

Farmakoterapija fibrilacije atrijske

Pharmacological Therapy of Atrial Fibrillation

Robert Bernat

Magdalena – Specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju

49217 Krapinske Toplice, Ljudevita Gaja 2

Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

31000 Osijek, Trg Svetog Trojstva 3

Sažetak Fibrilacija atrijske (FA) najčešća je aritmija u kliničkoj praksi. Prevalencija i incidencija značajno se povećavaju s dobi. Strategija liječenja ovisi o brojnim kliničkim parametrima koji određuju vrstu FA (paroksizmalna, perzistentna, permanentna). Ključna odluka odnosi se na kontrolu ritma ili frekvencije, što definira terapijsku strategiju. Bez obzira na odabrani pristup, nužno je odabrati optimalan način prevencije tromboembolijskih komplikacija, tj. antitrombotsku terapiju. Iako postoje brojne i dijelom vrlo učinkovite nefarmakološke metode za odabranu bolesnike s FA, lijekovi su još uvijek dominantan način liječenja i glavna su tema ovog pregleda s najnovijim podacima i terapijskim preporukama.

Ključne riječi: fibrilacija atrijske, epidemiologija, farmakoterapija

Summary Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Prevalence and incidence increase significantly with age. Treatment strategy depends on numerous clinical parameters which also determine the type of AF (paroxysmal, persistent, permanent). The most important decision involves rhythm or rate control and defines the therapeutic strategy. Regardless of the preferred approach, it is necessary to select the appropriate means for the prevention of thromboembolic complications, i.e. antithrombotic therapy. Although there are several and largely very efficient nonpharmacological interventions for selected patients with AF, drug therapy is still the mainstay of treatment and the main topic of this review, including most recent data and therapeutic recommendations.

Key words: atrial fibrillation, epidemiology, pharmacotherapy

Fibrilacija atrijske (FA) supraventrikularna je aritmija koju karakterizira kaotična električna aktivacija atrijske s posljedičnim gubitkom mehaničke funkcije atrijske (1). U elektrokardiogramu se umjesto P-valova nalaze brze oscilacije (fibrilacijski valovi), koji su tipično povezani s nepravilnim, često ubrzanom odgovorom ventrikula (slika 1).

Epidemiologija

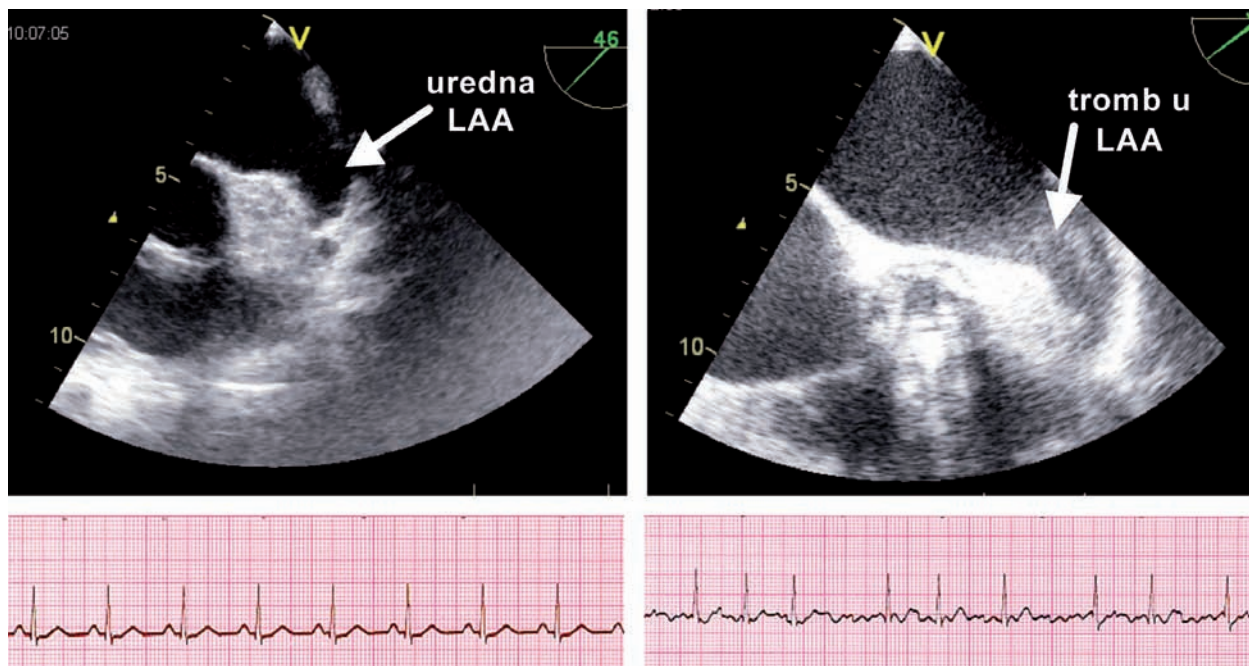
Fibrilacija atrijske je "stara" bolest, prvi put opisana 1903. godine (2), a jedan od prvih elektrokardiograma objavljen je 5 godina kasnije (3). Danas je to najčešća aritmija u kliničkoj praksi. Prevalencija i incidencija značajno rastu s dobi, što jasno identificira FA kao dominantan javnozdravstveni problem u kontekstu starenja opće populacije. Prevalencija iznosi gotovo 10% kod osoba starijih od 80 godina (4, 5). Incidencija raste od 0,1% kod osoba mlađih od 40 godina pa do 2% kod muškaraca u devetoj životnoj dekadi (6). Budući da je ukupna prevalencija u populaciji najmanje oko 1%, može se pretpostaviti da u Hrvatskoj danas ima više od 40.000 osoba s nekim od oblika FA.

Klinička slika

Gubitak organizirane kontrakcije atrijske može dovesti do niza kliničkih scenarija, koji uključuju srčano zatajivanje, embolijske cerebrovaskularne događaje, ishemijsku miokarda, palpitacije, vrtoglavicu, slabost, sve do potpuno asimptomatskih bolesnika. Opasnost od tromboembolijskih događaja vodeći je problem povezan s FA, a temelji se na činjenici da je stagnacija krvi predisponirajući čimbenik za stvaranje tromba u aurikuli lijevog atrijske, pri čemu je opasnost od embolije posebno izražena prilikom konverzije u sinusni ritam (slika 1).

Klasifikacija

Vjerojatno ne postoji idealna klasifikacija fibrilacije atrijske, budući da je teško uzeti u obzir sve kliničke aspekte aritmije. Relativno jednostavna klasifikacija FA koju predlažu Smjernice ACC/AHA/ESC (1) iz 2006. godine razlikuje tri



Slika 1. Gore: usporedba urednog ehokardiografskog nalaza aurikule lijeve atrija (LAA) u transezofagealnom ultrazvuku srca i nalaza s vidljivim trombom. Dolje: usporedba elektrokardiograma sinusnog ritma s jasno vidljivim P-valovima i fibrilacije atrija s normofrekventnim odgovorom ventrikula. (Izvor slika – vlastita dokumentacija)

osnovne vrste FA, dok najnovije smjernice Europskoga kardiološkog društva iz 2010. godine razlikuju još dvije dodatne vrste FA (7). Usporedba ovih dviju klasifikacija prikazana je na tablici 1.

Istodobno, i paroksizmalna i perzistentna fibrilacija atrija mogu biti *recidivirajuće* (rekurentne). Nadalje, potrebno je istaknuti i pojam “lone” fibrilacije atrija (engl. *lone*, samotan, bez pridruženih bolesti), koji se odnosi na pojavu aritmije kod mlađih osoba (tipično prije 60. godine života), bez kliničkih ili ehokardiografskih indicija bolesti srca ili pluća, uključujući hipertenziju (8). *Tiha* fibrilacija atrija, klinički asimptomatska, može biti otkrivena nakon komplikacije (tromboembolija ili kardiomiopatija izazvana tahikardijom) ili na slučajnom elektrokardiogramu. Također može biti klasificirana u bilo koju od vrsta FA.

Strategija liječenja

Pojednostavnjeno, tri su glavna cilja u strategiji liječenja fibrilacije atrija:

1. **kontrola ritma** – postizanje i održavanje sinusnog ritma;
2. **kontrola frekvencije** – regulacija broja otkucaja;
3. **prevencija tromboembolijskih komplikacija** u oba slučaja.

Dopunski ciljevi uključuju:

4. **ublažavanje simptoma** i
5. **optimalno liječenje mogućih povezanih kardiovaskularnih bolesti.**

U postizanju navedenih ciljeva postoji više osnovnih terapijskih mogućnosti:

- farmakoterapija (s namjerom konverzije u sinusni ritam i/ili održavanja postignutoga sinusnog ritma ili s ciljem reguliranja frekvencije fibrilacije atrija);
- električna kardioverzija;
- elektrostimulacija;
- kateterska ablacija;
- antitrombotska terapija.

U novije se vrijeme važnost pridaje i lijekovima koji nisu antiaritmici u užem smislu, ali imaju ulogu u modulaciji kardiovaskularnog konteksta u kojem pojava FA postaje vjerojatna (tzv. “upstream” terapija).

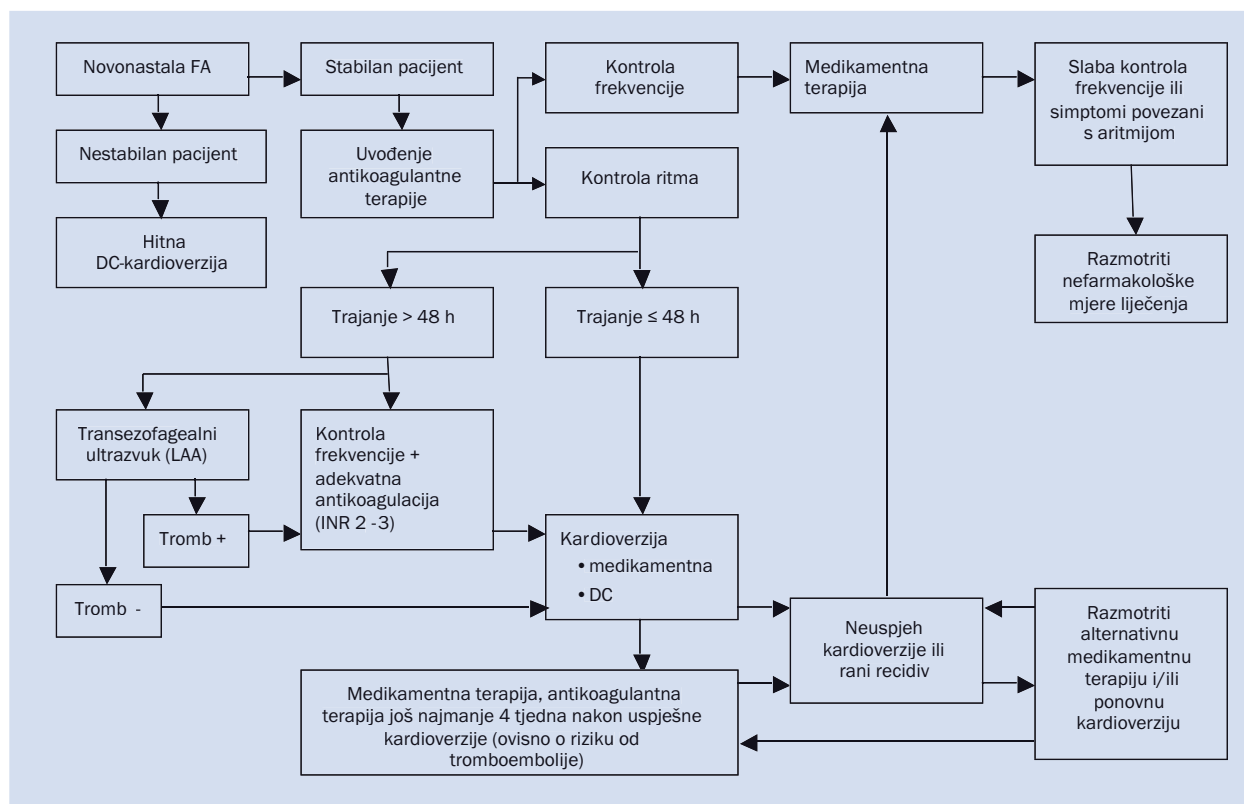
Težište ovog pregleda je na medikamentnoj terapiji FA, pri čemu su namjerno izostavljeni detalji o lijekovima koji se tipično ne nalaze u primjeni na hrvatskom tržištu (poput ibutilida, dofetilida ili flekainida). Radi cjelovitosti prikaza na kraju se navodi i kratak osvrt na danas dostupne nefarmakološke metode liječenja FA.

Liječenje fibrilacije atrija

Ciljevi liječenja FA (kontrola ritma, kontrola frekvencije, antikoagulacija, ublažavanje simptoma, liječenje popratnih bolesti) nisu međusobno isključivi. U strategiji kontrole ritma svakako se vodi računa i o kontroli frekvencije, dok je pitanje antikoagulantne zaštite bolesnika stalno prisutno. Slika 2. prikazuje algoritam strategije liječenja fibrilacije atrija. Budući da ne postoji univerzalno učinkovit lijek

Tablica 1. Usporedni prikaz klasifikacije fibrilacije atrijske prema Smjernicama ACC/AHA/ESC iz 2006. i Smjernicama ESC iz 2010. godine

ACC/AHA/ESC 2006.		ESC 2010.	
		1. Prva dijagnosticirana	prvi put zabilježena FA, bez obzira na trajanje aritmije ili intenzitet simptoma
1. Paroksizmalna	napadaji aritmije koji traju kraće od 7 dana, najčešće kraće od 24 sata i tipično spontano prestaju	2. Paroksizmalna	samoprekidajuća FA, tipično do 48 h, do najviše 7 dana
2. Perzistentna	epizode FA koje traju duže od 7 dana i koje zahtijevaju električnu ili farmakološku konverziju	3. Perzistentna	epizode FA aritmije koje traju duže od 7 dana i zahtijevaju električnu ili farmakološku konverziju
		4. Dugotrajna perzistentna	traje ≥ 1 godine, s odlukom o kontroli frekvencije
3. Permanentna	perzistentna fibrilacija atrijske kod koje kardioverzija ili nije pokušana ili nije uspjela	5. Permanentna	prihvaćena od liječnika i bolesnika, odustalo se od kontrole ritma



Slika 2. Algoritam strategije liječenja fibrilacije atrijske. Legenda: DC - direct current, kardioverzija izravnom strujom

ili strategija liječenja, ovakav algoritam treba shvatiti kao općenitu preporuku, dopuštajući mogućnost iznimaka i alternativnih mogućnosti. Konačna procjena treba biti strogo individualna, uzimajući u obzir značajke pojedinog bolesnika, uključujući: **1. dob bolesnika; 2. vrstu i trajanje FA; 3. težinu i vrstu simptoma; 4. pridružene kardiovaskularne bolesti** (primjerice koronarnu bolest, pitanje funkcije lijevog ventrikula, funkciju mitralnog zaliska, status štitnjače itd.).

U bolesnika s novonastalom (ili novootkrivenom) FA inicijalna procjena odnosi se na opće stanje u smislu stabilnosti. Nestabilan bolesnik podrazumijeva ne samo hemodinamsku nestabilnost već i brzu FA koja zbog koronarne bolesti može dovesti do kliničke slike nestabilne angine pektoris, kao i rijetke slučajeve otvorenog WPW-sindroma s kratkim refrakternim periodom akcesornog snopa (opasnost od ventrikularne tahikardije/fibrilacije ventrikula). Nestabilne bolesnike treba liječiti hitnom DC (*direct current*) kardioverzijom.

Kod stabilnih je bolesnika nakon uvođenja prikladne anti-koagulantne terapije potrebno odlučiti o odabiru osnovne strategije: kontrola ritma ili frekvencije.

Kontrola frekvencije u prvom se redu provodi medikamentnom terapijom, dok u slučaju kada tako nije moguće postići dobar raspon frekvencije i/ili bolesnik ima klinički vrlo značajne smetnje povezane sa samom aritmijom, u obzir dolaze nefarmakološke mjere liječenja (kateterska ablacija fibrilacije atrijske, implantacija elektrostimulatora, kateterska ablacija AV-čvora).

Kontrola ritma može se pokušati medikamentnom terapijom ili električnom kardioverzijom uz potporu medikamentne terapije. Ključan vremenski trenutak nastupa nakon 48 sati, budući da je do tog vremena dopušteno učiniti konverziju fibrilacije atrijske u sinusni ritam bez uvođenja peroralne anti-koagulantne terapije antagonistima vitamina K, s iznimkom onih koji imaju dokumentirano povišeni rizik od tromboembolijskih događaja. Nakon uspješne kardioverzije treba odlučiti o nastavku antiaritmijske terapije s ciljem održavanja sinusnog ritma, kao i o potrebi produžene anti-koagulantne terapije. U bolesnika s prisutnim tromboembolijskim rizikom nakon uspješne kardioverzije anti-koagulantna terapija mora trajati još najmanje 3-4 tjedna zbog pojave tzv. omamljenosti atrijske (engl. *atrial stunning*), što znači da je kontraktilna disfunkcija atrijske (a s time i rizik od tromboembolije) prisutna još neko vrijeme, unatoč uspostavljenom električnom sinusnom ritmu.

Ako FA traje duže od 48 sati, postoje dva scenarija. U prvom slučaju, kardioverzija je vođena transezofagealnim ultrazvukom (TEE) srca. Ovom se pretragom može isključiti postojanje tromba u aurikuli lijevog atrijske (*left atrial appendage*, LAA) te se tada može nastaviti s kardioverzijom. Ako TEE pokaže prisutnost tromba u LAA, potrebno je provoditi najmanje tri tjedna optimalnu anti-koagulantnu terapiju te ponoviti TEE. U slučaju ponovnog nalaza tromba, treba razmotriti nastavak anti-koagulacije i ponovnu kontrolu ili odustajanje od kardioverzije i nastavak liječenja u smislu kontrole frekvencije. Druga je opcija kardioverzija bez TEE-a nakon 3-4 tjedna dobro kontrolirane anti-koagulantne terapije.

Rani recidiv ili primarni neuspjeh kardioverzije načelno otvaraju dvije mogućnosti – pokušati s alternativnom medikamentnom terapijom i ponovnom kardioverzijom ili prijevremeno na kontrolu frekvencije.

Treba napomenuti da se kateterska ablacija fibrilacije atrijske nudi kao mogućnost liječenja već i u ranijim fazama opisanog algoritma (v. pod Kateterska ablacija fibrilacije atrijske).

Kontrola ritma ili kontrola frekvencije

Kontrola ritma podrazumijeva nastojanje postizanja i održavanja sinusnog ritma. Kontrola frekvencije u većini slučajeva označava permanentnu fibrilaciju atrijske, pri čemu se nastoji u manjoj ili većoj mjeri regulirati frekvencija ventrikula.

Kontrola frekvencije može biti stroga ili blaža. Stroga kon-

trola podrazumijeva prosječnu frekvenciju u mirovanju od oko 80/min, odnosno frekvenciju ne veću od 110/min kod blažeg napora. Blaža kontrola frekvencije dopušta broj otkucaja u mirovanju do 110/min. Bradikardna FA može biti povezana sa simptomima zamora, "presinkopa" i sinkopa, dok tahikardna FA može dovesti do razvoja kardiomiopatije. Studije ne upućuju na jasnu prednost stroge kontrole frekvencije u odnosu prema blažoj u smislu kardiovaskularnih ishoda, simptoma, kvalitete života. S druge strane, stroga kontrola frekvencije podrazumijeva češće ambulantne kontrole ili hospitalizacije, pa je stoga indicirana samo na temelju kliničke procjene, tj. kod onih bolesnika koji inače imaju značajne simptome. U procjeni učinka kontrole frekvencije osim 24-satnog holtera EKG-a može pomoći i ergometrijsko testiranje s ciljem procjene kretanja frekvencije u tjelesnom opterećenju i simptomima.

Što je bolje? Ključne kliničke studije (AFFIRM (9), RACE (10), AF-CHF (11)) nisu pokazale razliku u smrtnosti, hospitalizaciji i učestalosti moždanog udara između strategije kontrole ritma i frekvencije. Drugim riječima, inzistiranje na sinusnom ritmu nema nužno odlučujući utjecaj na prognozu, pod uvjetom da je bolesnik u fibrilaciji atrijske zaštićen anti-koagulantnom terapijom. Vrlo je važno istaknuti da je takav konačan "neto"-rezultat u ovim studijama proizvod međusobnog odnosa dviju ključnih pojava – često su mogući povoljni učinci održavanja sinusnog ritma poništeni teškim i čestim nuspojavama antiaritmika. Tako je studija AFFIRM primjerice pokazala da su teške nuspojave antiaritmika (s rezultirajućim povećanjem mortaliteta od 49%!) u cijelosti ukinule korisne učinke povezane sa sinusnim ritmom (izmjerena redukcija smrtnosti od 53%!). Rezultati novijih studija i mogući bolji profil nadolazećih antiaritmika, kao i razvoj tehnika kateterske ablacije fibrilacije atrijske, mogli bi u budućnosti promijeniti ovu procjenu i zaista dokumentirati vjerojatno ipak zasluženu prednost nastojanja održavanja sinusnog ritma pred kontrolom frekvencije. Primjer studije koja dopušta naslutiti takav scenarij jest ATHENA (12) (s dronedaronom).

Iako su metode procjene u ispitivanjima učinka kontrole ritma u usporedbi s kontrolom frekvencije na kvalitetu života bile nesavršene (AFFIRM, RACE, PIAF (13), STAF (14)), postoje uvjerljivi pokazatelji da je kvaliteta života značajno smanjena kod bolesnika s FA.

Nadalje, studije nisu potvrdile povoljan utjecaj kontrole ritma na razvoj ili pogoršanje zatajivanja srca. Kod strogo odabranih bolesnika ovakva strategija može dovesti do usporavanja pogoršanja ili čak poboljšanja istisne frakcije lijevog ventrikula, ali općenito se može reći da je napredovanje zatajivanja srca u bolesnika s fibrilacijom atrijske u prvom redu povezano s progresijom osnovne bolesti srca, mogućom neprikladnom kontrolom frekvencije ili nuspojavama antiaritmika, a ne s pitanjem kontrole ritma.

Odluka o strategiji je individualna te osim kliničkih značajki bolesnika, uključuje i procjenu o vjerojatnosti postizanja stabilnoga sinusnog ritma na srednji ili duži rok. 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 atrijske.

Koncept tzv. "upstream" terapije: Lijekovi koji utječu na renin-angiotenzin- aldosteronski sustav, statini, omega-3 masne kiseline

"Upstream" terapija fibrilacije atrijske (od engl. *upstream*, uzvodno) označava ideju liječenja popratnih kardiovaskularnih bolesti, s ciljem posrednog modificiranja tijeka FA, djelovanjem na remodeliranje atrijske zbog hipertenzije, upalnih procesa (koji su posebice izraženi nakon kardioritmičkih zahvata) ili zatajivanja srca. Ciljevi uključuju sprečavanje nastupa aritmije, smanjivanje vjerojatnosti recidiva, odnosno usporavanje progresije prema permanentnoj FA. U skladu s ciljnim točkama djelovanja, lijekovi koji su ispitivani u ovom kontekstu uključuju lijekove s djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tj. inhibitore angiotenzin-konvertaze (ACEI), blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) i antagonistice aldosterona te statine i omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA).

ACEI i ARB imaju složen i višestruk utjecaj na proaritmijske učinke angiotenzina II (stimulacija fibroze atrijske, promet ionskim kanalima, medijatori oksidacijskog stresa, upala). Liječenje s ACEI i ARB kod bolesnika s reduciranom sistoličkom funkcijom lijeve ventrikula i zatajivanjem srca dovodi do smanjenja incidencije pojave FA (15-18). Slična tendencija smanjenja incidencije FA može se opaziti i u bolesnika s arterijskom hipertenzijom, premda je nešto slabije dokumentirana. Nadalje, u kontekstu tzv. sekundarne prevencije (sprečavanje recidiva FA nakon kardioverzije), postoje podaci koji upućuju na povoljniju ulogu ACEI i ARB, koji se daju zajedno s antiaritmikom (19, 20). Međutim, dokazi o koristi ACEI i ARB u bolesnika koji nisu imali kardioverziju manje su uvjerljivi i u tom smislu postoji niz negativnih studija (21, 22). Učinci na glavne kardiovaskularne ishode također su za sada kontroverzni i ne postoje čvrsti dokazi da terapija s ACEI i ARB kod bolesnika s FA dovodi do poboljšanja (VALUE, GISSI-AF, ACTIVE-I). Zaključno se može reći da liječenje s ACEI i ARB u bolesnika sa značajnom strukturalnom bolešću srca u podlozi dovodi do smanjenja učestalosti novonastale FA, ali je povoljan učinak ove terapije značajno skromniji od onog u bolesnika koji nemaju bitnu strukturalnu bolest srca i recidive FA. Isto tako, nemamo dokaze prema kojima bi jedna klasa lijekova (ACEI prema ARB) ili pojedini lijek bili jasno superiorni.

Antagonisti aldosterona zanimljivi su zbog činjenice da bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom imaju 12 puta veći rizik od razvoja FA te da u bolesnika s FA općenito razina aldosterona može biti povišena. Međutim, navedena pretklinička opažanja za sada nisu ispitana i potvrđena u relevantnim studijama kliničke populacije te stoga trenutno ne postoji indikacija za primjenu ovih lijekova u kontekstu FA.

Pretpostavljeni korisni učinci statina u bolesnika s FA uključuju regulaciju metabolizma lipida, prevenciju ateroskleroze, protuupalno i antioksidacijsko djelovanje, smanjenje endotelne disfunkcije i neurohormonske aktivacije. Ispitivanje uloge statina uglavnom pokazuje trend prema

povoljnom učinku u smanjivanju incidencije novonastale FA, s time da su dokazi, kao i kod ACEI i ARB, čvršći u populaciji bolesnika s reduciranom LVEF i zatajivanjem srca (23). Nema dokaza o povoljnom učinku statina u skupini bolesnika s FA nakon kardioverzije ili nakon kateterske ablacije FA.

Omega-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama (eikozapentaenoička i dokozaheksaenoička kiselina, engl. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) pripisuju se antiaritmički učinci poput stabilizacije stanične membrane, smanjivanja oksidacijskog stresa i utjecaja na ionske kanale. Dokazi u kliničkim studijama su, međutim, kontroverzni (23-25) te stoga trenutno nema preporuka za primjenu PUFA kod bolesnika s FA.

Načela medikamentne terapije fibrilacije atrijske

Antiaritmici se mogu rabiti u kliničkom kontekstu: **1. akutne kontrole frekvencije**; **2. kronične kontrole frekvencije**; **3. medikamentne kardioverzije**; te **4. održavanja sinusnog ritma**. Načelne indikacije pojedinih lijekova u kontekstu ostalih terapijskih postupaka za liječenje fibrilacije atrijske prikazane su na preglednoj tablici 2.

Općenito, prilikom odluke o primjeni antiaritmika za liječenje fibrilacije atrijske treba imati na umu dvije osnovne pretpostavke:

- Liječenje simptoma je važnije od "liječenja EKG-a"*. Klinički učinak smanjivanja ili potpunog uklanjanja simptoma kod bolesnika značajno je važniji od postizanja trajnog i stalno prisutnoga sinusnog ritma, uzimajući u obzir klinički tijek i kardiovaskularne ishode. Klinički uspješan lijek može često zapravo smanjiti učestalost napadaja i/ili frekvenciju FA i ne dovodi uvijek do potpunog nestanka aritmije. Stoga bolesnicima koji su asimptomatski ili postanu asimptomatski s odgovarajućom kontrolom frekvencije ne treba davati antiaritmike za postizanje/održavanje sinusnog ritma.
- Učinkovitost lijekova u postizanju i održavanju sinusnog ritma razmjerno je skromna*. Ako jedan antiaritmik "ne uspije", legalno je pokušati s drugim lijekom (ili lijekovima). Pri tome treba imati na umu da su nuspojave općenito, a posebice proaritmijski učinci relativno česti. Stoga se u odabiru lijeka treba voditi ponajprije načelom sigurnosti, a ne nužno učinkovitosti.

Lijekovi za akutnu kontrolu frekvencije

Akutna kontrola frekvencije podrazumijeva brzo uklanjanje simptoma povezanih s FA. Simptomi značajne bradikardije mogu se pokušati ukloniti davanjem atropina ili kardioverzijom, ali značajno češće postoji potreba za postavljanjem privremenog elektrostimulatora. Simptomi tahikardije mogu se prekinuti kardioverzijom ili lijekovima za akutnu kontrolu frekvencije, koji uključuju beta-blokatore, antagonistice kalcijevih kanala i amiodaron. Ovi se lijekovi

Tablica 2. Terapijske opcije za fibrilaciju atrijsku kod tipičnih kliničkih scenarija, s naglaskom na medikamentnu terapiju.
 Legenda: + = prikladno; +/- = neprikladno s iznimkom odabranih bolesnika (vidi tekst); - = neprikladno

Terapija	Akutna kontrola frekvencije	Kardioverzija	Kontrola ritma	Kontrola frekvencije
Lijekovi				
1. Beta-blokatori	+	-	-/+	+
2. Propafenon	-	+	+	-
3. Amiodaron	-/+	+	+	-/+
4. Sotalol	-	-/+	+	-
5. Ca antagonisti	+	-	-	+
6. Digitalis	-	-	-	+
7. Dronedaron	-	-	+	-/+
8. Vernakalant	-	+	-	-
DC-kardioverzija	+	+	-/+	-
Elektrostimulacija	+	-	-/+	+
Kateterska ablacija				
1. Ablacija AVN + elektrostimulator	-	-	-	+
2. Izolacija plućnih vena (PVI) +/- ablacija LA	-	-	+	-

možu primijeniti peroralno kod stabilnih bolesnika, dok je u nestabilnih bolesnika, kod kojih je potrebno postići brz učinak, moguće primijeniti intravenski verapamil ili beta-blokator. Kod bolesnika sa smanjenom LVEF prednost ima amiodaron.

Lijekovi za dugoročnu kontrolu frekvencije

Medikamentna kontrola frekvencije postiže se farmakološkim učinkom na AV-čvor (promjene provodljivosti i refrakternosti) te modulacijom autonomnog tonusa. Lijekovi koji udovoljavaju ovim zahtjevima uključuju beta-blokatore, nedihidropiridinske antagoniste kalcijevih kanala i digitalis.

Beta-blokatori su dobar izbor kod povišenog adrenergičkog tonusa, kao i kod ishemijske miokardije. Nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem) odličan su izbor, s iznimkom bolesnika s reduciranom sistoličkom funkcijom LV, gdje ih treba izbjegavati zbog njihova negativno inotropnog učinka. Digitalis učinkovito kontrolira frekvenciju u mirovanju, ali ne i u naporu. U potonjem slučaju može biti korisna kombinacija s beta-blokatorom, bez obzira na prisutnost zatajavanja srca. Amiodaron je učinkovit u kontroli frekvencije. Njegova primjena u ovom kontekstu dolazi u obzir u prvom redu kada drugi lijekovi ne postižu učinak. U prvom se redu ipak radi o preparatu za kontrolu ritma te ga kod strategije kontrole frekvencije s obzirom na nuspojave najčešće treba prekinuti. Dronedaron je učinkovit lijek za kontrolu frekvencije u mirovanju i u naporu. Njegov se učinak može povoljno zbrojiti u kombinaciji s drugim lijekovima za kontrolu frekvencije. Treba imati na umu da trenutačno nije odobren za liječenje permanentne FA.

Lijekovi za farmakološku konverziju fibrilacije atrijske

Farmakološka konverzija fibrilacije atrijske obično započinje bolusnom dozom antiaritmika. Stopa konverzije značajno je niža nego kod električne kardioverzije, ali se na ovaj način izbjegava anestezija i otvara mogućnost odabira lijeka za daljnju prevenciju recidiva FA (tipično je to lijek kojim je postignuta konverzija). Konverzija svakako zahtijeva medicinski nadzor i praćenje elektrokardiograma tijekom davanja lijeka i određeno razdoblje nakon toga (obično ono koje otprilike odgovara poluvremenu eliminacije pojedinog lijeka). Iznimka su pacijenti kod kojih je određeni medikamentni pristup individualno iskušan te je dopušteno pokušati ambulantnu konverziju u sklopu tzv. pristupa s "lijekom u džepu" (engl. *pill-in-the-pocket approach*). U našim uvjetima lijek kod kojeg u obzir dolazi ovaj pristup je propafenon. Tipičan kandidat je dobro informiran bolesnik s vrlo simptomatičnim napadajima FA, koji nisu previše česti (nekoliko puta na godinu do eventualno jednom na mjesec).

Propafenon dobro konvertira FA recentnog nastupa, dok je kod duže perzistentne FA ili undulacije atrijske relativno neučinkovit. Prilikom intravenske primjene konverziju je moguće očekivati kod (prema različitim studijama) 40% do čak 90% bolesnika za 1/2 do 2 sata (prema 10-30% za odgovarajuće bolesnike liječene placebom). Propafenon se u ovom scenariju može primijeniti i peroralno, pri čemu je vrijeme do nastupa konverzije očekivano duže (2-6 sati).

Amiodaron konvertira FA nekoliko sati kasnije u odnosu na propafenon, s uspješnošću od 80 do 90% (prema 40-60% za odgovarajuće bolesnike liječene placebom). Ima prednost pred propafenonom u bolesnika sa strukturnom bolešću srca (LVEF).

Osim za farmakološku konverziju, propafenon i amiodaron mogu se primijeniti za farmakološku facilitaciju DC-kardioverzije.

Flekainid i ibutilid u Hrvatskoj nisu u rutinskoj primjeni. Verapamil, digitalis, sotalol i beta-blokatori nemaju podlogu u kliničkim dokazima za farmakološku konverziju FA. Vernakalant je nov lijek, koji je indiciran za brzu farmakološku kardioverziju FA u bolesnika s recentnim nastupom FA (< 7 dana).

Lijekovi za dugoročnu kontrolu ritma

Rezultati novije metaanalize (26) koja je uključila ukupno 44 randomizirane kontrolirane studije s usporedbom različitih antiaritmika i placeba pokazuju da primjena antiaritmika nakon primarno uspješne kardioverzije udvostručuje izgled za održavanje sinusnog ritma. Metaanaliza naglašava važnost omjera koristi i štete, tj. činjenicu da su nuspojave antiaritmika česte. Proaritmija je identificirana kao važan problem kod svih antiaritmika, s iznimkom amiodarona (vrlo rijetka). Stoga je osnovno načelo odabir lijeka koji je sigurniji, uz cijenu slabije učinkovitosti. U slučaju kliničke potrebe i neučinkovitosti prethodne terapije, može se propisati učinkovitiji, ali potencijalno manje siguran lijek.

Učinkoviti lijekovi uključuju blokatore natrijskih kanala (dizopiramid, kinidin, propafenon) i mješovite antiaritmike (sotalol, amiodaron, dronedaron). Iako je populacija bolesnika u studijama koje su obuhvaćene analizom bila relativno zdrava, a smrtnost tijekom praćenja niska, ipak su dizopiramid i kinidin mogli biti povezani s povećanom smrtnošću.

Trenutačno se za održavanje sinusnog ritma najčešće rabe propafenon i amiodaron (u Europi još i flekainid) te relativno rijetko sotalol. Propafenon je učinkovit i siguran kod bolesnika koji nemaju strukturu bolesti srca. Amiodaron ima bolji učinak u prevenciji recidiva FA od propafenona i sotalola te ima prednost kod pacijenata s koronarnom bolešću i/ili reduciranom LVEF. Primjena kinidina je također rijetka (zbog potencijalnih proaritmjskih učinaka – produženje QT-intervalu, rizik od torsada), kao i dizopiramida (tipična indikacija bila bi vagalno inducirana FA). U bliskoj budućnosti može se u ovoj skupini u Hrvatskoj očekivati dronedaron.

Beta-blokatori imaju tek skroman učinak u prevenciji recidiva FA. Iznimka su hipertireoza i FA koja se javlja prilikom jačega tjelesnog napora (adrenergički stres). Klinički učinak često može biti bolji od elektrokardiografskoga, budući da lijek može postići učinkovitu kontrolu frekvencije i na taj način značajno ublažiti simptome. Digitalis i verapamil nisu indicirani za kontrolu ritma.

Antiaritmici u liječenju fibrilacije atrijske

Beta-blokatori

Beta-blokatori su indicirani za akutnu i dugoročnu kontrolu frekvencije (uz iznimku preekscitacije!), posebice kada je

brza frekvencija uzrokovana adrenergičkim tonusom / tjelesnom aktivnošću. Beta-blokatori su lijek izbora za kontrolu frekvencije u bolesnika s hipertireozom, akutnim koronarnim sindromom te bolesnika sa zatajivanjem srca. Kod ovih imaju prednost pred digitalisom, s kojim je moguća i kombinacija. Problematična je primjena u trudnoći (smanjena porođajna težina djeteta, sindrom ustezanja), posebice u ranoj fazi (1-2. trimestar). Vrlo su učinkoviti u prevenciji postoperativne FA kod kardiokirurških bolesnika, gdje ih treba davati perioperativno (prije i nakon operacije). Kod bolesnika s opstruktivnom bolešću pluća prednost imaju β_1 -selektivni lijekovi.

Kontrola ritma nije klasična indikacija za beta-blokatore, budući da je njihov učinak u ovoj skupini bolesnika skroman. Iznimka je FA koja se klinički javlja u stanjima adrenergičkog stresa/tjelesnog napora.

Dostupni lijekovi i njihove okvirne doze u peroralnom obliku uključuju: metoprolol (50-200 mg), atenolol (25-100 mg), bisoprolol (2,5-10 mg), propranolol (10-40 mg) i karvedilol (3,125-25 mg). U intravenskom obliku dostupan je esmolol. Nebivolol se ne navodi u Europskim i Američkim smjernicama za liječenje fibrilacije atrijske (1, 7).

Propafenon

Propafenon je blokator natrijskih kanala sa sporom kinetikom (skupina IC prema *Vaughan Williams*ovoj klasifikaciji antiaritmika). Indiciran je za farmakološku kardioverziju FA, facilitaciju DC-kardioverzije i održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa strukturalno zdravim srcem. Propafenon treba izbjegavati kod poremećaja sistoličke funkcije LV-a i značajne koronarne bolesti. Budući da ima i određene beta-blokatorske učinke, oprez je potreban i kod opstruktivne bolesti pluća. Propafenon ima relativno malen usporavajući učinak na AV-čvor, što tumači činjenicu da nije pogodan za kontrolu frekvencije kod perzistentne ili permanentne FA. Proaritmjski učinak je rijedak (26).

Doza za kardioverziju iznosi 2 mg/kg tijekom 10 minuta intravenski, odnosno 450-600 mg peroralno. Ukupna dnevna doza kod trajne medikamentne profilakse recidiva FA uobičajeno iznosi 450-900 mg (maksimalno do 1.200 mg), podijeljeno u tri doze. Propafenon je trenutačno kod nas jedini dostupan lijek za tzv. *pill-in-the-pocket* način liječenja recidivirajuće paroksizmalne FA.

Amiodaron

Amiodaron je jedinstveni antiaritmik "širokog spektra", koji posjeduje djelovanje svih četiriju klasa antiaritmika. Točan mehanizam djelovanja amiodarona kod FA nije poznat. Glavni učinak počiva na blokadi kalijevih kanala (klasa III), čime se produžuje trajanje akcijskog potencijala te posljedično produžuje refrakternost u čitavom miokardu. Ovaj se učinak može opaziti na standardnom elektrokardiogramu kao prolongacija QT-intervalu, što se u prvom redu odnosi na ventrikule, ali je prisutan i na razini atrijske (27). Istodobno, lijek blokira i natrijske i kalcijevske kanale, kao i α i β -receptore, ali bez negativno inotropnog učinka. Ovi

dotadni učinci tumače usporedivo djelovanje na AV-čvor i odsutnost proaritmijskog djelovanja unatoč produženju QT-intervalu.

Indiciran je za kontrolu frekvencije, farmakološku kardioverziju FA, facilitaciju DC-kardioverzije i održavanje sinusnog ritma. Ispravna primjena ovog lijeka podrazumijeva temeljitu kliničku procjenu omjera koristi i štete. S jedne strane lijek je superiorno učinkovit u većini kliničkih scenarija u odnosu prema ostalim antiaritmikima. Nasuprot tomu, amiodaron ima teške i dijelom relativno česte nuspojave (štitnjača, oči, koža, pluća), spori nastup djelovanja (dani do tjedni), flebitis kod intravenske primjene (gotovo uvijek) i izrazito dugo poluvrijeme života (čak do 6 mjeseci). Drugim riječima, ako je moguće primijeniti sigurniji lijek, amiodaron je lijek drugog ili trećeg izbora, ako prvobitna terapija ne postigne zadovoljavajući učinak. U pojedinim slučajevima može biti i prvi izbor, primjerice za kontrolu frekvencije kod bolesnika s izrazito reduciranom LVEF, farmakološku kardioverziju i održavanje sinusnog ritma kod strukturne bolesti srca.

Ako se daje za farmakološku kardioverziju, učinak obično nastupa kasnije nego kod propafenona. Tipična intravenska doza iznosi 50 mg/h tijekom do 24 sata (ukupno 1.200 mg). Postoje različite preporuke za peroralno zasićenje (od 1.200 do 1.600 mg na dan tijekom 7-14 dana, potom 400-800 mg tijekom 1-3 tjedna, pa do 600 mg tijekom 3-4 tjedna, potom 400 mg tijekom još 3-4 tjedna). Nakon toga doza održavanja obično iznosi 200 mg na dan *per os*. Proaritmija kod monoterapije izrazito je rijetka, ali pojedine kombinacije mogu biti predisponirajuće za *torsades de pointes*. Potencijalno važne interakcije uključuju antiokoagulantnu terapiju i digitalis (u oba slučaja može biti potrebno reducirati dozu).

Nuspojave amiodarona prema temeljitom pregledu literature s uključene 92 amiodaronske studije (28) uključuju hipotireozu (6-20%); liječi se nadomjesnom terapijom i ne mora biti razlog za prekid terapije), hipertireozu (0,9%; obično zahtijeva prekid terapije i endokrinološko liječenje), dermatološke promjene (4-9%; uglavnom se povlače nakon prekida terapije), fotosenzitivnost (25-75%; izbjegavati izlaganje suncu), plućnu toksičnost (uglavnom kod više doze, >400 mg/na dan; 1-17%, vrlo rijetko kod 200 mg/na dan, što je najčešća doza za FA), hepatotoksičnost (povišeni jetreni enzimi 15-30%; hepatitis 3%, ciroza 0,6%). Kornealni depoziti pojaviti će se kod većine bolesnika na dugotrajnoj terapiji, ovisni su o dozi, zahtijevaju prekid terapije samo ako zaista dovode do smetnji vida, što je vrlo rijetko. U dugotrajnoj terapiji predlažu se povremene kontrole kod okulista.

Sotalol

Sotalol je antiaritmik s miješanim učincima klase II i III (beta-blokada + blokada kalijevih kanala). Indiciran je kod odabranih bolesnika za facilitaciju DC-kardioverzije i održavanje sinusnog ritma. Dnevna doza za prevenciju recidiva FA iznosi 160-320 mg (podijeljeno u dvije doze). U dozi do 320 mg na dan izgledi za ozbiljan proaritmijski učinak

su maleni. S obzirom na osnovno djelovanje (blokada kalijevih kanala → produženo trajanje akcijskog potencijala → produženi QT-interval) sotalol ima značajan potencijal proaritmijskog učinka i indukcije *torsades de pointes*. Navedeno je vjerojatnije kod strukturnih promjena srca (zatajivanje, značajna hipertrofija LV-a), žena, poremećene bubrenje funkcije i hipokalemije. S druge strane, studije pokazuju da se relativno sigurno može davati kod koronarne bolesti. Ne preporučuje se kod opstruktivne bolesti pluća.

Blokatori kalcijevih kanala

(verapamil, diltiazem)

Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala indicirani su u prvom redu za akutnu i dugoročnu kontrolu frekvencije (uz iznimku preeksitacije!). Djeluju na frekvenciju u mirovanju i za vrijeme tjelesne aktivnosti. Doza verapamila iznosi tipično 5 mg intravenski, odnosno peroralno 80-320 mg na dan (podijeljeno u 2-3 doze); diltiazem se tipično daje peroralno 3x60 mg. Mogu se primijeniti u trudnoći, hipertireozu ili kod postoperativne FA nakon kardiokirurških zahvata te kod opstruktivne bolesti pluća. Ne preporučuju se kod zatajivanja srca.

Kinidin, dizopiramid

Povijesno, kinidin je bio prvi "pravi" antiaritmik. Pripada IA skupini (blokatori natrijskih kanala s brzim kinetikom), što pogrešno navodi na mogući superiorni učinak. Naprotiv, ovaj je lijek danas gotovo opsoletan, u prvom redu zbog podataka o proaritmijskom učinku (produženi QT i *torsades de pointes*) i mogućem povećanom mortalitetu. Kod fibrilacije atrijske ima učinak u smislu održavanja sinusnog ritma.

Dizopiramid pripada istoj skupini kao i kinidin. Doza iznosi 3x100-250 mg na dan. Dijeli iste teške nuspojave s kinidinom (QT i *torsade*), s moguće povećanom smrtnošću. Moguće područje primjene jest vagalno inducirana FA bez strukturne bolesti srca i eventualno hipertrofična kardiomiopatija, u kombinaciji s beta-blokatorom.

Digitalis

Digitalis u terapiji FA služi za dugoročnu kontrolu frekvencije (uz iznimku preeksitacije!). Digitalis nema učinka na kardioverziju niti na održavanje sinusnog ritma. Tipičan kandidat je bolesnik s reduciranom LVEF koji zahtijeva kontrolu frekvencije i relativno je inaktivan (budući da digitalis u prvom redu djeluje na frekvenciju u mirovanju, a ne u naporu).

Dronedaron

Dronedaron je nov, vrlo obećavajući lijek, koji se već nalazi u primjeni u SAD-u i mnogim europskim zemljama, a dolazak na hrvatsko tržište očekuje se 2011. godine. Radi se o blokatoru više ionskih kanala (Na, K, Ca) s nekompeti-

tivnim antiadrenergičkim učinkom. Dronedaron dijeli sličnost s amiodaronom: učinak je nešto slabiji, ali zato nema ekstrakardijalnih nuspojava amiodarona (nedostaje jod u strukturi), dok je kinetika znatno povoljnija (poluvrijeme života 1-2 dana) (29, 30).

Dronedaron je indiciran za kontrolu frekvencije (kod nepermanentne FA) i održavanje sinusnog ritma. Treba napomenuti da su recentne studije, posebice one s dronedaronom (npr. ATHENA (12)) dovele do promjene načina razmišljanja o strategiji liječenja fibrilacije atrijske. Naglasak je na suzbijanju simptoma i broja hospitalizacija, a ne nužno na elektrokardiografskome trajnom i potpunom održavanju sinusnog ritma, pod uvjetom da se poštuju preporuke za prateću prognostički relevantnu terapiju (antikoagulacija).

Dronedaron se daje peroralno i doza iznosi 2x400 mg na dan. Može se sigurno davati kod koronarne bolesti (uključujući ACS), zatajivanja srca (NYHA I-II) i hipertenzivne bolesti srca. Nema podataka o značajnom proaritmijemskom učinku. Kontraindiciran je u bolesnika s težim oblikom zatajivanja srca (NYHA III-IV) ili recentnom epizodom kardijalne dekompenzacije.

Vernakalant

Vernakalant je nov lijek, koji je tek nedavno odobren za primjenu u EU, te se većina podataka temelji na rezultatima kliničkih ispitivanja. Radi se o prvom antiaritmiku koji djeluje dominantno na atrijske (blokator Na i K kanala). Indiciran je za brzu farmakološku kardioverziju FA kod bolesnika s recentnim nastupom FA (< 7 dana). Studija AVRO pokazala je veću učinkovitost vernakalanta u brzom kardioverziji u usporedbi s intravenskim amiodaronom (31). Lijek se daje intravenski u dozi od 3 mg/kg tijekom 10 minuta. Može se ponoviti u dozi od 2 mg/kg tijekom još 10 minuta nakon 15-minutne stanke. Vernakalant je kontraindiciran kod hipotenzije (sistolički krvni tlak < 100 mmHg), recentnog ACS-a (< 30 dana), teške aortne stenoze, prolongacije QT-intervalu, teške bradikardije ili AV-bloka i zatajivanja srca (NYHA III i IV).

Antitrombotska terapija kod fibrilacije atrijske

Smrtnost bolesnika s FA veća je (u Framinghamskoj studiji i do dva puta) u odnosu na populaciju bez FA (32). Povećana smrtnost velikim je dijelom povezana s tromboembolijskim komplikacijama FA, u prvom redu moždanim udarom. Moždani udar je, ovisno o promatranoj populaciji, 2 do 7 puta češći kod osoba s FA; 20-25% svih moždanih udara posljedica je FA. Paroksizmalna FA ima isti rizik od cerebralne tromboembolije kao i perzistentna ili permanenatna FA. Sukladno tomu, jedina terapija koja jasno utječe na prognozu FA, tj. smanjuje smrtnost, jest upravo antitrombotska terapija (33).

Odabir vrste antitrombotske terapije kod fibrilacije atrijske ovisi o procjeni rizika od tromboembolijskih komplikacija. Odličan alat za procjenu rizika jest sustav bodovanja (sco-

ring) poznat pod kraticom CHADS₂ (34). Međutim, nove Europske smjernice iz 2010. godine preporučaju dodatno razrađen scoring sustav pod akronimom CHA₂DS₂VASc (35). Sustav razlikuje glavne (major) i klinički relevantne nepravilne (non-major) rizične čimbenike. Glavni rizični čimbenici nose 2 boda, ostali po 1 bod: C (kongestivno zatajivanje srca) = 1 bod; H (hipertenzija) = 1 bod; A (age, dob ≥ 75 godina) = 2 boda; D (dijabetes) = 1 bod; S (stroke, prethodni moždani udar) = 2 boda; V (vaskularna bolest, uključuje infarkt miokarda, aterosklerotski plak na aorti, perifernu arterijsku bolest) = 1 bod; A (age, dob 65-74 godine) = 1 bod, Sc (spol, ženski) = 1 bod. Maksimalno mogući zbroj bodova iznosi 9. Za bolesnike s CHA₂DS₂VASc score ≥ 2 preporučuje se peroralna antikoagulantna terapija. Kod CHA₂DS₂VASc score = 1 preporučuje se peroralna antikoagulantna terapija ili acetylsalicilna kiselina, pri čemu se daje prednost antikoagulantnoj terapiji. Kod bolesnika s CHA₂DS₂VASc score = 0 preporučuje se terapija acetylsalicilnom kiselinom ili izostavljanje antitrombotske terapije, pri čemu se prednost daje izostavljanju terapije.

Antikoagulantna terapija podrazumijeva primjenu antagonista vitamina K (varfarin) s titracijom doze lijeka prema nalazu INR s ciljnom vrijednošću u rasponu 2,0-3,0. Antitrombotična terapija općenito podrazumijeva davanje acetylsalicilne kiseline u dozi od 75 do 325 mg. Treba napomenuti da usporedba antikoagulantne terapije i antitrombotične terapije daje jasnu prednost antikoagulantnoj terapiji u učinkovitom smanjenju rizika od tromboembolije. Dualna antitrombotična terapija (acetylsalicilna kiselina + klopidoogrel) nudi veću zaštitu od monoterapije acetylsalicilnom kiselinom, ali uz cijenu povećane incidencije krvarenja, koja je slična onoj kod antikoagulantne terapije (36, 37). Drugim riječima, dualna antitrombotična terapija nije dobra zamjena za antikoagulantnu terapiju kod pacijenata s rizikom od krvarenja.

Krvarenje je glavni problem antitrombotske terapije. Rizik od intrakranijalnog krvarenja načelno nije veći kod antagonista vitamina K u usporedbi s acetylsalicilnom kiselinom, i to posebno kod starijih osoba. Za procjenu rizika postoji također scoring alat s akronimom HAS-BLED. Score razlikuje 7 točaka: H (hipertenzija) = 1 bod; A (abnormal, patološka bubrezna ili jetrena funkcija, po jedan bod) = 1 ili 2 boda; S (stroke, moždani udar) = 1 bod; B (bleeding, krvarenje) = 1 bod; L (labilan INR) = 1 bod; E (elderly, osoba starija od 65 godina) = 1 bod; D (droga ili alkohol, po jedan bod) = 1 ili 2 boda. Maksimalno mogući zbroj bodova iznosi 9. Kod bolesnika s HAS-BLED score ≥ 3 preporučuje se reevaluacija potrebe za antitrombotskom terapijom, odnosno poseban oprez kod primjene.

Dabigatran je novi peroralni izravni inhibitor trombina koji nudi mogućnost peroralne antikoagulantne terapije bez potrebe za kontrolom INR. Studija RE-LY (38) pokazala je da je dabigatran u dozi od 2x110 mg na dan postigao učinak antagonista vitamina K u prevenciji tromboembolije s manjom incidencijom krvarenja, dok je u dozi od 2x150 mg na dan učinak bio bolji od učinka antagonista vitamina K, s usporedivom učestalošću krvarenja. Nove Europske smjernice anticipiraju moguće odobrenje dabigatrana za prevenciju tromboembolije kod FA, u kojem bi slučaju bila

preporučena doza od 2x110 mg kod povećanog rizika od krvarenja, odnosno 2x150 mg za ostale bolesnike. Lijek je u Hrvatskoj trenutačno odobren samo za prevenciju tromboembolije nakon ortopedskih operacija.

Nefarmalokoško liječenje fibrilacije atrijske

DC-kardioverzija

Kardioverzija izravnom strujom (DC, *direct current*) izuzetno je učinkovit način za uspostavu sinusnog ritma, značajno učinkovitiji od farmakološke konverzije. Prethodna farmakološka priprema (facilitacija) može povećati učinak DC-kardioverzije i trajanje sinusnog ritma. Postoje bolesnici s vrlo simptomatičnom, a istodobno rijetkom paroksizmalnom FA, kod kojih je DC-kardioverzija (do nekoliko puta na godinu) bolji način liječenja od trajne medikamentne terapije.

Elektrostimulacija

Implantacija trajnog elektrostimulatora dolazi u obzir u sklopu strategije kontrole frekvencije i kontrole ritma. Tipičan bolesnik u kojeg se postavlja trajni jednodimenzionalni (VVIR) elektrostimulator u sklopu kontrole frekvencije nalazi se u permanentnoj fibrilaciji atrijske kod koje nije moguće postići dobru kontrolu frekvencije (nativna ili lijekovima uzrokovana značajna bradikardija). Takvih je bolesnika u studiji AFFIRM bilo 7,3%. U bolesnika s reduciranom LVEF i dokazima asinkronije treba razmotriti postavljanje resinkronizacijskog sustava (CRT-P, CRT-D). Kod kontrole ritma (recidivirajuća paroksizmalna ili perzistentna FA) ponajprije se implantira dvodimenzionalni elektrostimulator (DDDR) s ciljem forsiranja atrijske stimulacije. Postoje posebni elektrostimulatori s razvijenim algoritmima prevencije FA. Kateterska ablacija AV-čvora nužno se kombinira s elektrostimulacijom (v. dolje).

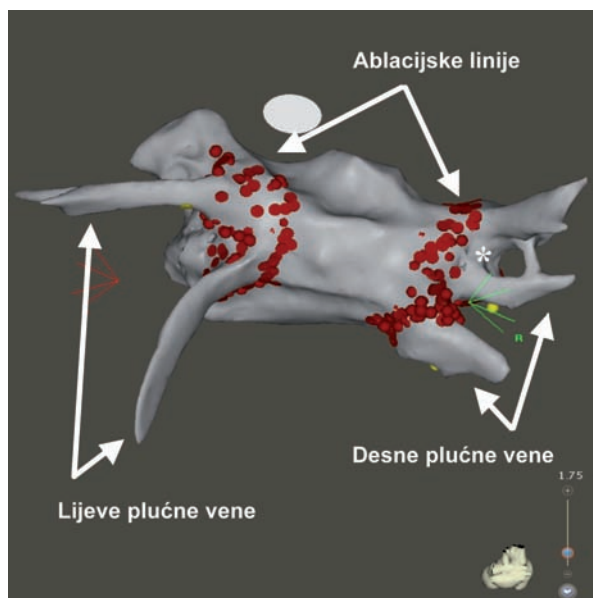
Kateterska ablacija

Kateterska ablacija AV-čvora postiže totalni AV-blok s nužnom implantacijom elektrostimulatora. Radi se o palijativnom i ireverzibilnom postupku u bolesnika kod kojih drugim načinom nije bilo moguće postići kontrolu frekvencije. Kod odabranih bolesnika očekivani je rezultat značajno poboljšanje simptoma, bez sigurnog značajnog utjecaja na prognozu (smrtnost).

Kateterska ablacija fibrilacije atrijske odnosi se na ablacijske postupke uglavnom u lijevom atriju s ciljem kontrole ritma. Najbolji rezultati (kontrola ritma tijekom najmanje godine dana i do 90%) mogu se očekivati kod mlađih bolesnika (< 65 godina), bez uznapredovale strukturne bole-

sti srca (uključujući hipertenziju), ne bitno dilatiranim LA, kraćom anamnezom recidivirajuće paroksizmalne značajno simptomatične fibrilacije atrijske. Kod dobrih kandidata postupak se odnosi u prvom redu na *izolaciju ušća plućnih vena*, čime se djeluje na dominirajući patofiziološki mehanizam *okidača* koji su ovdje anatomski locirani (slika 3). Kod bolesnika s duljom anamnezom, permanentnom ili perzistentnom FA, velikim LA, uznapredovalom strukturnom bolešću srca i starije životne dobi patofiziološki dominantnu ulogu ima promjena *supstrata* (bolest 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%).

S obzirom na to da se radi o složenom postupku s rijetkim, ali potencijalno teškim komplikacijama, bolesnik treba biti dovoljno simptomatičan i imati anamnezu ozbiljnog pokušaja medikamentne kontrole FA (minimalno jedan lijek) prije odluke o kateterskoj ablaciji. Važnu ulogu u uspjehu ima i iskustvo operatera. Dobre rezultate koji se navode u studijama s usporedbom medikamentne terapije i kateterske ablacije FA tipično su postigli vrlo iskusni elektrofiziolozi s velikim brojem zahvata. Takvi rezultati trenutačno nisu nužno primjenjivi na svakodnevnu situaciju ni u jednoj zemlji.



Slika 3. Rekonstrukcija lijevog atrija i ablacijskih linija u tehnici trodimenzionalne navigacije (CARTO 3, Biosense Webster Inc, Diamond Bar, California, SAD). Pogled na lijevi atrij straga, sivom bojom prikazana je rekonstruirana trodimenzionalna struktura lijevog atrija te 4 plućne vene (* = kod prikazanog bolesnika gornja desna plućna vena ima vrlo širok ostijum). Crvene točke prikazuju mjesta ablacije; one konfluiranjem tvore liniju izolacije ušća plućnih vena. (Izvor slike – vlastita dokumentacija)

Literatura

1. FUSTER V, RYDÉN LE, CANNOM DS i sur. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e149-246.
2. HERING HE. Analyse des Pulsus irregularis perpetuus. *Prag Med Wschr* 1903;28:377-81.
3. HERING HE. Das Elektrokardiogramm des Irregularis perpetuus. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin* 1908;94:205-8.
4. 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.
5. FEINBERG WM, BLACKSHEAR JL, LAUPACIS A i sur. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
6. BENJAMIN EJ, WOLF PA, D'AGOSTINO RB i sur. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
7. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY i sur. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360-420.
8. KOPECKY SL, GERSH BJ, McGOON MD i sur. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
9. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
10. Van GELDER IC, HAGENS VE, BOSKER HA i sur. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
11. ROY D, TALAJIC M, NATTEL S i sur. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
12. HOHNLOSER SH, CRIJNS HJ, Van EICKELS M i sur. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
13. HOHNLOSER SH, KUCK KH, LILIENTHAL J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
14. CARLSSON J, MIKETIC S, WINDELER J, CUNEO A, HAUN S, MICUS S, WALTER S, TEBBE U, and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-96.
15. SCHNEIDER MP, HUA TA, BOHM M i sur. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299-307.
16. HEALEY JS, BARANCHUK A, CRYSTAL E i sur. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1832-39.
17. JIBRINI MB, MOLNAR J, ARORA RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the rennin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15:36-43.
18. ANAND K, MOOSS AN, HEE TT i sur. Meta-analysis: inhibition of rennin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152: 217-22.
19. MADRID AH, BUENO MG, REBOLLO JM i sur. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-36.
20. UENG KC, TSAI TP, YU WC i sur. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090-98.
21. DISERTORI M, LATINI R, BARLERA S i sur. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-17.
22. OGAWA S, YAMASHITA T, YAMAZAKI T i sur. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73:242-8.
23. SAVELIEVA I, KOURLIOUROS A, CAMM J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381:1-13.
24. SARAVANAN P, BRIDGEWATER B, WEST AL i sur. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;3:46-53.
25. HEIDARSDOTTIR R, ARNAR DO, SKULADOTTIR GV i sur. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010;12:356-63.
26. LAFUENTE-LAFUENTE C, MOULY S, LONGAS-TEJERO MA i sur. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005049.
27. ZIMETBAUM P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356:935-41.
28. VASSALLO P, TROHMAN RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298(11):1312-22.
29. Le HEUZEY J, De FERRARI GM, RADZIK D i sur. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
30. SINGH BN, CONNOLLY SJ, CRIJNS HJ i sur. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
31. CAMM AJ, CAPUCCI A, HOHNLOSER S i sur. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;in press.
32. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.

33. HYLEK EM, GO AS, CHANG Y i sur. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
34. GAGE BF, WATERMAN AD, SHANNON W i sur. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
35. LIP GY, NIEUWLAAT R, PISTERS R i sur. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
36. 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.
37. CONNOLLY SJ, POGUE J, HART RG i sur. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78.
38. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Robert Bernat, dr. med.

Magdalena - Specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju

49217 Krapinske Toplice, Ljudevita Gaja 2

e-mail: robert.bernat@magdalena.hr

Primljeno / Received

13. 10. 2010.

October 13, 2010

Prihvaćeno / Accepted

20. 10. 2010.

October 20, 2010