

# Fibrilacija atriya – najčešća postojana aritmija

## *Atrial Fibrillation – the Most Common Sustained Arrhythmia*

**MARTINA LOVRIĆ BENČIĆ**

Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

**SAŽETAK** U ovom pregledu obrađeni su osnovni epidemiološki podaci o atrijalnoj fibrilaciji (AF), najčešćoj aritmiji u populaciji, i o čimbenicima rizika od njezina nastanka. Navedeni su osnovni patofiziološki mehanizmi nastanka te klinički pristup bolesniku s AF-om. Opisani su osnovni lijekovi za liječenje AF-a te metoda odabira ili kontrole srčanog ritma ili srčane frekvencije. Također je objašnjena potreba za prevencijom tromboemboličkih incidenata te odabir prikladne terapije. Redovita, umjerena i pravilna prehrana jedan je od najvažnijih čimbenika na koji možemo utjecati kako bismo znatno smanjili rizik od nastanka bolesti srca i krvnih žila.

**KLJUČNE RIJEČI:** atrijalna fibrilacija, liječenje, tromboembolija, prevencija

**SUMMARY** Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and it has a significant effect on morbidity and mortality. It is a significant risk factor for stroke and peripheral embolization, and it has an effect on cardiac function. In this article, we discuss the widely established risk factors for AF and pathophysiologic changes in the organism. We also deal with medications and guidelines for the treatment of AF, as well as for prevention of thromboembolism as a disastrous complication of AF.

**KEY WORDS:** atrial fibrillation, treatment, thromboembolism, prevention

### Uvod i epidemiološki podaci

Prema literaturnim podacima, procjenjuje se da je 2010. godine u svijetu 20,9 milijuna muškaraca i 12,6 milijuna žena bolovalo od atrijalne fibrilacije (AF). Smatra se da će do 2030. godine Europska unija imati 14 do 17 milijuna bolesnika s AF-om, tj. da se svake godine dijagnosticira 120.000 do 250.000 novih bolesnika. Kako raste pojavnost čimbenika rizika tako se povećava i broj bolesnika s AF-om, već i u ranijoj životnoj dobi (1 – 3). Tipični čimbenici rizika jesu: dob, hipertenzija, koronarna bolest, zatajivanje srca, valvularna bolest, adipozitet, diabetes mellitus te kronična bubrežna bolest (tablica 1.).

**TABLICA 1.** Čimbenici rizika od nastanka AF-a

1. povećanje životne dobi
2. muški spol
3. metabolički sindrom: debljina, DM tipa 2, dislipidemija i hipertenzija
4. opstruktivna apneja u spavanju, KOPB
5. prekomjerno pijenje alkoholnih pića
6. intenzivna fizička aktivnost
7. prekomjerno uzimanje vitamina D
8. prekomjerno uzimanje niacina.

Bez obzira na razvijenost zemalja, prema statističkim podacima, incidencija i prevalencija AF-a s obzirom na dob, rjeđa je u žena, dok je rizik od smrti u žena jednak kao u muškaraca, pa i veći. Žene također imaju veći rizik od nastanka moždanog udara, po-

sebice u starijoj životnoj dobi, čak i ako su dobro regulirane anti-tikoagulacijskom terapijom. Rizik od krvarenja jednak je za oba spola (4, 5), a strategija prevencije nastanka AF-a prikazana je na tablici 2.

**TABLICA 2.** Strategija prevencije nastanka AF-a

- održavanje BMI od 20 do 25 (u starijih od 65 god. do 27)
- HbA1c 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
- izbjegavanje žestoke fizičke aktivnosti
- umjerena konzumacija kofeina
- povećan unos omega-3 masnih kiselina hranom.

Atrijalna fibrilacija uzrok je znatnog morbiditeta i mortaliteta jer dugoročno utječe na remodeliranje miokarda i bitno povećava rizik od moždanog udara i dr. tromboembolijskih incidenata, a utječe i na kvalitetu života bolesnika, što je prikazano na tablici 3. (5 – 7).

### Mehanizam nastanka AF-a

Patofiziološki i patomorfološki mehanizmi koji pridonose nastanku AF-a vrlo su kompleksni i mnogostruki (7). Radi preglednijeg i jednostavnijeg razumijevanja prikazani su na tablici 4.

TABLICA 3. Kvaliteta života bolesnika s AF-om

Klinički događaji (ishodi) kod pogođenih AF-om	
Parametar ishoda	Relativna promjena kod pacijenata s AF-om
1. Smrt	Stopa smrtnosti se udvostručuje
2. Vaskularne komplikacije (uključujući ishemijski moždani udar i moždano krvarenje te embolije na drugim organskim sustavima)	Rizik od udara se povećava; AF je povezan s težim oblicima tromboembolijskih komplikacija
3. Hospitalizacije	Hospitalizacije su česte kod pacijenata s AF-om i mogu pridonijeti smanjenju kvalitete života
4. Kvaliteta života i mogućnost bavljenja sportom/ fizičkim aktivnostima	Široka varijacija: od toga da nema efekta do znatnog smanjenja sposobnosti. AF može prouzročiti i znatnu intoleranciju napora – pretjeranim porastom frekvencije i dispneju
5. Funkcija lijevog ventrikula	Široka varijacija promjena: od toga da nema većeg efekta do tahikardne kardiomiopatije s akutnom srčanom insuficijencijom
6. Pogoršanje kognitivnih funkcija i vaskularna demencija	Pojavljuje se učestalije i u dobro liječenih antikoagulacijskim lijekovima; lezije korteksa češće su u bolesnika s AF-om nego bez njega

Prilagođeno prema ref. 8, 9.

TABLICA 4. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do AF-a

Patofiziološki mehanizmi		
Patološke promjene	Klinička stanja koja dovode do promjena	Posljedice – proaritmčki mehanizam
<b>Promjene u ekstracelularnome matriksu, funkciji fibroblasta i masnih stanica</b>		
Urastanje fibroblasta, akumulacija amiloida Promjena metabolizma i građe miocita	Hipertenzija, koronarna bolest, srčano zatajivanje, valvularne bolesti (volumno i tlačno opterećenje)	Smetnje u provođenju, elek. disocijacija, promjena citoskeleta miocita
Upalna infiltracija		Profibrotski odgovor na upalu
Masna infiltracija	Adipozitet	Profibrotski i proinflamatorni odgovor, međustanične promjene u provođenju
Odlaganje amiloida	Starenje, srčano popuštanje, ožiljne promjene u ishemiji, genetski čimbenici	Promjene u provođenju impulsa
<b>Promjene u ionskim kanalima</b>		
Remodeliranje ionskih kanala	Genetska predispozicija, dugotrajni AF	Skraćenje ili produljenje ciklusa kontrakcije, promjene u repolarizaciji i akcijskom potencijalu
Promjena u prometu Ca iona	Genetska predispozicija, srčano popuštanje, art. hipertenzija, dugotrajni AF	Povećana sklonost ektopičnoj aktivnosti
Redistribucija gap-junctions	AF	Promjene u provođenju impulsa
<b>Promjene miocita</b>		
Apoptoza i nekroza	Koronarna bolest, ishemija, srčano popuštanje, zamjena miocita fibroznim tkivom	Promjene u provođenju impulsa
Hipertrofija miocita	Dilatacija atrijske, AF	Promjene u provođenju impulsa
<b>Endotelne i vaskularne promjene</b>		
Mikrovaskularne promjene	Ateroskleroza, koronarna bolest i periferna bolest arterija	Pogoršanje ishemije atrijske, promjene u strukturi miocita i provodljivosti
Remodeliranje endokarda		Promjene u strukturi miocita i provodljivosti
<b>Promjene autonomnoga živčanog sustava</b>		
Hiperinervacija simpatikusom	Hipertenzija, srčano popuštanje	Povećana sklonost ektopičnoj aktivnosti

## Klinički pristup bolesniku s atrijalnom fibrilacijom

S obzirom na pojavnost, AF se najčešće dijeli na:

- A) **Paroksizmalni AF** – samolimitirajući, uglavnom prestaje spontano ili uz primjenu lijeka do 7 dana od nastanka. Epizode se javljaju varijabilnom učestalošću.
- B) **Perzistentni AF** – epizoda AF-a koja ne prestaje spontano u roku od 7 dana te nalaže ili medikamentnu intervenciju ili elektrokardioverziju. Uglavnom se javlja kod bolesnika koji su već imali paroksizme AF-a (kao progresiju bolesti).
- C) **Dugotrajni (longstanding) AF** – traje do 12 mjeseci, ali se kod nekih bolesnika ipak može donijeti odluka o ev. konverziji u sinusni ritam.
- D) **Permanentni AF** – što je izraz za bolesnike s perzistentnim AF-om za koje se donosi odluka da trajno ostaju u AF-u te da se samo trajno kontrolira srčana frekvencija.

Postoji još i entitet *Lone AF* ili samostalni AF. Odnosi se na bolesnike u kojih se javlja paroksizmalni ili perzistentni AF, a bez strukturne bolesti srca (koja se utvrđuje klasičnim slikovnim metodama – iako su do sada identificirane razne autosomno dominantne i autosomno recesivne genetski uvjetovane strukturne promjene nekih proteina na membrani i u građi atrijalnih miocita, koje, međutim, nisu makroskopski vidljive), u bolesnika mlađih od 60 godina koji imaju izuzetno malen rizik od komplikacija (uključujući embolizaciju). Prema definiciji, takvi bolesnici imaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-zbroj 0 (radi objašnjenja vidi tablicu 9. u tekstu) (8, 9).

Radi odabira antikoagulacijske terapije važno je još da se AF dijeli i na „valvularni“ – što se primarno odnosi na bolesnike s umjetnim zalisticima ili s reumatskom valvularnom greškom (to je danas vrlo rijetko) i „nevalvularni“, tj. na bolesnike s AF-om i intaktnim zalisticima.

Ako su čimbenici rizika takvi da bitno mijenjaju strukturu miocita, tipični AF progredira od paroksizmalnog, preko perzistentnog do permanentnoga. Međutim, postoje stanja koja su reverzibilna i tada je AF sekundarna i prolazna pojava – primjerice nakon kardiokirurškog zahvata, kod miope-rikarditisa, akutnog infarkta miokarda, plućne embolije ili hipertireoze. Tada je terapija primarno usmjerena na bolest u podlozi.

Posebni je problem **supklinički AF**, koji se često primjećuje u kardiološkoj praksi kod bolesnika koji imaju ugrađene *pacemakere* s mogućnošću memoriranja aritmijskih epizoda, a koje bolesnik ne osjeća. Većina tih bolesnika ima asimptomatski paroksizmalni AF, što je važno uočiti, jer kod njih valja trajno provoditi adekvatnu antikoagulacijsku terapiju (8, 9).

## Dijagnostički postupak u atrijalnoj fibrilaciji

U dijagnostičkom postupku osim anamneze, temeljitoga fizikalnog pregleda i EKG-a treba svakako učiniti i UZ srca

te 24-satno dinamičko mjerenje EKG-a (holter). Ehokardiografski pregled izuzetno je važan zbog dvaju osnovnih razloga: prvi je utvrđivanje postojanja tromba u lijevom atriju (LA) (tj. aurikuli) i opasnosti od embolizacije, a drugi – utvrđivanje veličine kaviteta, posebice LA, sistoličke i dijastoličke funkcije miokarda, tlaka u plućnoj cirkulaciji, funkcije zalistaka, abnormalnosti u kontrakciji miokarda i ev. postojanja izljeva. 24-satno dinamičko mjerenje EKG-a (holter) važno je radi procjene kretanja frekvencije i u mirovanju i u aktivnostima tijekom dana te o tome ovisi odabir medikamentne terapije (8, 9).

## Liječenje bolesnika s atrijalnom fibrilacijom

U liječenju bolesnika s AF-om osnovni su ciljevi:

1. **prevencija tromboembolizma**
2. **olakšavanje simptoma**
3. **optimalno liječenje pridruženih kardiovaskularnih bolesti (primjena ACEI, ARB, statina, stroga regulacija glikemije, hipertenzije i tjelesne težine)**
4. **kontrola srčane frekvencije (ovisno o bolesniku)**
5. **kontrola ritma – tj. održavanje sinusnog ritma (ovisno o bolesniku).**

## Kontrola srčane frekvencije

Podaci pokazuju da bolesnici kod kojih se želi postići kontrola ritma imaju učestalije hospitalizacije, više nuspojava vezanih uz lijekove i sličnu učestalost tromboembolijskih incidenata kao i skupina bolesnika kod kojih se provodi kontrola frekvencije srca (tablica 5.).

**Važno je zapamtiti da oba pristupa nalažu trajnu antikoagulacijsku terapiju radi prevencije cerebrovaskularnog ishoda (10 – 13).**

Prema smjernicama na tablici 5., prikazane su preporuke na osnovi kojih odabiremo bolesnike kojima kontroliramo ritam, a drugima srčanu frekvenciju.

Pacijenti s permanentnim AF-om, a bez teških simptoma zbog brzoga ventrikularnog odgovora, mogu se opuštenije liječiti kontrolom frekvencije (srčana frekvencija u mirovanju < 110/min). Striktne kontrole frekvencije (u mirovanju < 80/min i kontrolirano ubrzanje nakon umjerene vježbe) nužni su samo kod pacijenata koji ostaju sa simptomima.

**Beta-blokatori su lijek izbora za bolesnike kojima treba adekvatna kontrola frekvencije u naporu**, dok sedentarni bolesnici starije životne dobi mogu uspješno kontrolirati frekvenciju primjenom verapamila i/ili digoksina (8, 9). Lijekovi i doze koje svakodnevno upotrebljavamo za kontrolu frekvencije navedeni su na tablici 6., a razina dokaza preporuka za dugotrajnu kontrolu frekvencije na tablici 7.

**TABLICA 5.** Preporuke za kontrolu ritma i srčane frekvencije kod bolesnika s AF-om

Preporuke za kontrolu frekvencije i ritma AF-a		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
Kontrola frekvencije trebala bi biti inicijalni pristup kod starijih pacijenata s AF-om i manjim simptomima (EHRA-zbroj I).	I	A
Kontrola frekvencije treba se nastaviti i tijekom kontrole ritma kako bi se osigurao odgovarajući ventrikularni odgovor tijekom povratnih AF-a.	I	A
Kontrola ritma preporučuje se kod pacijenata sa simptomatskim (EHRA-zbroj $\geq 2$ ) AF-om i unatoč odgovarajućoj kontroli frekvencije.	I	B
Kontrola ritma kod pacijenata s AF-om i srčanom slabošću vezanom za AF trebala bi se razmotriti radi poboljšanja simptoma.	IIa	B
Kontrola ritma trebala bi se razmotriti kod pacijenata s AF-om vezanim za okidač ili supstrat koji je reverzibilan (npr. ishemija, hipertireoza).	IIa	C
Kontrola ritma kao inicijalni pristup trebala bi se razmotriti kod mladih simptomatskih pacijenata u kojih liječenje kateterskom ablacijom nije isključeno.	IIa	C

AF = atrijalna fibrilacija;

EHRA = Europska asocijacija za srčani ritam.

<sup>a</sup>Klasa preporuka;

<sup>b</sup>Razina dokaza

**TABLICA 6.** Lijekovi i doze u svakodnevnoj primjeni za kontrolu frekvencije rada srca

Lijekovi za kontrolu frekvencije		
	Intravenska primjena	Uobičajena oralna doza održavanja
<b>Beta-blokatori</b>		
metoprolol CR/XL	2,5 – 5 mg bolus tijekom 2 min; do 3 doze	100 – 200 mg po. (ER)
bisoprolol	N/A	2,5 – 10 mg po.
atenolol	N/A	25 – 100 mg po.
propranolol	0,15 mg/kg tijekom 1 min	10 – 40 mg 3x/dan
karvedilol	N/A	3,125 – 25 mg 2x/dan
<b>Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala</b>		
verapamil	5 – 10 mg iv. bolus	Ukupno do 320 mg/dan u podijeljenim dozama
diltiazem	Inicijalni bolus 0,25 mg/kg tijekom 2 minute	120 – 320 mg/dan; maks. do 480 mg/dan
<b>Glikozidi digitalisa</b>		
digoksin	0,50 do 1,0 mg iv. bolus	0,25 mg po./dan

**TABLICA 7.** Razine dokaza preporuka za dugotrajnu kontrolu frekvencije rada srca

Preporuke za dugotrajnu kontrolu frekvencije		
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>
Kontrola frekvencije s pomoću lijekova (beta-blokatora, nedihidropiridinskih antagonista kalcijevih kanala, digitalisa ili njihove kombinacije) preporučuje se kod pacijenata s paroksizmalnim, perzistentnim ili permanentnim AF-om. Izbor terapije trebao bi biti individualiziran, a doza titrirana kako bi se izbjegla bradikardija.	I	B
Kod pacijenata koji su osjetili simptome vezane za AF tijekom aktivnosti adekvatnost kontrole frekvencije treba procijeniti u naporu, a terapija bi trebala biti titrirana kako bi se postigao fiziološki kronotropni odgovor i da bi se izbjegla bradikardija.	I	C
Kod pacijenata s otprije poznatim AF-om ili s anamnezom preekscitacijskog AF-a poželjni lijekovi za kontrolu frekvencije jesu flekainid, propafenon ili amiodaron.	I	C
Razumno je početi liječenje blažim protokolom kontrole frekvencije da frekvencija u miru bude < 110 otk./min.	IIa	B
Razumno je provoditi striktnu strategiju kontrole frekvencije kada se simptomi održavaju ili se javi tahikardna kardiomiopatija i unatoč blagoj kontroli frekvencije: frekvencija srca u miru < 80 otk./min i frekvencija srca tijekom umjerenog napora < 110 otk./min. Nakon postizanja striktnog cilja kontrole frekvencije treba razmotriti 24-satni holterski monitoring kako bi se procijenila sigurnost.	IIa	B
Digoksin bi se trebao razmotriti kod pacijenata sa srčanom slabošću i disfunkcijom LV-a te kod sedentarnih pacijenata.	IIa	C
Kontrola frekvencije može se postići oralnom primjenom amiodarona kada su druge mjere neuspješne ili kontraindicirane.	IIb	C
Digitalis se ne preporučuje kao jedini lijek za kontrolu frekvencije ventrikularnog odgovora kod pacijenata s paroksizmalnim AF-om.	III	B

AF = atrijalna fibrilacija; otk./min = otkucaja u minuti;

LV = lijevi ventrikul;

NYHA = Njujorška asocijacija za srce.

<sup>a</sup>Klasa preporuka;

<sup>b</sup>Razina dokaza

## Kontrola ritma – antiaritmijski lijekovi

Osnovni motiv za održavanje sinusnog ritma jest redukcija simptoma koje neki bolesnici s AF-om izuzetno teško podnose. Kardioverzija radi postignuća sinusnog ritma može se obaviti medikamentno i primjenom električne energije. Svi bolesnici prije toga moraju biti podvrgnuti adekvatnoj anti-koagulacijskoj terapiji; ako se radi elektivno, tada najmanje 3 tjedna prije planiranog zahvata te najmanje 4 tjedna nakon

njega prema smjernicama, a ako se radi o rekurentnim epizodama, onda trajno (8, 9).

Vrlo često se teško postiže medikamentna konverzija u sinusni ritam. Lijek izbora je amiodaron, a kod strukturno zdravog srca i očuvane sistoličke funkcije LK može se primijeniti i propafenon. Jednaku učinkovitost ima i flekainid, ali nije registriran u Hrvatskoj. Stariji lijekovi kao kinidin, dizopiramid, prokainamid više se ne rabe. Dronedaron se rabi samo za održavanje sinusnog ritma, ali ne i za konverziju (8, 9, 14, 15). Treba svakako naglasiti da je učinkovitost **antiaritmika u održavanju sinusnog ritma umjerena**, naime, terapija će uglavnom reducirati učestalost epizoda AF-a, ali ih neće eliminirati.

Bolesnici s rekurentnim AF-om koji dobro reagiraju na propafenon mogu ga nositi kao *pill-in-the-pocket* i uzeti prema potrebi. Nužno je da budu trajno liječeni antikoagulacijskim lijekovima.

Ako se učinak ne postigne jednim lijekom, tada se može pokušati s drugim antiaritmikom. Svaki od lijekova ima i jake nuspojave pa takvi bolesnici trebaju biti u kontaktu sa svojim obiteljskim liječnikom i kardiologom. Osnovno pitanje pri propisivanju terapije jest sigurnost bolesnika.

Kod pacijenata bez minimalne ili s minimalnom strukturnom bolešću srca lijekovi se biraju primarno prema sigurnosnom profilu. Pacijentima sa strukturnom bolešću srca izbor lijeka određen je glavnom kardiološkom patologijom. Treba naglasiti da dronedaron nije preporučljiv za pacijente sa srčanom slabošću i sa smanjenom funkcijom LV-a te za pacijente sa srčanom slabošću ili sa smanjenom funkcijom LV-a (8, 9, 14, 15).

### Ablacijske metode liječenja (ablacija AV-čvora, radiofrekventna ablacija plućnih vena i krioablacija plućnih vena)

Ablacija atrioventrikularnog (AV) čvora omogućuje visoko-účinkovitu kontrolu ventrikularne frekvencije u bolesnika s AF-om. Ablacija AV-čvora palijativni je i ireverzibilni postupak te ga je samim tim razborito odabrati samo u bolesnika kod kojih nije indicirana kontrola ritma, a farmakološka terapija srčane frekvencije, uključujući i kombinaciju nekoliko antiaritmika, ostaje bez učinka. Stoga je ablacija AV-čvora vrijedan, ali rijetko indiciran postupak kojim se postiže totalni AV-blok s posljedičnom nužnom implantacijom elektrostimulatora.

TABLICA 8. Preporuke za izbor antiaritmijskog lijeka radi kontrole RITMA kod AF-a

Preporuke za izbor antiaritmijskog lijeka radi kontrole RITMA kod AF-a ovisno o osnovnoj bolesti srca:			
Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Razina <sup>b</sup>	
• amiodaron	I	A	
• dronedaron	I	A	
• sotalol	I	A	
• propafenon	I	A	
• flekainid	I	A	
Amiodaron je efikasniji u kontroli ritma od sotalola, propafenona, flekainida (po analogiji) ili dronedarona (LoE A), ali zbog nuspojava trebao bi biti primijenjen kada se nije uspjelo s drugim lijekovima ili su ti lijekovi kontraindicirani (LoA C).	I	A	C
Dronedaron se preporučuje pacijentima s povratnim AF-om kao umjereno efikasan antiaritmijski lijek za održavanje sinusnog ritma.	I	A	
Pacijentima sa srčanom slabošću amiodaron bi trebao biti lijek izbora.	I	B	
Beta-blokatori se preporučuju za prevenciju adrenergičnog AF-a.	I	C	
Ako bilo koji antiaritmijski lijek ne uspije smanjiti povratak AF-a na klinički prihvatljiv nivo, treba razmotriti uporabu drugog antiaritmijskog lijeka.	IIa	C	
Beta-blokatori bi se trebali razmotriti za kontrolu ritma (plus frekvencije) kod pacijenata s prvom epizodom AF-a.	IIa	B	
Kratkoročna (4 tjedna) antiaritmijaska terapija nakon kardioverzije može se razmotriti kod odabranih pacijenata, npr. onih s rizikom od komplikacija vezanih za terapiju.	IIb	B	
Dronedaron se ne preporučuje za tretman AF-a kod pacijenata s NYHA klasom III ili IV ili s nestabilnom NYHA klasom II (dekompenzacija u prethodnome mjesecu).	III	B	
Dronedaron se ne preporučuje pacijentima s permanentnim AF-om.	III	B	
Terapija antiaritmijским lijekovima ne preporučuje se za održavanje sinusnog ritma kod pacijenata s uznapredovalom bolešću sinusnog čvora ili disfunkcijom AV-čvora osim ako nemaju funkcionalan permanentni pacemaker.	III	C	

AF = atrijalna fibrilacija; AV = atrioventrikularan; LoE = nivo dokaza; NYHA = engl. *New York Heart Association*,

<sup>a</sup>Klasa preporuka; <sup>b</sup>Razina dokaza

Posljednjih godina razvile su se metode kateterske ablacije koje ciljaju primarno na supstrat i/ili na početne okidače AF-a. Najbolji rezultati (kontrola ritma tijekom najmanje godine dana i do 90%) mogu se očekivati kod mlađih bolesnika (< 65 godina), bez uznapredovale strukturne bolesti srca (uključujući hipertenziju), s blago dilatiranim LA, kraćom anamnezom recidivirajuće paroksizmalne i simptomatske fibrilacije atrijske. Kod prikladnih kandidata postupak se odnosi u prvom redu na izolaciju ušća plućnih vena, čime se djeluje na osnovni patofiziološki mehanizam okidača koji su ovdje anatomski locirani (16 – 19).

Kod bolesnika s duljom anamnezom, permanentnim ili perzistentnim AF-om, velikim LA, uznapredovalom strukturnom bolešću srca i starije životne dobi patofiziološki dominantnu ulogu ima promjena strukture LA pa su rezultati očekivano lošiji (uspješna kontrola ritma u 50 – 60% slučajeva). Postupak se ovdje mora proširiti na čitav LA (dijelom imitirajući klasični kirurški postupak tzv. Maze-operacije, tj. stvaranja odjeljaka u LA), a recidivi s potrebom reablacije značajno su češći (i do 40%). Ove godine objavljeni su i rezultati velike studije koja je komparirala dvije metode ablacije žarišta iz plućnih vena: radiofrekventne ablacije i krioblacije (FIRE AND ICE *trial*) i obje su postignule slične i usporedive učinke što se tiče sigurnosti i učinkovitosti, a oba se postupka izvode rutinski i u našoj zemlji (20).

## Nužnost trajne antikoagulacijske terapije i procjena rizika od moždanog udara i/ili krvarenja

Bolesnici s AF-om imaju znatno povećan rizik od moždanog udara pa je kod njih nužna antikoagulacijska terapija koja ga bitno reducira. Smjernice snažno preporučuju da se praksa okrene prema pronalaženju pacijenata s AF-om i „zaista malim rizikom“ (bez obzira na spol) ili CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-zbrojem = 0, koji ne trebaju antitrombotičnu terapiju, a ne prema fokusiranju „na visokorizične pacijente“. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-bodovanje (vidi tablicu 9.) bolje je u identifikaciji „zaista niskorizičnih pacijenata“ s AF-om u kojih se mogu razviti moždani udar ili tromboembolija.

**Pacijentima s AF-om koji imaju ≥ 1 rizičnog faktora za moždani udar preporučuje se efikasna terapija za prevenciju moždanog udara, koju bazično čine oralni antikoagulacijski lijekovi (OAC) bilo s terapijom dobro doziranom antagonistima vitamina K (varfarin) (INR 2 – 3, sa što većim postotkom vremena u terapijskom opsegu, npr. najmanje 70%) ili novim oralnim antikoagulacijskim lijekovima (NOACs).**

Treba naglasiti da je efikasnost prevencije moždanog udara acetilsalicilnom kiselinom (ACSK) izuzetno slaba, potencijalno štetna, s obzirom na to da postoji rizik od velikog krvarenja (i intrakranijalnoga) koji se znatno ne razlikuje od onoga zbog OAC (posebice kod starijih ili onih koji uzimaju

TABLICA 9. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-bodovanje

<b>*Prikaz zasnovan na rizičnim faktorima izražen bodovnim sustavom, s akronimom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	
<b>(Napomena: maksimalni rezultat je 9 jer godine mogu iznositi 0, 1 ili 2 boda)</b>	
<b>Rizični faktori</b>	<b>Bodovi</b>
Kongestivno zatajivanje srca/disfunkcija LV-a	1
Hipertenzija	1
Dob ≥ 75 god.	2
Dijabetes melitus	1
Moždani udar/TIA/TE	2
Vaskularna bolest	1
Dob 65 do 74	1
Spol (tj. ženski spol)	1
<b>Maksimalno bodova</b>	<b>9</b>

\*raniji infarkt miokarda, periferna bolest arterija, aortalni plak. Moždani udar, TIA ili sistematska embolizacija i dob ≥ 75 godina smatraju se jakim rizičnim faktorima, a ostali se opisuju kao klinički relevantni slabi rizični faktori.

TABLICA 10. HAS-BLED-bodovanje

<b>Kliničke karakteristike koje čine HAS-BLED-zbroj za rizik od krvarenja</b>		
<b>Slovo</b>	<b>Kliničke karakteristike</b>	<b>Dodijeljeni bodovi</b>
H	Hipertenzija	1
A	Nenormalna funkcija bubrega ili jetre (1 bod za svaku)	1 ili 2
S	Moždani udar	1 ili 2
B	Sklonost ili predispozicija za krvarenje	1
L	Labilan INR (ako uzima VKA)	1
E	Stariji (npr. dob > 65, slaba konstitucija)	1
D	Lijekovi (zajedno acetilsalicilna kiselina, NSAID) ili alkohol (1 bod za svaki)	1 ili 2
		<b>Maksimalno 9 bodova</b>

„Hipertenzija“ se definira kao nekontrolirani krvni tlak, npr. sistolički > 160 mmHg. „Nenormalna funkcija bubrega“ definira se kao prisutnost kronične dijalize ili transplantacije bubrega ili serumskog kreatinina ≥ 200 μmol/L. „Nenormalna funkcija jetre“ definira se kao kronična bolest jetre (npr. ciroza) ili biokemijski dokaz o znatnom poremećaju jetrenih enzima (npr. bilirubin 2× povišen iznad normalne granice, zajedno s AST/ALT/ALP 3× iznad normalne granice itd.). „Krvarenje“ se odnosi na raniju anamnezu krvarenja i/ili predispoziciju za krvarenje, npr. trombocitopenija, anemija itd. „Labilan INR“ – misli se na nestabilan, viši ili niži INR u odnosu prema terapijskom opsegu (npr. < 60%). „Lijekovi ili alkohol“ – misli se na istodobnu upotrebu lijekova kao što su antiagregacijski lijekovi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi itd. ili zloupotreba alkohola.

NOAC). Uporaba antiagregacijske terapije (kombinacije: ASK + klopidogrel) za prevenciju moždanog udara kod prisutnosti AF-a treba biti ograničena na bolesnike koji odbijaju bilo koji oblik OAC (21 – 24).

HAS-BLED-bodovanje (tablica 10.) omogućava kvalitetnu procjenu rizika od krvarenja i, još važnije, usmjerava liječnika na korekciju čimbenika koji su potencijalno ispravljivi. Kod pacijenata s HAS-BLED-zbrojem  $\geq 3$  preporučuju se oprez i redoviti pregledi, kao i napor da se isprave potencijalno ispravljivi rizični čimbenici za krvarenje. Visoki HAS-BLED-zbroj per se ne bi se trebao rabiti da se pacijenti isključe iz terapije OAC-om.

Potreba za tromboprolaksom treba biti dio svake evaluacije bolesnika, bez obzira na tip AF-a (je li paroksizmalan, perzistentan ili permanentan) (8, 9).

### Preporučeni lijekovi

**Varfarin** kao antagonist vitamina K najstariji je i najčešće upotrebljavan antikoagulacijski lijek. Jedina mu je mana potreba za individualizacijom doze i redovitom kontrolom INR-a kako bi se postigle terapijske vrijednosti (INR 2 – 3).

### Novi antikoagulacijski lijekovi (NOAK)

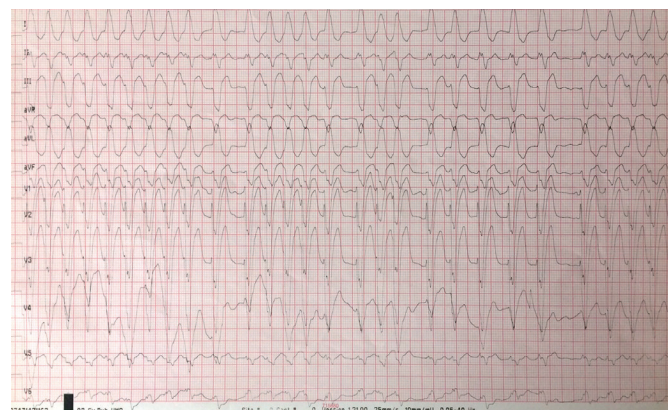
Rivaroksaban, dabigatran i apiksaban lijekovi su koje imamo u Hrvatskoj registrirane za prevenciju tromboembolijskih incidenata u bolesnika s AF-om. Nove Europske smjernice **preferiraju NOAK u odnosu prema antagonistima vitamina K** u većine bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija i strogo pridržavanje odobrenih indikacija. Svi NOAK imaju sličnu preporuku. Nema izravnih usporedaba i stoga nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se jedan NOAK preferirao u odnosu prema drugomu. Prije započinjanja terapije treba upotrijebiti bodovni sustav HAS-BLED za identifikaciju rizika od krvarenja. U bolesnika s HAS-BLED  $\geq 3$  potrebni su oprez i redovita provjera stanja, a valja i pokušati ispraviti potencijalno reverzibilne čimbenike rizika od krvarenja (npr. nekontrolirana hipertenzija, istodobna uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova, promjenjive vrijednosti INR-a, konzumiranje alkohola itd.) (8, 9, 23, 24).

### Ostala terapija

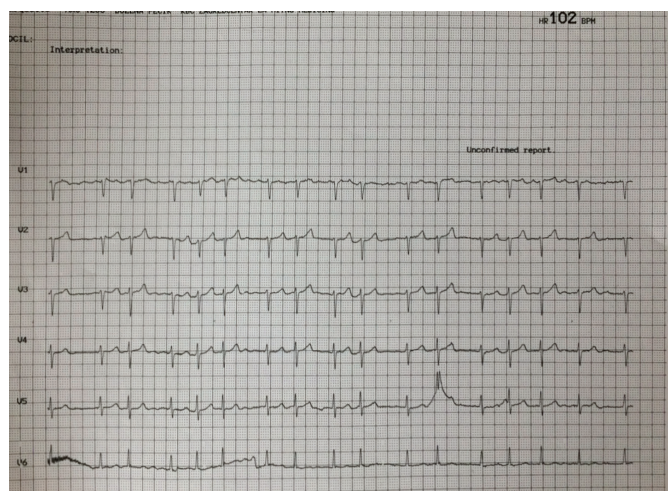
Usporedna terapija kako bi se spriječilo remodeliranje miokarda povezano s hipertenzijom, srčanom slabošću ili upalom može usporiti razvoj novog AF-a (primarna prevencija) ili, ako se već pojavio, njegovu učestalost vraćanja ili progresiju u permanentni AF (sekundarna prevencija). Usporednom terapijom AF-a smatra se liječenje inhibitorima konvertaze angiotenzina (ACEI), blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB), antagonistima aldosterona, statinima i omega-3 polinezasićenim masnim kiselinama (PUFA). Usprkos mnoštvu podataka o antiaritmogenom potencijalu ovih lijekova na životinjskim modelima, klinički podaci ostaju za neke lijekove kontroverzni. Najviše dokaza skuplje-

no je za primarnu prevenciju AF-a u srčanom popuštanju s ACEI i ARB te za postoperativni AF sa statinima. Međutim, ACEI, ARB ili statini sami za sebe nisu dovoljno efikasni za sekundarnu prevenciju kod pacijenata bez bolesti srca ili s manjom osnovnom bolešću (25, 26). Trenutačno, nema bitnih dokaza za bilo kakve preporuke o uporabi PUFA-e u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji AF-a.

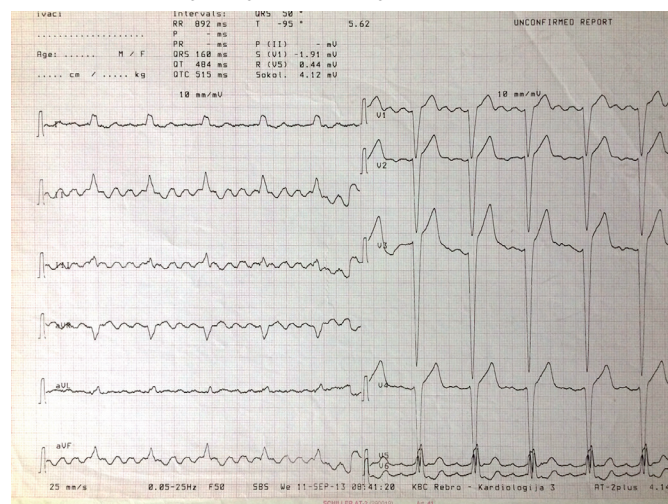
SLIKA 1. Atrijalna fibrilacija s kompletnim blokom lijeve grane



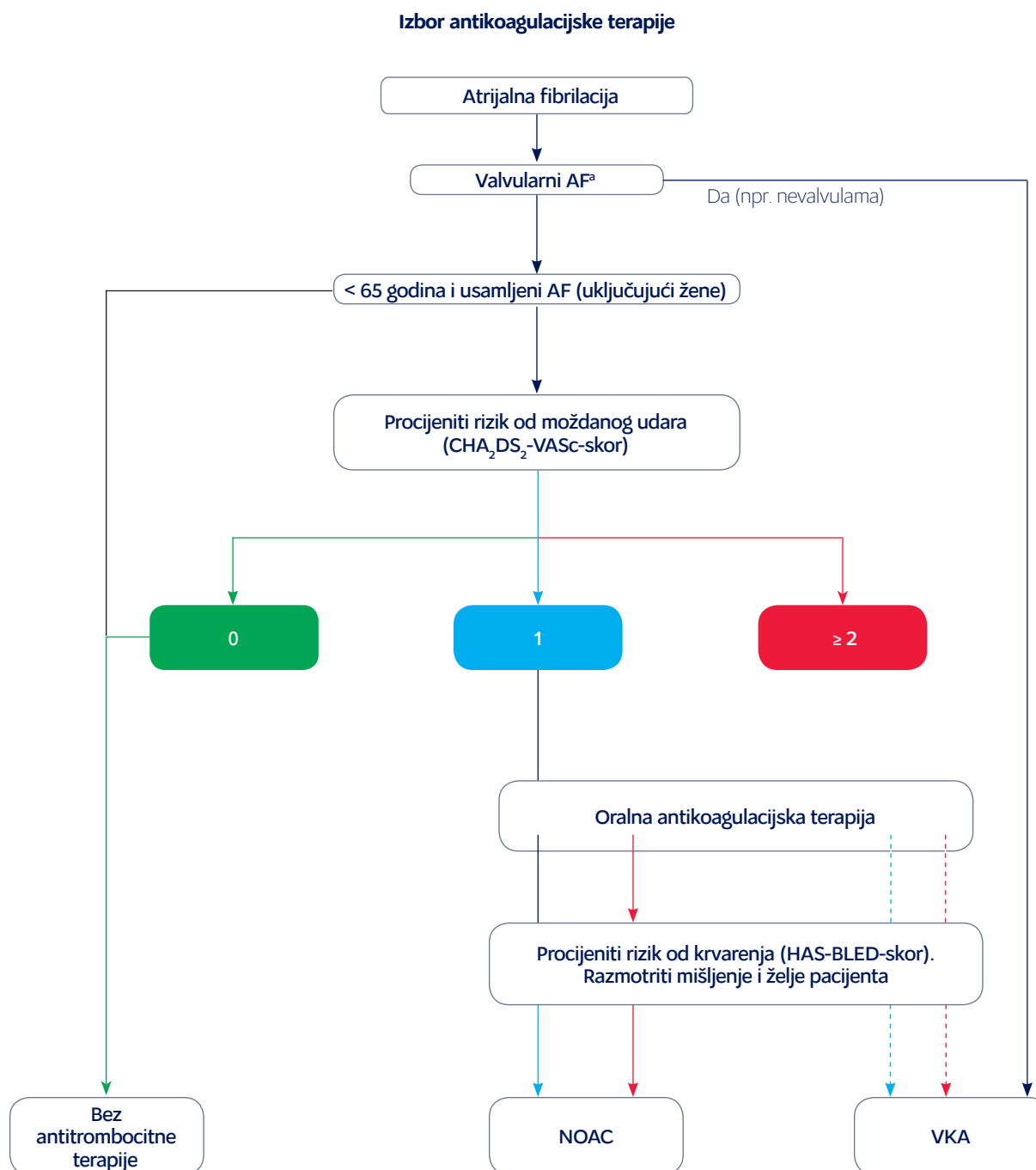
SLIKA 2. Atrijalna fibrilacija s frekvencijom ventrikula oko 100/min



SLIKA 3. Undulacija atrija s frekvencijom ventrikula oko 75/min



SLIKA 4. Izbor antikoagulacijske terapije kod bolesnika s fibrilacijom atrijske



Antiagregacijska: ASK plus klopidogrel, ili – manje efikasno – samo ASK, trebalo bi razmotriti kod pacijenata koji odbijaju bilo kakvu OAC ili ne podnose antikoagulacijsku terapiju, zbog razloga koji nemaju veze s krvarenjem. Ako postoje kontraindikacije za OAC ili za antiagregacijsku terapiju, može se razmotriti zatvaranje dodatka lijevog atrijske, kao i okluzija ili ekscizija.

Žene mlađe od 65 godina koje imaju i usamljeni AF (ali još imaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skor 1 po prirodi svojega spola) jesu niskorizične i ne treba primijeniti nikakvu antitrombotičnu terapiju.

Boja: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; zelena = 0, plava = 1, crvena ≥ 2. Linije: puna = najbolja opcija; isprekidana = alternativa.

AF = atrijalna fibrilacija; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = vidi tekst; HAS-BLED = vidi tekst; NOAC = novi antikoagulacijski lijekovi;

VKA = antagonisti vitamina K.

<sup>a</sup>Uključuje reumatsku bolest valvula i protetske valvule.



## LITERATURA

- Rosamond W, Flegal K, Furie K i sur. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25–146. Erratum in: *Circulation* 2010;122:e10.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP i sur. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA i sur. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
- Abed HS, Wittert GA, Leong DP i sur. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–60.
- Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S i sur. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation* 2013;128:2192–201.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D i sur. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230–46.
- January CT, Wann LS, Alpert JS i sur. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071–104.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016;pii:ehw210.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP i sur. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509–13.
- Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E i sur. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241–7.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA i sur. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–40.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J i sur. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–6.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M i sur. ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(7):668–78. Erratum in *N Engl J Med* 2009;360:2487. *N Engl J Med* 2011;364:1481.
- Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED i sur. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089–95.
- Terasawa T, Balk EM, Chung M i sur. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:191–202.
- Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P i sur. ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333–40.
- Jiang J, Li J, Zhong G, Jiang J. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoons versus radiofrequency ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;doi:10.1007/s10840-016-0191-9.
- Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency Catheter Ablation Improves the Quality of Life Measured with a Short Form-36 Questionnaire in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163755. doi: 10.1371/journal.pone.0163755.
- Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A i sur. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:2235–45.
- Connolly S, Pogue J, Hart R i sur. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K i sur. BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.

23. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM i sur. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2016;pii:S2213-1779(16)30354-7. doi: 10.1016/j.jchf.2016.07.012.
24. Björck F, Renlund H, Lip GY i sur. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:172–80. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0199.
25. Hsieh YC, Hung CY, Li CH i sur. Angiotensin-Receptor Blocker, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, and Risks of Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3721. doi: 10.1097/MD.00000000000003721.
26. Zhao D, Wang ZM, Wang LS. Prevention of atrial fibrillation with renin-angiotensin system inhibitors on essential hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Biomed Res* 2015;29:475–85.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Martina Lovrić Benčić, dr. med., specijalist kardiolog  
KBC Rebro, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
e-mail: mlbencic@icloud.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

13. 9. 2016. / September 13, 2016

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

11. 10. 2016. / October 11, 2016

