolijskih incidenata. (7) Venska tromboembolija (VTE) i FA neodvojivo su povezane. Studije pokazuju kako incidencija FA nakon dijagnoze VTE i incidencija VTE nakon dijagnoze FA su 70% više nego u općoj populaciji. (21) Rizik od moždanog udara u pacijenata sa FA povećan je i do 5 puta. (1)

## **2.2 Klasifikacija fibrilacije atrija**

Prema ESC smjernicama iz 2020. godine (1), atrijska fibrilacija klasificira se u nekoliko podvrsta:

- a) Prva dijagnosticirana FA – FA koja nije ranije dijagnosticirana neovisno o trajanju, prisutnosti ili težini simptoma.

- b) Paroksizmalna FA – samolimitirajuća, prestaje spontano ili uz primjenu lijeka do 7 dana od nastanka. Epizode se javljaju varijabilnom učestalošću.
- c) Perzistentna FA – epizoda FA koja traje dulje od 7 dana uključujući epizode FA koje su prekinute uz farmakološku ili električnu kardioverzijom nakon 7 dana od nastanka
- d) Dugotrajna (long-standing) perzistentna FA– traje do 12 mjeseci, ali se kod nekih bolesnika ipak može donijeti odluka o konverziji u sinusni ritam.
- e) 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 (rate control). Ako se kontrola ritma odluči provesti, tada se FA treba klasificirati u dugotrajnu perzistentnu FA.

Postoji još i entitet Lone FA ili samostalna FA. Odnosi se na bolesnike u kojih se javlja paroksizmalni ili perzistentni AF, a bez strukturne bolesti srca. Po ESC smjernicama iz 2020.godine to je terminologija koja bi trebala biti napuštena, „lone FA“ je termin koji je nastao u doba sa manjom mogućnošću dijagnostike FA, prije današnjeg poznavanja patofiziologije nastanka i etiologije fibrilacije atrijske. (23)

FA se još dijeli i na „valvularnu“ koja se odnosi na pacijente sa bolestima mitralnog zalistka, pacijente sa umjetnim zalistcima ili s reumatskom valvularnom greškom i „nevalvularnu“, tj. na bolesnike sa FA i intaktnim zalistcima. (22) Također, po ESC smjernicama zajedno sa „lone FA“ spada u terminologiju koja se ne bi trebala više koristiti. (1)

Tipična fibrilacija atrijske gdje je struktura miocita trajno promijenjena progredira od paroksizmalne do perzistentne i na kraju permanentne. Ako je FA posljedica neke druge bolesti, srčanog ili ne srčanog podrijetla, takvu fibrilaciju nazivamo sekundarnom fibrilacijom. Jedan od češćih srčanih uzroka je stanje nakon operacije srca (postoperativna FA). U takvim je slučajevima FA najčešće prolazna pojava. Tada je terapija primarno usmjerena na bolest u podlozi. (22)

Poseban je entitet supklinička fibrilacija atrijske (subclinical FA=SCAF). Implantabilni elektronički uređaji poput pacemakera s mogućnošću memoriranja aritmijskih epizoda daju nam uvid u opseg SCAF-a. SCAF ili tiha FA („silent FA“) je po definiciji epizoda asimptomatske FA otkrivena uz pomoć bilo kojeg uređaja. (24) Iako je pacijent bez simptoma SCAF nije u potpunosti benigni entitet. Štoviše, SCAF je povezan sa većim rizikom od kardiovaskularnih incidenata, a dodatan problem predstavlja što prva klinička manifestacija SCAF-a može biti moždani udar. (25)

### **2.3 Mehanizam nastanka atrijske fibrilacije**

Osnovni koncept nastanka FA je izbijanje ektopičnih impulsa. Ektopični impuls nastaje procesom spontane depolarizacije atrijskog tkiva pri čemu se valovi depolarizacije šire i na ostatak atrijskog tkiva te induciraju FA frekvencijama bržima od sinus ritma. Središte (fokus) tog impulsa najčešće su pulmonalne vene u blizini spoja s lijevim atrijem (LA) i to u 95% slučajeva, u ostalih 5% taj impuls potječe iz gornje i donje šuplje vene. (26) Čest je uzrok FA dilatacija atrijske stoga atrijske koje može nastati zbog oštećenja zalistaka ili zbog zatajenja ventrikla što rezultira zaostajanje viška krvi u atrijima i posljedičnu dilataciju. Tijekom FA oslabljena je i kontrakcija atrijske stoga atrijske ne mogu izbacivati krv u ventrikle, međutim čak i u tim uvjetima krv pasivno teče iz atrijske u ventrikule a učinkovitost ventrikula prilikom kontrakcije smanjena je samo za 20 do 30 %. (32)

Mehanizam nastanka FA vrlo je složen i obuhvaća brojne patofiziološke mehanizme. U podlozi patoloških promjena koje se događaju u srcu su klinička stanja poput hipertenzije, koronarne bolesti, srčanog zatajivanja, valvularne bolesti koja dovode do promjene metabolizma i građe miocita što posljedično dovodi do smetnji u provođenju impulsa te električne disocijacije. Pretilost dovodi do masne infiltracije miocita što vodi u međustanične smetnje u provođenju. Starenje i srčano popuštanje dovodi do nakupljanja amiloida u srcu što također dovodi do promjena u provođenju impulsa. Promjene u ionskim kanalima kao što je promjena u prometu Ca iona su povezane sa povećanom sklonošću ektopičnoj aktivnosti. Apoptoza, nekroza kao i hipertrofija miocita uzrokovani bilo kojim kliničkim stanjem sve vode patološkim promjenama u električnoj aktivnosti srca. Hipertenzija i srčano popuštanje pogoduju promjenama u autonomnom živčanom

sustavu uzrokujući hiperinervaciju simpatikusa i na taj način povećavaju sklonost ektopičnoj aktivnosti u srcu. (22)

## 2.4 Klinička slika fibrilacije atrijske

Fibrilacija atrijske (FA) ima širok spektar kliničkih manifestacija. Najčešći simptomi su umor, palpitacije, bol u prsima i dispneja. Neki pacijenti mogu biti asimptomatski a u nekih se kao prvi simptom mogu javiti teška stanja poput moždanog udara, zatajenja srca ili sinkope. (27)

2007.godine uvedena je EHRA (engl. European Heart Rhythm Association) klasifikacija kako bi se olakšalo praćenje bolesnika sa FA te mogla kvantificirati težina simptoma. EHRA klasifikacija (tablica 2) temelji se na utjecaju simptoma na dnevne aktivnosti pacijenta tijekom pretpostavljenih epizoda FA. Evaluacija uključuje šest simptoma (palpitacije, umor, vrtoglavica, dispneja, bol u prsima i tjeskoba) te se preporučuje odrediti EHRA status prije i nakon uvođenja terapije. (1,28)

Tablica 2. EHRA klasifikacija simptoma

<b>EHRA RAZRED</b>	<b>SIMPTOMI</b>	<b>OBJAŠNJENJE</b>
<b>1</b>	Bez simptoma	
<b>2a</b>	Blagi simptomi	ne utječu na svakodnevnu aktivnost
<b>2b</b>	Umjereni simptomi	ne utječu na svakodnevnu aktivnost, ali opterećuju pacijenta
<b>3</b>	Teški simptomi	utječu na svakodnevnu aktivnost
<b>4</b>	Simptomi onesposobljenja	normalna svakodnevna aktivnost je prekinuta

## 2.5 Dijagnostika fibrilacije atrijske

Budući da se često javlja u bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima, FA ponekad može biti pokazatelj i drugih, nedijagnosticiranih stanja u pacijenta. Dijagnostička evaluacija pacijenta s FA treba obuhvaćati detaljnu anamnezu, procjenu komorbiditeta koje uz FA

pacijent ima, utvrđivanje simptoma povezanih uz FA te procjenu rizika venske tromboembolije, odnosno moždanog udara pomoću CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rezultata. (1)

Dijagnoza FA se potvrđuje 12-kanalnim EKG-om koji pokazuje nepravilan R-R interval. Također, nema jasnih, vidljivih P valova na EKG-u. Naizgled pravilna atrijska funkcija može se eventualno uočiti u nekim odvodima EKG-a, najčešće u V1 odvodu. Dužina atrijskog ciklusa (kada je vidljiva), odnosno interval između dvije aktivacije atrijske čestice često je promjenjiv i iznosi < 200 ms (>300 otkucaja u minuti [bpm]). (1)

Po ESC-ovim smjernicama iz 2020. u dijagnostičkom postupku svih pacijenata sa FA trebalo bi napraviti laboratorijske testove kojima bi se utvrdila kompletna krvna slika (KKS), bubrežna i tiroidna funkcija, razine elektrolita u krvi te ehokardiografski pregled koji je važan zbog utvrđivanja eventualnog postojanja tromba u lijevom atriju (LA) i opasnosti od embolizacije, a utvrđivanje veličine LA, sistoličke i dijastoličke funkcije miokarda, funkcije zalistaka, i bilo kakvih abnormalnosti u kontrakciji miokarda. (1)

## **2.6 Probir u dijagnostici fibrilacije atrijske**

Fibrilacija atrijske (FA) jedan je od najčešćih čimbenika rizika za nastanak moždanog udara a kao što je već rečeno njezina prevalencija je u porastu. Kada se FA dijagnosticira pacijentu, početak uzimanja oralnih antikoagulanasa prema istraživanjima može spriječiti nastanak dvije trećine moždanih udara. Međutim, FA često ostane neotkrivena i neliječena jer je često kratkotrajna, nekada i subklinička, a moždani udar može biti njezina prva manifestacija. (29)

Otprilike 10% do 20% ishemijskih moždanih udara pripisuje se prethodno nedijagnosticiranoj FA, a moždani udari povezani sa FA više onesposobljavaju pacijenta i češće imaju fatalan ishod u usporedbi s drugim vrstama ishemijskih moždanih udara. (30) Stoga je opravdano pitanje treba li uvesti probir na FA kako bi se potencijalno spriječio nastanak moždanog udara u pacijenata sa nedijagnosticiranom FA.

2021. godine objavljeni su rezultati randomiziranog kliničkog istraživanja (engl. Randomised clinical trials; RCT) gdje je 856 pacijenata starijih od 75 godina i koji boluju



od hipertenzije bilo podijeljeno u kontrolnu i istraživačku skupinu. Kontrolna skupina bila je podvrgnuta rutinskom kliničkom praćenju koja je uključivala provjeru pulsa i auskultaciju srca na početku i nakon 6 mjeseci. Istraživačka grupa nosila je 2-tjedni kontinuirani elektrokardiografski (cECG- continuous electrocardiographic patch monitoring) monitor na početku i nakon 3 mjeseca, uz rutinsko praćenje pacijenta. Fibrilacija atriya (FA) otkrivena je u 23 od 434 pacijenta (5,3%) u istraživačkoj skupini u usporedbi sa 2 otkrivene FA od 422 pacijenta u kontrolnoj grupi. Zaključak istraživanja je kako bi uvođenje efektivnog probira u dijagnostici novootkrivene FA bio opravdan. (31)

ESC-ove smjernice za 2020.godinu također govore kako je oportunistički probir za FA u starijoj populaciji isplativ za otkrivanje FA i sprječavanje njezinih posljedica. (1)

### **3. PRISTUP LIJEČENJU FIBRILACIJE ATRIJA**

Optimalno, cilj liječenja FA sastoji se od otklanjanja epizoda FA, konverzije u sinusni ritam, ponovno uspostavljanje atrio-ventrikularne asinkroniju i poboljšanje kontrakcije atriya. (33)

Liječenje FA po smjernicama ESC-a temelji se na integriranom pristupu po modelu ABC (engl. Atrial fibrillation Better Care) gdje je A akronim za antikoagulaciju odnosno prevenciju moždanog udara (engl. 'A' Anticoagulation/Avoid stroke), B za olakšavanje simptoma (eng.'B' Better symptom management) i C za optimalno liječenje pridruženih kardiovaskularnih bolesti (engl. 'C' Cardiovascular and Comorbidity optimization). (1,34)

Pojednostavljeno rečeno, u liječenju bolesnika sa FA osnovni su ciljevi prevencija tromboembolizma, olakšavanje simptoma, liječenje pridruženih kardiovaskularnih bolesti, kontrola srčane frekvencije (engl. rate control) i kontrola ritma (engl. rhythm control) – tj. održavanje sinusnog ritma.

#### **3.1. Prevencija tromboembolijskih komplikacija**

Bolesnici sa FA imaju znatno povećan rizik od moždanog udara stoga je pri razmatranju terapijskih opcija potrebno procijeniti rizik tromboembolije prema CHA2DS2-VASc bodovnom sustavu (tablica 3). Maksimalni zbroj bodova je 9 (godine mogu iznositi 0, 1 ili

2 boda). Potrebno je identificirati pacijente sa niskim rizikom od nastanka moždanog udara. To su pacijenti koji imaju CHA2DS2-VASc zbroj 0 (muškarci) ili 1 (žene) te imaju nizak rizik za razvoj moždanog udara (< 1% /godišnje) te ne trebaju primati terapiju za prevenciju tromboembolije. Ženski spol ne smatra se sam po sebi rizičnim čimbenikom za razvoj moždanog udara, već modifikatorom rizika koji ovisi o dobi žene pa tako žene koje imaju ≤ 64 godine imaju nizak rizik (CHA2DS2-VASc zbroj 1). U prisutnosti >1 rizičnog čimbenika koji nije povezan sa spolom, žene s FA imaju značajno viši tromboembolijski rizik od muškaraca. (1)

U muškaraca sa zbrojem 1 ili žena sa zbrojem 2 u CHA2DS2-VASc bodovnom sustavu po smjernicama treba razmotriti uvođenje antikoagulantne terapije. Pacijenti čiji je ukupan broj bodova ≥ 2 (muškarci) te ≥ 3 (žene) trebaju primati oralnu antikoagulantnu terapiju.

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

CHA2DS2-VASc bodovni sustav		Bodovi
<b>C</b>	Kongestivno zatajivanje srca/disfunkcija LV-a	1
<b>H</b>	Hipertenzija	1
<b>A</b>	Dob ≥ 75 god	2
<b>D</b>	Dijabetes melitus	1
<b>S</b>	Moždani udar/TIA/TE	2
<b>V</b>	Vaskularna bolest	1
<b>A</b>	Dob 65 - 74	1
<b>Sc</b>	Ženski spol	1
<b>Maksimalni broj bodova</b>		<b>9</b>

Pri započinjanju antikoagulacijske terapije potrebno je procijeniti potencijalni rizik od krvarenja i to se najčešće radi pomoću HAS-BLED bodovanja (Tablica 4) koje omogućava procjenu jednogodišnjeg rizika za velika krvarenja u pacijenata s FA. Kod pacijenata s HAS-BLED-zbrojem ≥ 3 preporučuju se oprez i redoviti pregledi, kao i napor da se isprave potencijalno ispravljivi rizični čimbenici za krvarenje. Bitno je također istaknuti kako se

visoki HAS-BLED-zbroj ne bi trebao koristiti u svrhu isključivanja antikoagulantne terapije.  
(1,22)

Tablica 4. HAS-BLED bodovni sustav: rizik od značajnog krvarenja kod pacijenata s FA

HAS-BLED-zbroj za rizik od krvarenja Bodovi			Objašnjenje
<b>H</b>	Hipertenzija	1	sistolički krvni tlak > 160 mmHg
<b>A</b>	Nenormalna funkcija bubrega ili jetre	1 za svaki	Dijaliza, transplantacija, serumski kreatinin >200 μmol/L, ciroza, bilirubin 2x iznad normalne granice, AST/ALT/ALP 3x iznad normalne granice
<b>S</b>	Moždani udar	1	
<b>B</b>	Sklonost ili predispozicija za krvarenje	1	Ranija anamneza krvarenja ili anemija ili trombocitopenija
<b>L</b>	Labilan INR (kod uzimanja VKA)	1	„Labilan INR“ - nestabilan, viši ili niži INR u odnosu prema terapijskom opsegu (npr. < 60%)
<b>E</b>	Starija dob (> 65 godina)	1	
<b>D</b>	Lijekovi ili pretjerana konzumacija alkohola	1	Istodobna primjena antiagregacijskih lijekova ili NSAID i/ili zloupotreba alkohola.
<b>Maksimalno 9 bodova</b>			

### Odabir terapije

Pacijentima sa FA koji imaju  $\geq 1$  rizičnog faktora za moždani udar preporučuje se terapija za prevenciju moždanog udara, koju čine oralni antikoagulacijski lijekovi (OAC) bilo s terapijom antagonistima vitamina K (varfarin) ili novim oralnim antikoagulacijskim lijekovima (NOACs).

### Antagonisti vitamina K (VKA)

Glavni predstavnik ove skupine lijekova je varfarin, derivat kumarina, koji je u kliničkoj primjeni od 1954. i do danas je najčešće primjenjivan antikoagulacijski lijek. (36)

U usporedbi sa placebom, terapija varfarinom smanjuje rizik od moždanog udara za 64% a smrtnost za 26%. Varfarin se i dalje koristi u pacijenata sa FA diljem svijeta. VKA su

trenutačno jedini odobreni lijekovi koji se mogu koristiti u pacijenata sa FA s reumatskom bolešću mitralnog zaliska ili umjetnim srčanim zaliskom. (1) Negativne strane varfarina su potreba za individualizacijom doze i redovitom kontrolom INR-a (engl International normalized ratio) kako bi se postigle terapijske vrijednosti (INR 2 – 3), brojne interakcije s hranom (zeleno lisnato povrće kao bogat izvor vitamina K) i višestruke interakcije s brojnim drugim lijekovima (antibiotici, nesteroidni antiupalni lijekovi, analgetici, antiaritmici, antimikotici, antilipemici i drugi) (35,36)

### **Novi antikoagulacijski lijekovi (NOACs)**

Nakon što je pedesetak godina varfarin bio jedina antikoagulacijska opcija, 2010.godine je FDA (engl. Food and Drug Administration) odobrila 4 nova antikoagulacijska lijeka (NOACs) ili drugim imenom direktni oralni antikoagulansi (DOACs). (35) Rivaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban lijekovi su koje imamo u Hrvatskoj registrirane za prevenciju tromboembolijskih incidenata u bolesnika sa FA.

DOACs prema mehanizmu djelovanja možemo podijeliti u dvije skupine: izravni inhibitori aktiviranog faktora zgrušavanja Xa kao što su rivaroksaban, apiksaban i edoksaban te izravni inhibitori trombina čiji je predstavnik dabigatran. (36)

U nekoliko kliničkih istraživanja sva 4 lijeka pokazali su se jednako učinkoviti kao i varfarin u prevenciji venske tromboembolije, odnosno moždanog udara. U usporedbi sa VKA u metaanalizi randomiziranih kliničkih studija NOACs su bili povezani sa 19% nižim tromboembolijskim rizikom, 50% manjim rizikom od hemoragijskog moždanog udara, te smanjenjem smrtnosti za 10% u ali i 25% povećanjem rizika od gastrointestinalnog krvarenja. (1) ESCove smjernice preferiraju NOAK u odnosu prema antagonistima vitamina K u većine bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske te su upravo oni prva linija terapije u prevenciji tromboembolije u pacijenata sa FA.

Za razliku od starijih antikoagulacijskih lijekova, kao što su VKA, NOAC-i se primjenjuju u fiksnoj dozi. Ovi lijekovi imaju brži početak i prestanak djelovanja u odnosu na VKA, ne interferiraju značajno s hranom, a manje su učestale i interakcije s drugim lijekovima. Pozitivna strana liječenja NOAC-ima je da se ne zahtijeva redovito laboratorijsko praćenje u svrhu procjene njihova antikoagulacijskog učinka, odnosno INR-a. Međutim, pri primjeni

ovih lijekova nužne su redovite kontrole bubrežne funkcije, osobito kod primjene dabigatrana jer se 80% lijeka izlučuje putem bubrega te je kontraindicirano njegovo korištenje kod teškog bubrežnog oštećenja. (36)

Klinički najvažniji neželjeni učinak svih antikoagulacijskih lijekova, pa tako i NOAC-a jest krvarenje. U situacijama kada je potrebno poništiti njihov antikoagulacijski učinak potrebno je primijeniti specifični antagonist. Za dabigatran je dostupan specifični antidot idarucizumab, fragment humanog monoklonskog antitijela. Za lijekove iz skupine inhibitora čimbenika Xa nedavno je odobren antidot andexanet alpha, rekombinirani humani analog čimbenika Xa, koji učinak ostvaruje na način da se natječe s FXa za lijek. (36)

U najvećoj metaanalizi provedenoj na temelju opservacijskih studija uspoređuje se djelotvornost i sigurnosni profil NOAK-a u terapiji FA u preko 600 tisuća pacijenata. Rezultati su pokazali kako je apiksaban povezan s manjim rizikom od krvarenja, posebice gastrointestinalnih krvarenja u usporedbi s dabigatranom i rivaroksabanom. 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 NOAK-a. (37)

### **Ostali lijekovi**

Kada se radi o antiagregacijskoj terapiji (npr. acetilsalicilna kiselina, klopidogrel, tikagrelor) brojne su studije potvrdile da je takva monoterapija neučinkovita u prevenciji moždanog udara i potencijalno štetna zbog mogućeg krvarenja. (1)

Antiagregacijska terapija se po smjernicama ESC-a kod pacijenata sa FA ne bi smjela koristiti u svrhu prevencije moždanog udara, eventualno može biti ograničena na bolesnike koji odbijaju bilo koji oblik OAC. (1,22)

## **3.2 Farmakološka kontrola ritma**

„Strategija kontrole ritma” odnosi se na pokušaje vraćanja i održavanja sinusnog ritma i može uključivati razne kombinacije liječenja poput farmakološke kardioverzije pomoću

antiaritmika, kardioverziju pomoću električne energije ili katetersku ablaciju. (1) Osnovni cilj održavanja sinusnog ritma jest redukcija simptoma u bolesnika sa FA i povećanje QoL (eng.quality of life). Međutim, u nekih pacijenata ne treba inzistirati na održavanju sinusnog ritma već se liječnici prije odlučuju u korist „kontrola frekvencije. Osnovni čimbenici koji govore protiv inzistiranja na postizanju i održavanju sinusnog ritma jesu starija dob, odsutnost značajnih simptoma, FA dugog trajanja, pridružene bolesti srca i značajno proširenje lijevog atrija. (1)

Farmakološka kardioverzija FA je indicirana je samo u hemodinamski stabilnih pacijenata nakon što su na adekvatnoj antikoagulacijskoj terapiji; ako se radi elektivno, tada najmanje 3 tjedna prije planiranog zahvata te najmanje 4 tjedna nakon njega prema smjernicama. (22) Vrlo često se teško postiže medikamentna konverzija u sinusni ritam zbog ograničene učinkovitosti antiaritmika ili mogućeg razvoja nuspojava antiaritmika. Nuspojave obuhvaćaju razvoj ventrikularnih aritmija poput ventrikularne tahikardije ili fibrilacije te utjecaj na druge organe i nastanak tiroidne, jetrene, plućne i neurološke toksičnosti.(27) Izbor lijeka za farmakološku kontrolu ritma ovisi o pacijentovoj anamnezi i komorbiditetima. Primjerice, flekainid i propafenon preporučuju se kod normalne funkcije LV i strukturalno zdravog srca. Amiodaron se preporuča u pacijenata sa ZS. Vernakalant je najbrže kardiovertirajući lijek, može se koristiti kod pacijenata sa ZS ili ishemijskom bolesti srca, a po rezultatima studija učinkovitiji je od amiodarona ili flekainida. (1) Dronedaron se rabi samo za održavanje sinusnog ritma, ali ne i za konverziju, također nije preporučljiv za pacijente sa smanjenom funkcijom LV-a. (22)

Pacijenti sa paroksizmima FA mogu se osloniti na „pill in the pocket“ metodu sa propafenom ili flekainidom koje koriste prema potrebi, tj.kada paroksizam FA započne. Naravno, nužno je da ti pacijenti budu trajno liječeni antikoagulacijskim lijekovima. (22,27)

### **3.3 Kontrola frekvencije**

Kontrola frekvencije ili „rate control“ strategija neizostavni je dio terapije FA i u većine je pacijenata dostatna za olakšavanje simptoma povezanih uz FA. (1)

Kontrola frekvencije može biti stroga ili blaža. Stroga („strict“) kontrola podrazumijeva prosječnu frekvenciju u mirovanju od oko 80/min, odnosno frekvenciju ne veću od 110/min kod blažeg napora. Blaža („lenient“) kontrola frekvencije dopušta broj otkucaja u mirovanju do 110/min. Stroga kontrola frekvencije nužna je samo u pacijenata koji i nakon blaže kontrole frekvencije ostaju sa simptomima FA. Bradikardna FA može biti povezana sa simptomima zamora, „presinkopa“ i sinkopa, dok tahikardna FA može dovesti do razvoja kardiomiopatije ili simptoma ZS. (22,38)

U dvije velike studije; RACE II (Rate Control Efficacy in permanent atrial fibrillation) i AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) usporedbom pristupa blaže i stroge frekvencije pokazano je kako nema značajne razlike u kardiovaskularnoj smrtnosti, broju hospitalizacija, moždanog udara, embolizacije, krvarenja kao ni životno ugrožavajućih aritmija. Stoga se u inicijalnom pristupu prihvaća blaža kontrola frekvencije, osim ako simptomi ne zahtijevaju strožu kontrolu frekvencije. (1)

## **Odabir lijekova**

Medikamentna kontrola frekvencije postiže se farmakološkim učinkom na AV-čvor te modulacijom autonomnog tonusa. Lijekovi koji se koriste u svrhu farmakološke kontrole frekvencije su beta blokatori, digitalis, nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanala (verapamil i diltiazem) ili kombinacijom lijekova. Neki antiaritmici također imaju sposobnost ograničavanja frekvencije (amiodaron, dronedaron, sotalol) ali su u prvom redu to lijekovi za kontrolu ritma i u strategiji kontrole frekvencije se eventualno mogu koristiti ako ostali lijekovi nisu imali učinka. Izbor lijeka ovisi o simptomima, komorbiditetima i nuspojavama. (1)

Beta-blokatori su često prva linija terapije u kontroli frekvencije što se temelji na njihovom boljem akutnom djelovanju. Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, poput verapamila i diltiazema mogu smanjiti simptome vezane uz FA, ali se ne preporučuju u pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom lijevog ventrikula zbog svog negativnog inotropnog djelovanja. Digoksin također nalazi svoje mjesto u liječenju FA, dokazano je

da u kombinaciji s beta-blokatorima poboljšava ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula stoga se može koristiti u pacijenata sa ZS. Po ESCA smjernicama beta blokatori samostalno ili u kombinaciji sa digoksinom koriste se u pacijenata sa EF<40%. Kao što je navedeno, i antiaritmiци se mogu koristiti u svrhu kontrole frekvencije. Amiodaron je učinkovit u kontroli frekvencije, ali njegova primjena dolazi u obzir u prvom redu kada drugi lijekovi ne postiču učinak. (1,22,38)

### **3.4 Elektrokardioverzija, ablacija I kirurške metode liječenja**

#### **Elektrokardioverzija**

Elektrokardioverzija je procedura uspostavljanja sinusnog ritma u kontroliranim uvjetima transtorakalnom isporukom kratkotrajnog električnog šoka sinkronizirano s QRS kompleksom. 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)

#### **Ablacija AV čvora**

Ablacija atrioventrikularnog (AV) čvora omogućuje visokoučinkovitu kontrolu ventrikularne frekvencije u pacijenata sa FA koji su refraktorni na farmakološku terapiju. Ablacija AV-čvora palijativni je i ireverzibilni postupak te se provodi samo u bolesnika kod kojih nije indicirana kontrola ritma, a farmakološka terapija srčane frekvencije ostaje bez učinka. Ablacijom AV čvora postiže se totalni AV-blok s posljedičnom nužnom implantacijom elektrostimulatora. 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. (1,22)

#### **Ablacijsko liječenje (Izolacija plućnih vena)**

Izolacija plućnih vena (PVI, engl. pulmonary vein isolation) invazivna je terapijska procedura kojom se prekida električna komunikacija između miškulature ušća plućnih vena i lijevog atrija, a izvodi se najčešće radiofrekventnom(RF) ili krioenergijom. (1,39)



Ablacija FA učinkovita je u konverziji u sinus ritam te održavanju sinus ritma kod simptomatskih pacijenata s paroksizmalnom, perzistentnom i dugotrajnom perzistentnom FA, kao druga linija liječenja nakon neuspjeha i/ili intolerancije na antiaritmičke liječenje. Randomizirana istraživanja pokazuju blagu prednost kateterske ablacije u liječenju paroksizmalne FA u odnosu na medikamentnu terapiju. Najbolji rezultati očekuju se kod mlađih bolesnika (< 65 godina), bez uznapredovale strukturne bolesti srca, s blago dilatiranim LA, kraćom anamnezom recidivirajuće paroksizmalne i simptomatske fibrilacije atrijske. Uspjeh ablacijskog liječenja paroksizmalne i kratko perzistentne fibrilacije atrijske (< 1 godine trajanja) već se penje i do 90 % u periodu praćenja od godine dana u visokovolumnim centrima.

Prve izolacije plućnih vena u Hrvatskoj napravljene su 2009. godine. Danas se izolacija plućnih vena u RH može učiniti u pet centara, a RF ablacija najzastupljenija je metoda i čini 85 % svih procedura izolacije plućnih vena u 2015. godini. Iste godine učinjeno je ukupno 446 izolacija plućnih vena što je 100 na milijun stanovnika.(5)

### **Kirurške metode liječenja**

Kirurška ablacija podrazumijeva stvaranje namjernih oštećenja u stijenci atrijske kako bi se blokiralo širenje kružnih struja i sačuvala normalna provodljivost. Razlikujemo kiruršku ablaciju pridruženu nekom drugom kardiokirurškom postupku i kiruršku ablaciju samostalne FA. (1)

## **4.POSTOPERATIVNA FIBRILACIJA ATRIJA (POAF)**

### **4.1 Opći podatci i epidemiologija**

Unatoč velikom napretku u postoperativnoj kirurškoj skrbi i dalje se javljaju komplikacije poput novonastale atrijske fibrilacije u postoperativnom razdoblju. Postoperativna fibrilacija atrijske (POAF) definirana kao novonastala fibrilacija atrijske u neposrednom postoperativnom razdoblju, najčešća je aritmija nakon nekog kirurškog zahvata. Može nastati nakon kardijalnog zahvata ali i nakon bilo kojeg drugog zahvata. POAF je klinički

značajan problem koji se javlja u 20 - 50% bolesnika nakon kardiokirurškog zahvata, 10 - 30% nakon nekardijalnog torakalnog zahvata i u 5 - 10% nakon vaskularnog ili velikog kolorektalnog zahvata. (1,40)

Rezultati istraživanja pokazuju i da se kod različitih vrsta kardijalnog zahvata POAF pojavljuje s različitom incidencijom. Primjerice, učestalost POAF-a je otprilike 30% nakon aortokoronarnog premoštenja (CABG), 40% nakon zamjene ili popravka valvula, i povećava se na približno 50% nakon kombiniranih postupaka. (41)

POAF se obično javlja 2 do 4 dana nakon zahvata s najvećom incidencijom 2. postoperativnog dana.(1) Sedamdeset posto pacijenata razvije POAF do četvrtog postoperativnog dana, a 94% do šestog. U istraživanju iz 2014. Melby i suradnici proveli su istraživanje na pacijentima nakon CABG i operacija zamjene ili popravka valvule i dokumentirali dva postoperativna razdoblja u kojima su pacijenti pod najvećim rizikom od nastanka POAF-a. Istraživanjem je nastala putanja sa 2 faze, fazom I i fazom II, svaka faza obuhvaća vremenski interval gdje je rizik nastanka POAF-a najveći. Rizik od nastanka za sve pacijente bio je najveći odmah nakon operacije i nakon 48 sati. Početni najveći rizik smanjio se unutar 18 sati nakon operacije. Drugi vrhunac dogodio se nakon 48 sati, nakon čega je uslijedio polagani pad tijekom sljedećih 4 do 7 dana.(42) Unatoč tome što se većina slučajeva POAF-a javlja unutar tjedan dana od operacije, postoji i termin „kasni POAF“ (eng.late onset POAF) koji se javlja u 4% pacijenata, često i nakon otpusta iz bolnice. (42) Epizoda POAF-a tipično traje 11 do 12 sati a u 80% slučajeva konvertira se u sinus ritam bez intervencije 24 sata od nastanka. Unatoč tome, u određenog dijela pacijenata razvit će se i druga epizoda. Ako dođe do recidiva, većina će se dogoditi unutar 2 dana od prve epizode. (43)

Kliničke manifestacije POAF-a ne razlikuju se od znakova i simptoma FA u nekardijalnom ili neoperativnom okruženju. Hemodinamska nestabilnost, smanjeni minutni volumen i hipotenzija znakovi su koji ukazuju na POAF nakon operacije srca. Međutim, dijagnoza se postavlja relativno brzo jer kardiokirurški pacijenti imaju telemetrijski nadzor ili serijske elektrokardiogramme u neposrednom postoperativnom razdoblju.(43)

Iako se POAF smatra privremenom i benignom postoperativnom komplikacijom može imati utjecaja na postoperativni ishod. Istraživanje iz Finske navodi da je POAF prethodio pojavi moždanog udara u pacijenata nakon CABG-a. Otkrili su da se 36,5% moždanih udara dogodilo nakon pojave POAF-a, s medijanom od 2,5 epizoda POAF-a prije moždanog udara. Ovo izvješće datira iz 2004., a kasnija meta-analiza iz 2019.godine koja je uključivala više od 2 milijuna pacijenata potvrdila je da je POAF povezan s omjerom izgleda (OR) od 1,62 za rani moždani udar unutar 30 dana i OR od 1,37 za dugotrajni moždani udar nakon 30 dana. (46) Bolesnici koji razviju POAF imaju veći rizik od mortaliteta i u prosjeku provedu 3,7 dana više u bolnici od pacijenata koji ne razviju POAF. (40)

Mnoge epizode POAF završavaju spontano i asimptomatske su, ali istraživanja pokazuju da je POAF snažan pokazatelj dugoročnog razvoja FA, čak do 9 puta imaju veći rizik od nastanka perzistentne FA pacijenti u kojih se postoperativno razvio POAF. U drugoj studiji iz Švedske na 7145 pacijenata praćenih od 1996.do 2012. i podvrgnutih CABG-u, POAF je bio povezan s OR od 3,2 za razvoj dugotrajne FA i OR od 1,21 za dugotrajnu smrtnost, s medijanom praćenja od 9,8 godina.(46,48) POAF je također faktor rizika za razvoj infarkta miokarda, tromboembolije, zatajenja srca u usporedbi sa pacijentima koji ne razviju POAF. Ostale posljedice POAF uključuju hemodinamsku nestabilnost, produljeni boravak u bolnici, infekcije, bubrežne komplikacije, krvarenje i veće zdravstvene troškove, stoga su posljedice POAF-a značajnije i trajnije nego što se na prvi pogled može činiti. (1)

## **4.2. Etiologija nastanka POAF**

Patofiziologija razvoja FA nakon operativnog zahvata i dalje je aktivno područje istraživanja, a vjeruje se da je POAF nastaje pod utjecajem brojnih čimbenika. Mehanizam nastanka POAF-a je kombinacija brojnih postoperativnih događanja koja se sastoje od upale perikarda, ozljede atrijskog tkiva tokom operacije, povišenog simpatičkog tonusa, hemodinamskih i metaboličkih poremećaja, uz već postojeće elektrofiziološke i strukturne abnormalnosti atrijskog tkiva. (44) U ovom dijelu izdvojiti ću nekoliko mogućih uzroka i mehanizama nastanka postoperativne fibrilacije atrijskog tkiva.

POAF se tipično manifestira drugačije od drugih oblika FA. Kao što je gore navedeno obično se razvija unutar prvih 6 dana nakon operacije, a zatim se vraća u normalan sinusni ritam. Za sada definitivni mehanizam nastanka POAF-a ostaje nedokučiv, no pretpostavlja se da nastanku doprinosi postoperativna promjena ili ozljeda atriya i okidač (eng.trigger) koji tipično potječe iz plućnih vena i drugih mjesta atriya. Osim toga, postoperativno dolazi do metaboličkih poremećaja u kardiomiocitima što utječe na strukturna, kontraktilna i elektrofiziološka svojstva atriya. (40) Izravna ozljeda atriya uslijed kirurških rezova i manipulacija također može doprinijeti abnormalnim poremećajima atrijalnog provođenja i refrakternosti. (43)

Zajedno s okidačem i postoperativnim promjenama u atriju, drugi vjerojatni mehanizam koji doprinosi POAF-u je prisutnost „pokretača“ koji održava postoperativno nastalu FA. U nedavnom istraživanju deset pacijenata koji su podvrgnuti kardiokirurškim zahvatima sa POAF podvrgnuto je neinvazivnom trodimenzionalnom mapiranju otkucaja uz pomoć prsluka sa 252 elektrode te su njihovi rezultati uspoređeni sa 10 pacijenata koji imaju perzistentnu FA. Za razliku od perzistentne AF gdje i rotorna i žarišna aktivnost mogu pridonijeti atrijskoj fibrilaciji, utvrđeno je da je POAF pretežno uzrokovana aktivnošću rotora, uglavnom u lijevom atriju i apendikulu lijevog atriya, iako su svi pacijenti također imali aktivnost rotora u desnom atriju. (45)

Poznato je da je upala, sistemna ili lokalna povezana sa nastankom POAF-a. Aktivacija sustava komplementa oslobađa proupalne citokine poput C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina-2 (IL-2) interleukina-6 (IL-6) i tumorski faktor nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ovi upalni markeri rezultiraju aktivacijom leukocita. Istraživanja su pokazala da su svi navedeni upalni parametri, ako su povišeni pre i postoperativno povezani sa nastankom POAF-a. Također je dokazano na 100 pacijenata bez preoperativne FA koji su podvrgnuti CABG zahvatu da su preoperativne povišene razine CRP-a bile povezane s razvojem POAF-a. (40,46)

Volumen perikardijalne tekućine povećava se nakon kardiokirurškog zahvata i uzrokuje lokalnu upalu oko srca. Osim toga, sam miokard pridonosi lokalnoj upali otpuštanjem proupalnih citokina što ima izravan učinak na srce. Lokalna upala koja se javlja unutar

perikardijalnog prostora rezultira apoptozom kardiomiocita i promjenom električne aktivnosti što doprinosi nastanku POAF-a. (40)

Uz lokalnu i sustavnu upalu, pretpostavlja se da pojačani tonus simpatikusa doprinosi nastanku POAF-a. Povećanje simpatičkog tonusa i smanjenje vagalnog tonusa može skratiti PR interval, povećati preload i djelovati pozitivno inotropno te se potom može potencijalno izazvati POAF. Mehanizam boli, koja se obično javlja nakon operacije uključuje aktivaciju simpatičkog živčanog sustava. Bol, osobito neublažena bol, može biti okidač za postoperativnu fibrilaciju atriya. (40) Po rezultatima istraživanja Hogue i sur. pacijenti koji razviju POAF imaju veću ili manju varijabilnost RR intervala što sugerira da dolazi do povećanog simpatičkog ili vagalnog tonusa prije pojave aritmije. (41) Disfunkcija mitohondrija također je uključena u mehanizam nastanka POAF-a. Ishemija može uzrokovati smanjenu proizvodnju energije u mitohondrijima, a reaktivne vrste kisika proizvedene tijekom reperfuzije mogu uzrokovati disfunkciju mitohondrija i smrt stanice. Mitohondrijska DNA koja se nalazi u perifernoj krvi je marker oksidativnog stresa, a jedno istraživanje pokazalo je da razine mitohondrijske DNK u perifernoj krvi pacijenata koji su razvili POAF su više nego dvostruko veće od onih bez POAF, te su nezavisan faktor rizika za POAF. Druga studija ispitala je tkivo desnog atriya dobiveno od pacijenata koji su podvrgnuti kardiokirurškom zahvatu i izložili ga ishemiji i reperfuziji in vitro, nakon čega je tkivo obojeno kako bi se kvantificirala aktivnost mitohondrijske dehidrogenaze, enzima pokazatelja mitohondrijske funkcije. Pacijenti koji su razvili POAF imali su značajno smanjenu funkciju mitohondrija nakon ishemije-reperfuzije in vitro, što pokazuje značajnu ulogu mitohondrijske disfunkcije u nastanku POAF-a. (46, 47)

I promjene u koncentraciji elektrolita u krvi mogu doprinijeti nastanku POAF-a. Hipomagnezijemija je česta pojava nakon operacije i pokazalo se da je biomarker za predviđanje POAF-a. TRPM7 kanali, koji imaju vitalnu ulogu u pretvaranju fibroblasta u miofibroblaste, uključeni su u fibrogenezu koja se javlja u POAF-u. Ti se kanali obično aktiviraju niskim koncentracijama ionskog magnezija. Framinghamska srčana studija pokazala je da je niska razina magnezija nakon kardiokirurškog zahvata doprinosi nastanku POAF-a. (40)

### **4.3. Faktori rizika za nastanak POAF**

POAF nakon kardiokirurškog zahvata je perzistentna kirurška komplikacija, a njena incidencija povećana je u pacijenata sa brojnim komorbiditetima. Najčešći čimbenici rizika koji pridonose razvijanju POAF-a su hipertenzija, starija dob, IM u anamnezi, pretilost, zatajenje srca, muški spol, tip kirurškog zahvata, dilatacija atrijske i bolesti srčanih zalistaka, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB), kronično zatajenje bubrega i DM.(40,41) Postoje brojni čimbenici koji doprinose nastanku POAF-a. Mogu biti preoperativni poput već postojećih komorbiditeta u pacijenata, perioperativni kao što je vrsta zahvata ili postoperativni što je vrijeme nakon operacije provedeno u intenzivnoj jedinici.(49)

#### **4.3.1. Preoperativni čimbenici**

Nepromjenjivi čimbenici rizika poput dobi, spola ili rase doprinose nastanku POAF-a. Starija dob glavni je čimbenik rizika u pojavi POAF-a.(40,41,49) Istraživanja pokazuju da u pacijenata u dobi od 72 godine ili starijih rizik od nastanka POAF-a je otprilike pet puta veći nego u bolesnika u dobi od 55 godina ili mlađih.(49,50) U studiji provedenoj na 999 pacijenata Todorov i sur. otkrili su da je dob najmoćniji prediktor POAF-a (OR = 1,448 povećanja po desetljeću). Postoji nekoliko teorija koje pridonose teoriji koja stoji iza povećane učestalosti POAF-a u starijoj dobi: smanjena učinkovitost u srčanom provođenju, degenerativne promjene atrijske, dilatacija atrijske, povećana vjerojatnost ishemijske i reperfuzijske ozljede, nakupljanje oksidativnog stresa i ožiljci od srčanih operacija.

Utvrđeno je i da spol ima ulogu u nastanku POAF-a. Fragão-Marques i suradnici proveli su studiju na 379 pacijenata koji su bili podvrgnuti izoliranoj AVR(eng. Aortic valve replacement) operaciji. U 4-godišnjem praćenju otkrili su da je POAF povezan s povećanim rizikom od smrti kod muškaraca, ali ne i kod žena.(51) Filardo i sur. su dobili proturječne rezultate koji su otkrili da se učinak POAF-a na dugoročno preživljenje nakon CABG operacije ne razlikuje među spolovima.(52) Zaključno, dokazi o muškom spolu kao prediktoru za POAF su kontroverzni. Stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se istražio utjecaj spola na razvoj POAF-a prije nego što se donese konačni zaključak.

Osim toga, studije pokazuju i da pripadnici bijele rase imaju veći rizik od nastanka POAF-a. Pacijenti bijele rase u studijama su imali veću incidenciju POAF-a u usporedbi sa

nebijelaca pacijenata. Međutim, studije koje uspoređuju rasu i incidenciju POAF-a koristile su mnogo manje populacije ne bijelaca nego bijelaca, stoga su ti zaključci diskutabilni.(40)

Opsežna anamneza pacijenta je od vitalnog značaja prije kardiokirurškog zahvata pri procjeni rizika od razvoja POAF-a. Na taj način možemo utvrditi već postojeće kardiovaskularne ali i druge komorbiditete poput zatajenja srca, hipertenzije, infarkta miokarda, KOPB-a, kronične bubrežne bolesti i druge za koje je u brojnim studijama utvrđeno da su značajni prediktori incidencije POAF-a.(40,41,49)

U metanaalizi 36.834 ispitanika iz dvadeset i četiri studije zaključeno je kako populacija pacijenata sa zatajenjem srca u anamnezi ima 56% veću vjerojatnost da će razviti POAF od drugih. Devetnaest studija analizirano je za podatke o hipertenziji i pokazalo se da su u prosjeku 29% veći izgledi za pojavu POAF-a kod pacijenata s hipertenzijom u usporedbi s onima bez hipertenzije. Povijest infarkta miokarda u deset studija pokazalo je da se očekuje da će pacijenti sa preboljelim infarktom miokarda imati 18% veći izgled za razvoj POAF-a.

U razvitku POAF-a ulogu imaju i promjenjivi čimbenici kao što su pretilost i visok BMI. Meta-analiza koju su proveli Phan i suradnici otkrila je da pacijenti koji su pretili imaju značajno veću vjerojatnost razvitka POAF-a u usporedbi sa ostalim pacijentima.(49) Utvrđeno je da je i vitamin C prediktor POAF-a. U sustavnom pregledu i meta-analizi trinaest ispitivanja koja su uključivala 1956 pacijenata utvrđeno je da vitamin C značajno smanjuje učestalost POAF-a i kada se koristi sam i kao dodatak drugim terapijama. Također je utvrđeno da uzimanje vitamina C značajno skraćuje duljinu boravka u jedinici intenzivnog liječenja i duljinu boravka u bolnici.(49)

#### **4.3.2. Perioperativni čimbenici**

U brojnim istraživanjima potvrđeno je da nastanak POAF-a ovisi i o vrsti zahvata. Jasno je da kardiokirurška operacija predstavlja veći rizik za nastanak POAF-a od drugih vrsta operacija, no neke kardiokirurške operacije imaju veću vjerojatnost nastanka postoperativnog POAF-a od drugih. Nekoliko studija sugerira da valvularne operacije

imaju veću učestalost nastanka POAF-a. Nedavni rad koji je pratio pacijente s kongenitalnom srčanom bolešću sugerira da je incidencija POAF-a najveća nakon operacija koje uključuju intervencije na mitralnim zaliscima. Usporedba između intervencija na četiri različite valvule pokazala je da je najveći rizik od razvoja POAF-a bio nakon intervencije mitralne valvule, u usporedbi s najmanjim rizikom koji je povezan s intervencijama pulmonalne valvule. (49) Naime, studije pokazuju da je incidencija POAF-a 48,8% nakon zamjene mitralnog zaliska. Razlog tomu je što abnormalnosti mitralnog zaliska rezultiraju povećanjem lijevog atrija uz dodatnu traumu i upalu tijekom operacije što sve doprinosi razvoju POAF-a. Ipak, kombinacija CABG-a i operacije zalistaka ima najveći rizik od razvoja POAF-a. (40,49)

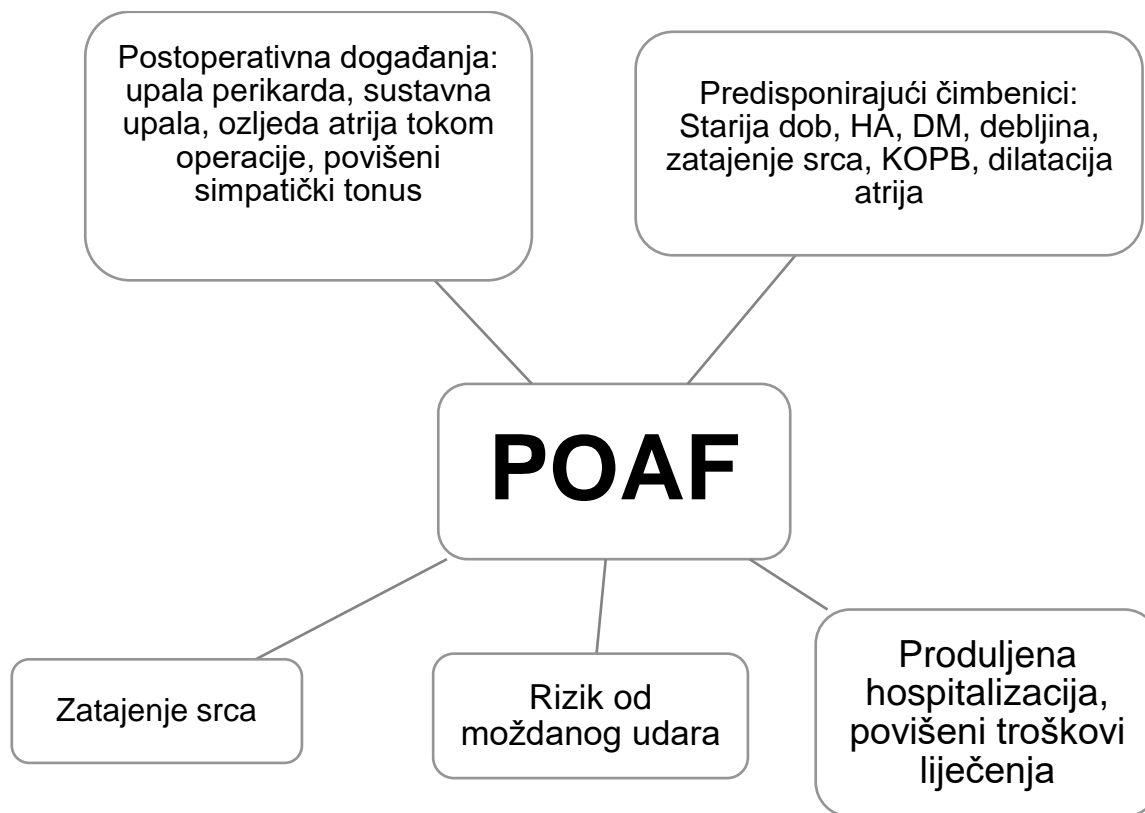
Klemanje aorte tokom operacije povezano je povećanim stvaranjem proupalnih markera, posebno IL-6 zbog hipoksije što doprinosi upalnom stanju i povećanoj incidenciji POAF-a. Dokazi o utjecaju duljine klemanja aorte na razvoj POAF-a su proturječni. Neke studije pokazuju da duljina trajanja klemanja tokom operacije ne igra značajnu ulogu u nastanku POAF-a, no neke su studije dokazale da trajanje klemanja aorte više od 60 minuta tokom operacije doprinosi većoj incidenciji POAF-a.(49)

#### **4.3.3. Postoperativni čimbenici rizika**

Pacijenti se tokom kardiokirurškog zahvata rutinski stavljaju na respirator dok se ne oporave od sedativnih učinaka anestezije, nakon čega ponovno stječu sposobnost disanja. Međutim, kod kritično bolesnih pacijenata, često s brojnim komorbiditetima, potrebna je pomoć respiratora dulje vrijeme kako bi se u potpunosti povratila funkcija pluća. Brojni su radovi dokazali povezanost produljene ventilacije s kasnijom pojavom POAF-a, čak se istaknula kao najvažniji postoperativni čimbenik rizika. Produljena ventilacija može biti potrebna zbog hipoksije, hipovolemije, sepse i poremećaja ravnoteže elektrolita koji se javljaju nakon operacije, a svaki od tih poremećaja doprinosi nastanku POAF-a. (49) POAF je također povezan s mnoštvom postoperativnih čimbenika koji mogu pridonijeti dužem boravku ovih pacijenata na intenzivnoj njezi: produljena ventilacija, produljena ionotropna potpora, neravnoteže elektrolita, hemodinamska nestabilnost.



Posljedično tome, dulji boravak na intenzivnoj njezi prepoznat je kao čimbenik rizika od pojave POAF-a. (49)



*Graf 1. Mehanizmi nastanka i učinci postoperativne fibrilacije atriya*

#### **4.4. Terapija postoperativne fibrilacije atriya**

Primarni ciljevi liječenja POAF-a su održavanje hemodinamske stabilnosti, kontrola simptoma i sprječavanje tromboembolije. Za postizanje ovih ciljeva mogu se koristiti dvije terapijske strategije: kontrola frekvencije i konverzija uz održavanje sinusnog ritma (kontrola ritma). U pravilu, najbolji pristup je individualizirano liječenje svakog bolesnika ispravljanjem komplikacija, kao što su hipoksija i elektrolitna neravnoteža (osobito magnezija i kalija), koji su ključni u prevenciji i liječenju POAF-a. U većini slučajeva liječenje se ne razlikuje od FA koja nije povezane sa kirurškim zahvatom.(53)

## **Kontrola frekvencije ili kontrola ritma u pacijenata sa POAF?**

Prednosti medikamentne konverzije sinusnog ritma su smanjeno vrijeme kardioverzije i kraći boravak u bolnici. Međutim, neki autori predlažu kontrolu frekvencije, barem u početku, jer se većina pacijenata spontano vraća na sinusni ritam u kratkom vremenskom razdoblju, čak i bez antiaritmika. Kontrola frekvencije kod terapije POAF-a može se izvesti različitim lijekovima, uključujući digitalis, beta-blokatore i blokatore kalcijevih kanala. Međutim, nerijetko je to teško jer postoperativno razdoblje karakterizira povećan adrenergički stres pa bi stoga moglo biti teško kontrolirati frekvenciju u bolesnika s POAF-om. (41,53) Beta blokatori su lijekovi prvog izbora u liječenju POAF-a neposredno nakon kirurškog zahvata, osobito u slučaju ishemijske bolesti srca, osim ako nema kontraindikacija. Kontraindicirani su u pacijenata sa astmom, zatajenjem srca i poremećajima atrioventrikularnog (AV) provođenja. (41,53) Alternativno se mogu koristiti nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, osim u slučaju poremećaja AV provođenja. (53) S obzirom na samoograničeni tijek, električna kardioverzija obično nije potrebna kada se aritmija pojavi u neposrednom postoperativnom razdoblju. Elektrokardioverziju kao metodu kontrole ritma treba koristiti u prisutnosti hemodinamske nestabilnosti, akutne srčane insuficijencije ili ishemije miokarda. Za elektrokardioverziju se također treba odlučiti u slučaju ako farmakološka konverzija ne uspije.(53)

Što se tiče farmakološke kontrole ritma, ne postoji preporuka koji je najbolji lijek za kontrolu ritma u pacijenata sa POAF. Zbog čestih promjena u hemodinamskom obrascu postoperativnih bolesnika nakon kirurških zahvata, teško je uspostaviti rutinsko liječenje. Različiti lijekovi mogu biti učinkoviti za konverziju POAF-a u sinusni ritam, uključujući amiodaron, prokainamid, propafenon, ibutilid i sotalol.(41)

Dvije glavne nuspojave antiaritmika u postoperativnom razdoblju uključuju ventrikularnu tahikardiju (torsades de pointes) i bradikardiju.

Zaključno, najnoviji dokazi pokazuju da je strategija kontrole frekvencije jednako učinkovita kao i kontrola ritma pri liječenju POAF-a. Stoga bi kontrola frekvencije bila terapija izbora. Konverzija i pokušaji uspostavljanja sinusnog ritma trebali bi biti rezervirani za bolesnike u kojih se ne može postići kontrola frekvencije, za one koji su hemodinamski nestabilni ili imaju izražene simptome.(53)

## **Prevenција tromboembolije u pacijenata sa POAF**

Kao što je već rečeno POAF je povezana sa većom incidencijom moždanog udara što se može smanjiti pravovremenom antikoagulacijskom terapijom. Bolesnici s disfunkcijom lijeve klijetke, prethodnom poviješću tromboembolije i sustavnom arterijskom hipertenzijom imaju veći rizik od tromboembolijskih komplikacija. U slučajevima paroksizmalne POAF dulje od 48 sati, potrebno je započeti antikoagulantnu terapiju. Osim toga, u slučajevima kardioverzije, potrebno je napraviti transezofagealnu ehokardiografiju kako bi se eliminirali intrakavitarni trombi i potom uspostavio sinusni ritam.(53) Antikoagulantnu terapiju preporučuje se uzimati 4 tjedna nakon konverzije u sinusni ritam radi povećanog rizika od stvaranja tromba.(54) Oralna antikoagulacija s varfarinom zlatni je standard za pacijente kojima je potrebna antikoagulacija za POAF. Unatoč činjenici da su inhibitori trombina i faktora Xa (NOACs) indicirani u prevenciji tromboembolije u FA, malo je dokaza o učinkovitosti u postoperativnom okruženju.(54)

Bitno je naglasiti da primjena antikoagulantne terapije povećava rizik od krvarenja i srčane tamponade. Stoga primjenu takve terapije u postoperativnih bolesnika treba pažljivo odvagati u odnosu na povećani rizik od krvarenja. Ovaj rizik može čak premašiti koristi u smanjenju moždanog udara kod nekih pacijenata, posebno onih sa čimbenicima rizika kao što su starija dob, nekontrolirana hipertenzija ili prethodna krvarenja u anamnezi. (41,53)

### **4.5. Prevenција nastanka POAF**

Kao rezultat relativno visoke incidencije, POAF se često doživljava kao neizbježna postoperativna komplikacija. Ipak iz brojnih studija je poznato da se učestalost POAF-a može dramatično smanjiti. Štoviše, smanjenje u stopi incidencije POAF-a može omogućiti znatnu uštedu troškova zdravstvenom sustavu. Randomizirana studija Sveučilišta u Michiganu, objavljena u New England Journal of Medicine 1997. godine, pokazala je smanjenje stope POAF-a s 53% na 25% s preoperativnom oralnom primjenom amiodarona. Boravak u bolnici smanjen je za 1,4 dana, a troškovi su smanjeni za nešto više od 8000 dolara po pacijentu. Druga randomizirana ispitivanja pokazala su slična

smanjenja incidencije POAF-a, s apsolutnim smanjenjem rizika od 13,4% pri profilaktičkoj primjeni amiodarona. (46)

Dakle, unazad 20ak godina jasno je da se može smanjiti incidencija postoperativne pojave atrijske fibrilacije na različite načine. Međutim, izuzetno je bitno znati prepoznati u kojih je pacijenata visoka mogućnost od nastanka POAF-a. Dugo godina traži se bodovni sustav koji bi bio visoko prediktivan za rano prepoznavanje nastanka POAF-a. 2001.godine osmišljen je CHADS bodovni sustav kako bi točnije mogli predvidjeti rizik od moždanog udara u pacijenata sa FA. Unatoč svojoj jednostavnosti, sustav bodovanja CHADS<sub>2</sub> bio je kritiziran zbog neuključivanja uobičajenih čimbenika rizika za moždani udar. To je posljedično rezultiralo inkluzivnijim sustavom bodovanja, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Zanimljivo je da je dokazano da su mnoge komponente ovog bodovnog sustava povezane s razvojem POAF-a, stoga je korištenje tog bodovnog sustava korisno u predviđanju nastanka POAF-a u pacijenata. (40,46,55) Postoje i drugi bodovni sustavi korisni za predviđanje nastanka POAF-a poput HATCH bodovnog sustava (tablica 5).

Tablica 5. HATCH bodovni sustav

HATCH bodovni sustav	Bodovi
Hipertenzija	1
Dob ≥ 75 god	1
TIA ili moždani udar	2
KOPB	1
Srčano zatajenje	2
<b>Maksimalni broj bodova</b>	<b>7</b>

HATCH bodovni sustav razvili su De Vos i suradnici za predviđanje napredovanja fibrilacije atrijske od paroksizmalne do perzistentne i uključuje jednostavne kliničke parametre koji se mogu lako izračunati. Svaka varijabla HATCH-a povezana je sa

dilatacijom lijevog atrija, što je važna komponenta u nastanku POAF-a. (56) Koristi se i bodovni sustav POAF koji je jedini sustav bodovanja koji je osmišljen za predviđanje POAF-a u pacijenata koji su podvrgnuti CABG operaciji ili operaciji zalistaka koristeći 7 varijabli identificiranih u multivarijabilnoj analizi.(56) POAF model predviđanja uključuje varijable kao što su dob, KOPB, operacija zalistaka, hitni status, preoperativna potreba za IABP (intraaortalna balon pumpa), uznapredovalo zatajenje bubrega (eGFR<15ml/min) i smanjenje EF (ejekcijske frakcije) <30%. (56,57)

*Tablica 6. POAF bodovni sustav za predviđanje nastanka POAF-a*

<b>POAF bodovni sustav</b>	<b>Bodovi</b>
Dob <60	0
60-69	1
70-79	2
≥80	3
KOPB	1
eGFR < 15 mL/min	1
Hitni status	1
Preoperativni IABP	1
LVEF < 30%	1
Valvularna operacija	1
<b>Maksimalni broj bodova</b>	<b>9</b>

Nedavno je razvijen i COM-AF bodovni sustav kao kombinacija varijabli iz sustava HATCH, POAF i CHA2DS2-VASc kako bi sa što većom sigurnošću mogli predvidjeti nastanak POAF-a.(56)

Tablica 7. COM-AF bodovni sustav za predviđanje nastanka POAF-a

COM-AF bodovni sustav	Bodovi
Dob $\geq 75$	2
Dob 65-74	1
Zatajenje srca	2
Ženski spol	1
Hipertenzija	1
Diabetes	1
TIA ili moždani udar	2
<b>Maksimalni broj bodova</b>	<b>10</b>

Provedene su i studije koje su se temeljile na mjerenju biokemijskih parametara u krvi koji bi mogli biti povezani sa većom incidencijom POAF-a. U jednoj takvoj studiji provedenoj na 1191 pacijenata bez preoperativne FA koji su išli na kardiokirurški zahvat zaključeno je da su značajni neovisni prediktori POAF-a: nizak hematokrit, nizak broj trombocita, nizak LDL, povišen konjugirani bilirubin, nizak GFR i visoke razine CRP-a u krvi. (58)

Nakon što liječnik predvidi vjerojatnost od nastanka POAF-a preoperativno se mogu učiniti neki postupci kako bi incidencija postoperativne fibrilacije atrijske bila što manja.

Beta-adrenergički blokatori su najviše proučavani lijekovi korišteni u svrhu prevencije POAF-a nakon kardiokirurškog zahvata. Dobrobit preoperativnog uzimanja beta blokatora vjerojatno se odnosi na slabljenje simpatičkog tonusa, što ima izravan učinak na refraktornost atrijske i početak aritmije. Nedavnim sustavnim pregledom koji su proveli Arsenault i suradnici pronađena su 33 ispitivanja sa 4698 pacijenata koja su pokazala značajno smanjenje incidencije POAF-a s primjenom beta-blokatora u usporedbi s placebom.(43,59) ESCove smjernice navode da je preoperativna uporaba beta-blokatora poput propranolola u kardijalnoj i nekardijalnoj kirurgiji povezana sa smanjenom učestalošću postoperativne FA.(1) Prijeoperacijska primjena beta-blokatora istaknuta je kao preporuka klase I za prevenciju POAF-a nakon kardiokirurške operacije. (1,43).

Sotalol je neselektivni pripadnik beta blokatora koji također ima važne antiaritmičke učinke. Brojne studije istraživale su profilaksu sotalolom kao mjeru smanjenja incidencije POAF-a. U meta-analizi 14 ispitivanja uključujući 2.583 pacijenata koji su uspoređivali beta-blokator ili placebo, Burgess i suradnici otkrili da je sotalol učinkovitiji u smanjenju POAF nego bilo koji drugi beta-blokator ili placebo. Međutim, provedeno je ispitivanje koje uspoređuje sotalol s metoprololom gdje je prijavljena veća prevalencija postoperativnih bradiaritmija uz profilaksu sotalolom.(41) ESCove smjernice navode da su učinci sotalola na profilaksu nastanka POAF-a nejasni. (1)

U metaanalizi istraživanja amiodaron i beta-blokatori bili su podjednako učinkoviti u smanjenju postoperativne AF, ali je njihova kombinacija bila bolja, tj. učinkovitija u prevenciji POAF-a od samo beta-blokatora.(1) Amiodaron kao predstavnik antiaritmika je po istraživanja veoma efektivan u sprječavanju nastanka POAF-a. Iako sigurnost primjene amiodarona u kardiokirurških pacijenata bila dovedena u pitanje od strane nekih autora zbog brojnih nuspojava, uvjerljiv dokaz o učinkovitosti i sigurnosti amiodarona dokazana je PAPABEAR(eng. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair) studijom. U ovom velikom istraživanju pacijenti su 13 dana pre i postoperativno uzimali amiodaron što se pokazalo kao učinkovita terapija u prevenciji POAF-a nakon kardiokirurškog zahvata.(41) Po smjernicama ESC-a iz 2020.godine zajedno sa beta blokatorima preporučeno je u prevenciji nastanka POAF-a prije kardiokirurškog zahvata. (1) Arsenault i suradnici kombinirali su 33 ispitivanja koja su uključivala 5402 bolesnika i otkrili značajno smanjenje nastanka POAF-a s primjenom amiodarona. Pronađena je značajna heterogenost rezultata koja se vjerojatno odnosi na različite režime doziranja, peroralnu u odnosu na intravenoznu primjenu te preoperativnu ili postoperativnu upotrebu. Osim POAF-a, čini se da amiodaron također smanjuje pojavu drugih atrijskih tahiaritmija.(59) Po rezultatima mnogih studija jasno je da je profilaksa amiodaronom dokazano učinkovita u više randomiziranih kontroliranih ispitivanja. U slučaju pojave sinusne bradikardije trebalo bi prekinuti liječenje amiodaronom. Protokol od 400 mg oralnog amiodarona dnevno 3 dana prije operacije, nakon čega slijedi 200 mg dnevno kroz 10 dana vjerojatno bi bio vrlo učinkovit.(46)

Kao što je već naglašeno u patogenezi nastanka POAF-a hipomagnezijemija česta je nakon kardiokirurškog zahvata i povezana je s postoperativnim atrijskim tahiaritmijama. Suplementacija sa magnezijem značajno povećava refrakterni period repolarizacije atrijske, stoga bi trebala sudjelovati u smanjenju incidencije POAF-a. Međutim, u literaturi se vode debate oko učinkovitosti takve terapije. (1,40,46)

S obzirom na ulogu upale u nastanku POAF-a, mudro je ograničiti čimbenike koji dovode do upale, uključujući transfuziju krvi. Postoje brojni razlozi za ograničavanje transfuzije krvi tijekom i nakon operacije srca, uključujući prevenciju respiratornog zatajenja i zatajenja bubrega. Međutim, također postoje dokazi da je transfuzija eritrocita povezana s povećanom stopom POAF-a. U jednom izvješću koje je podijelilo transfuziju crvenih krvnih zrnaca u 4 razine, stopa POAF-a se povećala za 61% za svaku povećanu razinu transfuzije crvenih krvnih zrnaca. Ovo sugerira dozu-odgovor POAF-a na transfuziju, te stoga svaka jedinica krvi čini razliku. Vjerojatni mehanizam je da transfuzija eritrocita izaziva proupalno stanje, za koje se zna da je u osnovi POAF-a. Stoga je preporuka izbjegavati transfuzije kada one nisu zaista potrebne. (46)

Uz transfuziju krvi, druge protuupalne intervencije također bi mogle biti korisne u smanjenju POAF-a. Rađena su istraživanja i na upotrebi kolhicina kao tvari koja bi potencijalno mogla smanjiti upalu i tako doprinijeti prevenciji POAF-a. Meta-analiza radova gdje je korišten kolhicin nakon kardiokirurških zahvata pokazala je da kolhicin smanjuje incidenciju POAF-a, ali zarad gastrointestinalnih nuspojava poput proljeva. (46) Druge protuupalne opcije kao što su kortikosteroidi pokazali su u sustavnom pregledu da imaju značajan učinak na smanjenu pojavu POAF-a, ali ti su lijekovi u ograničenoj upotrebi u ovu svrhu radi mnogih nuspojava koje uzrokuju. (46) Statini osim svoje funkcije u snižavanju razina kolesterola također imaju protuupalno djelovanje. Klinička ispitivanja su pokazala da statini značajno smanjuju razine CRP-a, TNF- $\alpha$ , IL-6 IL-1 u odnosu na placebo. Provedena je studija gdje su Atorvastatin i rosuvastatin bili korišteni u svrhu prevencije POAF-a. Prednosti statina su što imaju manje nuspojava od drugih lijekova koji se mogu koristiti u istu svrhu. U nekim studijama rosuvastatin primijenjen perioperativno nije imao učinka na incidenciju POAF-a u usporedbi s placebom. Međutim, višestruke meta-analize pokazale su da su statini učinkoviti u prevenciji POAF-a u

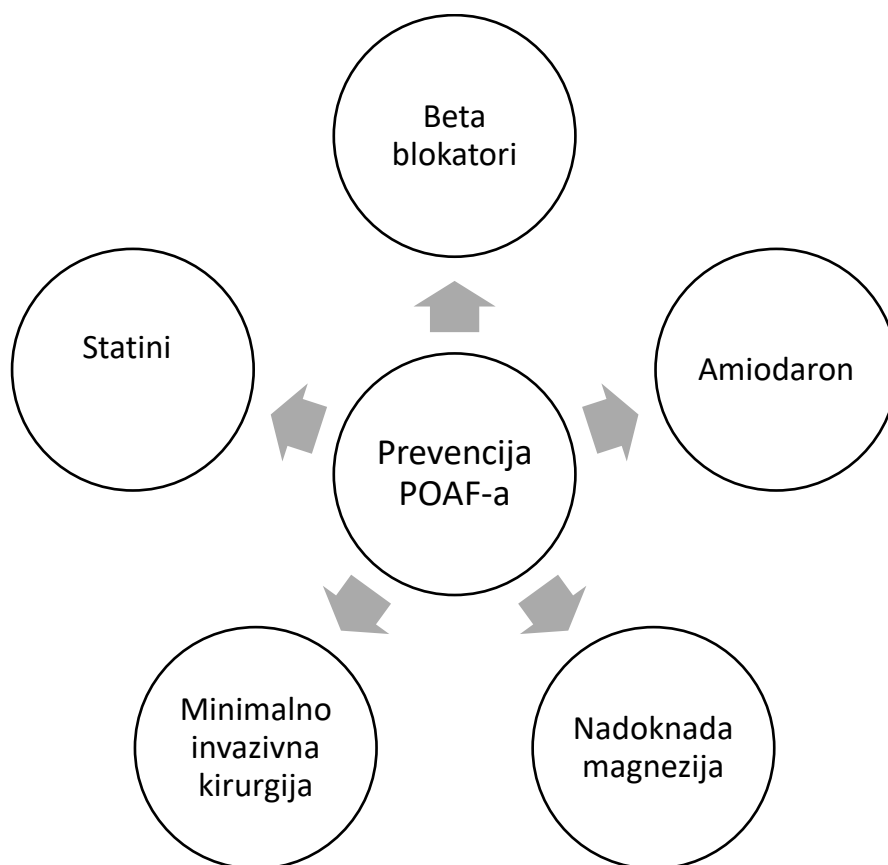


bolesnika koji su podvrgnuti CABG-u, pri čemu je atorvastatin pokazao veću učinkovitost od rosuvastatina. (40)

U epikardijalnom masnom tkivu nalaze se ganglionarni pleksusi koji djeluju kao integrirani centri za autonomnu inervaciju i djeluju na SA i AV čvor. Budući da je dokazano da stimulacija i parasimpatičkog i simpatičkog živčanog sustava u srčanom tkivu inducira POAF, postavljena je hipoteza da bi denervacija tih pleksusa smanjila incidenciju POAF-a. Provedena je studija na 200 pacijenata kojima je ubrizgan CaCl<sub>2</sub> u 4 glavna atrijska pleksusa te se rizik nastanka POAF-a smanjio sa 36% na 15%, ali se duljina hospitalizacije nije promijenila. Jedna vrsta botulin toksina A je također testirana u svrhu denervacije pleksusa u epikardijalnom masnom tkivu. Dvostruko slijepo kliničko ispitivanje koje je uključivalo 145 pacijenata pokazalo je smanjenu incidenciju POAF-a u usporedbi s placebom sa 47,8% na 36,5%. Iako ovaj rezultat nije statistički značajan, čini se da injekcija botulina osobito obećava u prevenciji POAF-a zbog vrlo malo nuspojava. Potrebno je provesti istraživanja u vezi denervacije pleksusa na većim skupinama ljudi kako bi se vidjela učinkovitost ovih tvari u prevenciji POAF-a. (40)

Ispitana je i učinkovitost neinvazivne transkutane električne stimulacije (LLTS) velikog aurikularnog živca za smanjenje rizika od nastanka POAF-a. Hipoteza je da LLTS modulira aktivnost neuravnoteženog srčanog autonomnog živčanog sustava što bi dovelo do smanjenja incidencije POAF-a. U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji, 40 pacijenata je podijeljeno u 2 grupe od kojih je jedna skupina od 20 pacijenata podvrgnuta liječenju LLTS-om. Ključni nalaz bio je da su pacijenti koji su bili podvrgnuti LLTS-u imali značajno manju incidenciju POAF-a (4 od 20) u usporedbi s kontrolnom skupinom (11 od 20). Međutim, vrijeme i duljina trajanja epizoda POAF-a nisu se razlikovali između pokusne i kontrolne skupine. Pacijenti u obje skupine koji su razvili POAF iskusili su produljenu duljinu boravka u bolnici u usporedbi s onima bez POAF-a. Ovi rezultati pokazuju učinkovitost LLTS-a kao preventivne terapije za POAF ali i iziskuju buduće veće multicentrično ispitivanja. (44) Također se pretpostavlja i da minimalno invazivna kirurgija doprinosi smanjenju incidencije POAF-a. Transkateterska zamjena aortne valvule (TAVR) je metoda koja postaje sve popularnija u odnosu na kiruršku zamjenu aortnog zalistka zbog toga što je manje invazivna. U ispitivanju PARTNER3, pacijenti podvrgnuti TAVR-u

imali su manju incidenciju POAF-a od pacijenata podvrgnutih klasičnoj kirurškoj zamjeni zalistka. (40,60)



*Graf 2. Mogućnosti prevencije POAF-a*

## 5.ZAKLJUČAK

POAF je česta komplikacija koja se javlja u 20-55% kardiokirurških zahvata te pacijenti potom imaju povećan rizik od moždanog udara, tromboembolije i smrti. Faktori rizika i etiologija POAF-a slabo su poznate. Međutim, faktori rizika koji su se pokazali značajni uključuju vrstu operacije, dob, dijabetes, hipertenziju, zatajenje srca, KOPB, pretilost, muški spol i infarkt miokarda. Mogući mehanizmi koji doprinose razvoju POAF-a su promjene na miocitima atriya, operativna ozljeda atriya, simpatička stimulacija, lokalna i sistemska upala, oksidativni stres i poremećaji elektrolita. Prilikom pojave POAF-a u slučaju hemodinamski nestabilnih pacijenata indicirana je hitna elektrokardioverzija. Za hemodinamski stabilne pacijente treba se uspostaviti kontrola frekvencije. Budući da se POAF najčešće spontano konvertira u sinus ritam, metoda kontrole ritma uz pomoć primjerice antiaritmika ostavlja se za pacijente kojima se nakon 24 sata POAF nije konvertirala. POAF također predstavlja veliko opterećenje zdravstvenog sustava povećanjem troškova pacijentovog boravka u bolnici. Zbog prevalencije POAF-a od velike je važnosti da se mehanizmi nastanka POAF-a dodatno istražuju kako bi pacijentima omogućili pravovremenu prevenciju. Trenutno postoje značajne varijacije u prevenciji nastanka POAF-a. Dosadašnja istraživanja govore kako su beta-blokatori učinkoviti i sigurni i mogu se koristiti u većine pacijenata. Stoga, osim ako nije kontraindicirano, betablokatore treba primjenjivati perioperativno ili nastaviti ako su već dio stalne terapije. Antiaritmici, odnosno amiodaron je također dokazan kao učinkovita terapija prevencije nastanka POAF-a, stoga bi bilo najbolje kombinirati te dvije terapije kako bi što više smanjili incidenciju POAF-a. I druge preventivne metode se aktivno istražuju, međutim za sada nemamo pravi protokol prevencije nastanka POAF-a.

## ZAHVALE

Zahvaljujem se, prije svega, svojoj mentorici prof.dr.sc. Martini Lovrić Benčić na njenom mentorstvu koje seže sve od 4.godine fakulteta, uloženom vremenu, usmjeravanju, strpljenju i pomoći u pisanju ovog rada.

Najveću zahvalu za ono što sam postigla pripisujem roditeljima, Mirjani i Darku, bratu Tiboru. Vi ste najzaslužniji za ovo što sam danas. Hvala i ujaku Ivici, baki Milici i cjelokupnoj široj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi tokom ovih 6 godina.

Zauvijek sam zahvalna svim mojim prijateljima koji su uvijek bili tu uz mene u lijepim i ružnim trenucima tokom cijelog studija. Hvala na svim zajedničkim trenucima i na svojoj potpori, iskrenosti i bezuvjetnom prijateljstvu. Zahvalna sam što Vas imam! Posebno ističem Niku i Marijanu sa kojima sam učila za ispite, bez Vas ne bi bili položeni.

Na kraju, zahvaljujem se medicinskim sestrama, tehničarima i liječnicima OHBP-a KBC-a Zagreb. Od prvoga dana volontiranja primili ste me kao da sam jedna od Vas, nesebično ste mi pomagali i prenijeli svoje znanje za što sam Vam beskrajno zahvalna. Posebno hvala mojim curama Antonelli i Luciji.

*Ovaj rad posvećujem didi Ivi, koji nažalost više nije sa nama, ali znam da bi se veselio i bio ponosan na moj uspjeh. Fališ mi.*

## 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. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, i sur. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56e528.
3. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, i sur. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154–62.
4. 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):217–2
5. Manola S, Pavlović N. Ablation of atrial fibrillation in the Republic of Croatia. *Cardiol Croat*. 07. svibanj 2016.;11:159–61.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, i sur. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042–1046.
7. Kornej, J., Borschel, C. S., Benjamin, E. J. & Schnabel, R. B. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ. Res*. 127, 4–20 (2020).
8. Lubitz, S. A. et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 304, 2263–2269 (2010).
9. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Jul;11(7):e006350. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006350. PMID: 30002066; PMCID: PMC6053683.
10. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2004; 292:2471–2477. doi: 10.1001/jama.292.20.2471
11. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA i sur., American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology;

Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e750-e772. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32148086.

12. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:56–62.

13. Ettinger, P.O., Wu, C.F., De La Cruz, C., Weisse, A.B., Ahmed, S.S., and Regan, T.J. Arrhythmias and the “Holiday Heart”: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*. 1978; 95: 555–562

14. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Dec;17(6):706-12. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833a1947. PMID: 21461366; PMCID: PMC3065072.

15. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):364-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E. Epub 2004 Jul 12. PMID: 15249509.

16. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *J Postgrad Med*. 2011 Apr-Jun;57(2):168-75. doi: 10.4103/0022-3859.81866. PMID: 21654148.

17. Menzes AR., Lavie CJ., DiNicolantonio JJ., O'Keefe J., Morin DP., Khatib S. i sur. Atrial Fibrillation in the 21st Century: A Current Understanding of Risk Factors and Primary Prevention Strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):394-409

18. Smith, M.B., May, H.T., Blair, T.L. et al. Vitamin D excess is significantly associated with risk of atrial fibrillation. *Circulation*. 2011; 124: A14699

19. Rosman L, Lampert R, Ramsey CM, Dziura J, Chui PW, Brandt C, Haskell S, Burg MM. Posttraumatic Stress Disorder and Risk for Early Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study of 1.1 Million Young Adults. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013741

20. Taggart P, Boyett MR, Logantha S, Lambiase PD. Anger, emotion, and arrhythmias: from brain to heart. *Front Physiol*. 2011;2:67.

21. Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, Cushman M, Chen LY, Michos ED, Folsom AR. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost*. 2018;16:670–679.

22. Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrija – najčešća postojana aritmija. *Medicus*. 03. studeni 2016.;25(2 Kardiologija danas):167–76.

23. . Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1715-1723
24. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, et al. 2019. Subclinical and device-detected atrial fibrillation: pondering the knowledge gap: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 140(25):e944–63
25. Kashou AH, Adedinsewo DA, Noseworthy PA. Subclinical Atrial Fibrillation: A Silent Threat with Uncertain Implications. *Annu Rev Med.* 2022 Jan 27;73:355-362. doi: 10.1146/annurev-med-042420-105906. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34788544.
26. Haissaguerre, M. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 339, 659–666 (1998).
27. Gutierrez C., Blanchard DG. Atrial Fibrillation: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2011 Jan 1;83 (1):61-68
28. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16:965-972
29. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al.; ESUS Global Registry Investigators . Global survey of the frequency of atrial fibrillation–associated stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke.* 2016;47(9):2197-2202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378
30. Borowsky LH, Regan S, Chang Y, Ayres A, Greenberg SM, Singer DE. First diagnosis of atrial fibrillation at the time of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(3-4):192-199. doi: 10.1159/000457809
31. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K, Quinn FR, Hummers E, Ivers N i sur.; SCREEN-AF Investigators and Coordinators. Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 May 1;6(5):558-567. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0038. PMID: 33625468; PMCID: PMC7905702.
32. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija-udžbenik*. 12. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. poglavlje 13. 164-165.
33. Brundel, B.J.J.M., Ai, X., Hills, M.T. et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* 8, 21 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9>
34. Lip, G. Y. H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat. Rev. Cardiol.* 14, 627–628 (2017).
35. Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NA 3rd. The State of the Art: Atrial Fibrillation Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Dec;91(12):1778-1810. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.022. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27825618.

36. Vuga I, Šupraha Goreta S, Margetić S. Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi. Farmaceutski glasnik [Internet]. 2018. [pristupljeno 22.05.2023.];74(9):633-652. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:680711>
37. Menichelli D, Del Sole F, Di Rocco A, Farcomeni A, Vestri A, Violi F, i ostali. Realworld 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. 22.svibanj 2023.;7(FI1):f11–9.
38. Bernat R. Farmakoterapija fibrilacije atrijske. Medicus [Internet]. 2010 [pristupljeno 24.05.2023.];19(2\_Kardiologija):203-214. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/65108>
39. Puljević Davor (2015) Terapija fibrilacije atrijske s posebnim naglaskom na izolaciju plućnih vena.. Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik, 115 (116), 212-216.
40. Lopes L, Agrawal D. Post-Operative Atrial Fibrillation: Current Treatments and Etiologies for a Persistent Surgical Complication. J Surg Res (Houst). 2022;5(1):159-172. doi: 10.26502/jsr.10020209. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35445200; PMCID: PMC9017863.
41. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 26;51(8):793-801. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.043. PMID: 18294562.
42. Melby SJ, George JF, Picone DJ, Wallace JP, Davies JE, George DJ, Kirklin JK. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 149: 886–92.
43. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, Alvarez-Garcia J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. J Thromb Haemost. 2015 Jun;13 Suppl 1:S304-12. doi: 10.1111/jth.12974. Erratum in: J Thromb Haemost. 2015 Nov;13(11):2134. PMID: 26149040.
44. Kron J, Tan AY. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation: A Stimulating New Approach. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019 Oct;12(10):e007865. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007865. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31597475.
45. Ehrlich MP, Osorio-Jaramillo E, Aref T, Coti I, Andreas M, Laufer G, Ad N. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Electrophysiological Mechanism and Outcome. Ann Thorac Surg. 2020 Jun;109(6):1765-1772. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.12.069. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32061589.
46. Waterford SD, Ad M. 7 Pillars of Postoperative Atrial Fibrillation Prevention. Innovations (Phila). 2021 Nov-Dec;16(6):498-503. doi: 10.1177/15569845211043485. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34823388.
47. Zhang J, Xu S, Xu Y, Liu Y, Li Z, Zhang Y, i sur. Relation of Mitochondrial DNA Copy Number in Peripheral Blood to Postoperative Atrial Fibrillation After Isolated Off-Pump



Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol.* 2017 Feb 1;119(3):473-477. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.017. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27887690

48. Thorén E, Wernroth ML, Christersson C, Grinnemo KH, Jidéus L, Ståhle E. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clin Res Cardiol.* 2020 Oct;109(10):1232-1242. doi: 10.1007/s00392-020-01614-z. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32036429; PMCID: PMC7515855.

49. Qureshi M, Ahmed A, Massie V, Marshall E, Harky A. Determinants of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Cardiovasc Med.* 2021 Jun 30;22(2):329-341. doi: 10.31083/j.rcm2202040. PMID: 34258901.

50. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR, et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: from pathogenesis to potential therapies. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2020; 20: 19–49.

51. Fragão-Marques M, Mancio J, Oliveira J, Falcão-Pires I, Leite-Moreira A. Gender differences in predictors and long-term mortality of new-onset postoperative atrial fibrillation following isolated aortic valve replacement surgery. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2020; 26: 342–351.

52. Filardo G, Ailawadi G, Pollock BD, da Graca B, Phan TK, Thourani V, et al. Postoperative atrial fibrillation: sex-specific characteristics and effect on survival. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2020; 159: 1419–1425.e1.

53. Ronsoni RM, Souza AZM, Leiria TLL, Lima GG. Update on Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020 Apr 1;35(2):206-210. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0164. PMID: 32369302; PMCID: PMC7199981.

54. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med.* 2014 Sep;34(3):537-61. doi: 10.1016/j.cll.2014.06.012. Epub 2014 Jul 19. PMID: 25168941.

55. Hassler KR, Ramakrishna H. Predicting Postoperative Atrial Fibrillation: The Search Continues. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Oct;36(10):3738-3739. doi: 10.1053/j.jvca.2022.06.007. Epub 2022 Jun 12. PMID: 35811275.

56. Burgos LM, Ramírez AG, Seoane L, Furmento JF, Costabel JP, Diez M, Navia D. New combined risk score to predict atrial fibrillation after cardiac surgery: COM-AF. *Ann Card Anaesth.* 2021 Oct-Dec;24(4):458-463. doi: 10.4103/aca.ACA\_34\_20. PMID: 34747754; PMCID: PMC8617386.

57. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, Banach M, Beghi C, Angelini GD. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc.* 2014 Mar

24;3(2):e000752. doi: 10.1161/JAHA.113.000752. PMID: 24663335; PMCID: PMC4187480.

58. Turkkolu ST, Selçuk E, Köksal C. Biochemical predictors of postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Apr 9;21(1):167. doi: 10.1186/s12872-021-01981-z. PMID: 33836659; PMCID: PMC8033715.

59. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD003611.

60. Shahim B, Malaisrie SC, George I, et al. Postoperative Atrial Fibrillation or Flutter Following Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: PARTNER 3 Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 14 (2021): 1565–1574.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23.12.1998. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Sesvetski Kraljevec koju sam završila 2013. godine. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja upisujem Gimnaziju Sesvete koja je općeg smjera te ju završavam 2017.godine. Iste godine upisujem Medicinski fakultet. Tijekom studija bila sam demonstrator na kolegiju iz Kliničke propedeutike, sudjelovala sam u organizaciji CROMSIC-a u sklopu čega sam volontirala na brojnim aktivnostima u svrhu prevencije i promicanja zdravlja, bila sam sudionik nekoliko studentskih kongresa te sam autorica nekoliko studentskih sažetaka. Također, bila sam dio vodstva sekcije za ginekologiju i novoosnovane sekcije za hitnu medicine u akademskoj godini 2022./2023.