

# Farmakoterapija i adherencija u bolesnika s fibrilacijom atrijske

---

Perković, Goran

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:310812>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Goran Perković

**FARMAKOTERAPIJA I ADHERENCIJA U BOLESNIKA S  
FIBRILACIJOM ATRIIJA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je 9. travnja 2019. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky
2. doc. dr. sc. Aleksandar Knežević
3. doc. dr. sc. Maja Ortner-Hadžiabdić

Rad ima 114 listova.

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad izrađen je pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky. Opservacijsko istraživanje vezano na temu adherencije u bolesnika s fibrilacijom atriya provedeno je u ZU Ljekarne Perković, na uzorku pacijenata iz Ljekarničke jedinice I.

Posebno bih se zahvalio mentoru izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na uloženom vremenu i trudu. Također se zahvaljujem roditeljima, rodbini, prijateljima i kolegama na velikoj podršci prilikom izrade ovog specijalističkog rada kao i polaska specijalističkog studija općenito.

## **SAŽETAK**

### **CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog preglednog rada je prikazati patofiziološku pozadinu fibrilacije atrijske, naglasiti opasnosti neodgovarajućeg liječenja te prikazati farmakološke mogućnosti liječenja, vodeći se aktualnim smjernicama. Ovaj rad prikazat će aktualne smjernice farmakološkog liječenja fibrilacije atrijske i pridružene zdravstvene rizike takvog liječenja.

Osim toga, cilj ovog rada jest prikazati i rezultate istraživanja u kojem je mjerena adhezija na propisanu farmakoterapiju za liječenje FA na određenom uzorku ispitanika. Ovako bi se mogao pronaći potencijalni problem u čije bi se rješavanje mogli uključiti ljekarnici te na taj način potencijalno doprinjeti kvaliteti zdravstvene skrbi.

### **MATERIJAL**

U svrhu prikaza optimalnih farmakoterapijskih modaliteta pretražena je literatura u bibliografskim bazama prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pregledane su i proučene na analitički i kritički način kliničke smjernice, pregledni članci, meta-analize, originalni znanstveni radovi, stručni radovi relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Pritom su izdvojeni i u radu sažeto prikazani najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike.

U svrhu prikupljanja podataka za ispitivanje adhezije na propisanu farmakoterapiju FA korišten je upitnik s Morisky ljestvicom od 8 pitanja (MMAS-8). Upitnik su popunjavali ispitanici prilikom dolaska u ljekarničku jedinicu I, ZU Ljekarne Perković.

U ispitivanje nisu uključeni bolesnici kojima je dijagnosticirana fibrilacija atrijske unutar zadnjih 6 mjeseci, bolesnici kod kojih je došlo do ozbiljne promjene zdravstvenog stanja, trenutno hospitalizirani bolesnici, maloljetne osobe, bolesnici s demencijom u anamnezi i oni koji nisu sposobni za samostalno odlučivanje i/ili život.

U istraživanju je sudjelovalo 39 ispitanika.

## **REZULTATI**

Pregled predmetne literature navodi tri glavna cilja terapije FA koja su u radu detaljno raspravljena: kontrolu simptoma FA, smanjenje rizika od tromboembolijskih događaja (prvenstveno moždanog udara) i prevenciju kardiomiopatije izazvane aritmijom.

U farmakoterapiji FA se izrazito često koriste lijekovi s uskom terapijskom širinom poput oralnih antikoagulansa i digoksina radi čega je optimizacija farmakoterapije u ovih bolesnika naročito izazovna.

Od 39 ispitanika, visoku adherenciju (8 bodova) je po MMAS-8 ljestvici imalo 19 ispitanika (48.7%). Djelomična adherencija (6 do <8 bodova) se pokazala kod 12 ispitanika (30.8 %) dok se niska adherencija (0 do <6 bodova) pokazala kod 8 ispitanika (20.5 %).

## **ZAKLJUČAK**

U ovom radu prikazan je određeni broj terapijskih modaliteta kao i problematika koja prati suvremenu farmakoterapiju FA što može biti od velike koristi za zdravstvene djelatnike (poput ljekarnika) koji sudjeluju u provođenju adekvatne farmakoterapije FA. Osim toga zabilježen je i veliki stupanj neadherencije u ispitanika s FA što predstavlja potencijalno mjesto djelovanja ljekarnika u svrhu unapređenja ljekarničke skrbi kao i kvalitete zdravstvenog sustava.

## **SUMMARY**

### **OBJECTIVES**

The objective of this review is to show the pathophysiological background of atrial fibrillation, to highlight the hazards of inadequate treatment and to show the pharmacological possibilities of treatment, according to current guidelines. This review will show current guidelines for pharmacological treatment of atrial fibrillation and associated health risks of such therapy.

In addition, the objective of this paper is to present the results of the study in which the adherence to the prescribed pharmacotherapy for the treatment of AF was measured on a given sample of subjects. This way, a potential problem could be found in which pharmacists could be involved, thus potentially contributing to the quality of health care.

### **MATERIAL**

For the purpose of presenting optimal pharmacotherapeutic modalities, literature was searched in bibliographic databases according to the research topic, research subject, authors and journal. An analytical and critical review of clinical guidelines, review articles, meta-analysis, original scientific papers, and expert papers relevant to the issue of this review have been reviewed and analyzed. In addition, the most important results, discussions and conclusions are summarized in this review. Based on the studied articles, discussions of the studied problems were presented.

For the purpose of collecting data for adherence study of prescribed AF pharmacotherapy, a questionnaire with a Morisky 8 question scale (MMAS-8) was used. The questionnaire was filled by the subjects when they came to the pharmacy unit I of ZU Ljekarne Perković.

The study did not include patients diagnosed with atrial fibrillation within the last 6 months, patients with serious health status changes, currently hospitalized patients, underage patients, patients with history of dementia and those who are incapable of independent decision-making and/or living.

39 subjects participated in the study.

## **RESULTS**

The review of the subject literature cites three main goals of AF therapy, which are discussed in detail: control of AF symptoms, reduction of thromboembolic events (primarily ischemic stroke) and prevention of arrhythmia-induced cardiomyopathy.

AF pharmacotherapy very often requires administration of medicines with narrow therapeutic index such as oral anticoagulants and digoxin for which pharmacotherapeutical optimization in these patients can be particularly challenging.

Out of 39 subjects, high adherence (8 points) was found in 19 subjects (48.7%) by the MMAS-8 scale. Medium adherence (6 to <8 points) was found in 12 subjects (30.8%) while low adherence (0 to <6 points) was found in 8 subjects (20.5%).

## **CONCLUSION**

This review presents a number of therapeutic modalities as well as issues that accompany the current AF pharmacotherapy which can be of great benefit to healthcare professionals (such as pharmacists) involved in AF pharmacotherapy optimisation. In addition, there was a high degree of nonadherence in the subjects with AF, which represents a potential target for the pharmacists to improve pharmaceutical care as well as the quality of the health system.



## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD</b>	<b>1</b>
1.1. <u>Fibrilacija atrijska: definicija, dijagnoza, simptomatologija, patofiziologija i epidemiologija</u>	1
1.1.1. Definicija fibrilacije atrijske	1
1.1.2. Dijagnoza i simptomi FA	2
1.1.3. Simptomatologija FA	3
1.1.4. Patofiziologija fibrilacije atrijske	5
1.1.4.1. Patofiziologija poremećaja ritma	5
1.1.4.2. Patofiziologija nastanka embolusa kod FA	7
1.1.4.3. Patofiziologija nastanka kardiomiopatije kao posljedice FA	8
1.1.5. Epidemiologija fibrilacije atrijske	8
1.1.5.1. Prevalencija i incidencija FA	8
1.1.5.2. Subklinički oblik FA	9
1.1.5.3. Povezanost drugih kroničnih bolesti i fibrilacije atrijske	10
<b>2. CILJ</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE</b>	<b>13</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b>	<b>14</b>
4.1. <u>Farmakološka kontrola simptoma kod bolesnika s fibrilacijom atrijskom</u>	14
4.1.1. Usporedba strategija kontrole ritma i frekvencije	14
4.1.2. Odabir strategije kontrole simptoma	19
4.1.3. Specifičnosti farmakološke terapije kontrole simptoma putem kontrole ventrikularne frekvencije	22
4.1.3.1. Osnovne elektrofiziološke odrednice izbora farmakološke terapije kontrole frekvencije	23
4.1.3.2. Ciljevi ventrikularne frekvencije	23
4.1.3.3. Smjernice za akutnu i dugoročnu farmakološku terapiju kontrole ventrikularne frekvencije	24
4.1.3.3.1. Akutna kontrola ventrikularne frekvencije	24
4.1.3.3.2. Dugoročna (kronična) kontrola ventrikularne frekvencije	26
4.1.4. Specifičnosti farmakološke terapije kontrole simptoma putem kontrole srčanog ritma	34
4.1.4.1. Osnovne elektrofiziološke karakteristike i podjela antiaritmika	35
4.1.4.2. Akutna obnova sinusnog ritma (konverzija u sinusni ritam)	37
4.1.4.2.1. Uspostavljanje adekvatne kontrole ventrikularne frekvencije prije konverzije u SR	37

4.1.4.2.2.	Provođenje periproceduralne antikoagulacije prilikom konverzije u SR	38
4.1.4.2.3.	Lijekovi za provođenje farmakološke konverzije u SR	39
4.1.4.2.4.	"Pill in the pocket" pristup u konverziji FA u SR	44
4.1.4.2.5.	Premedikacija kod električne konverzije u SR	47
4.1.4.3.	Dugoročno (kronično) održavanje sinusnog ritma (terapija dugoročne kontrole ritma)	47
4.1.4.3.1.	Lijekovi za terapiju kroničnog održavanja sinusnog ritma	48
4.1.4.3.2.	Odabir antiaritmika u indikaciji dugoročne kontrole ritma ovisno o komorbiditetima bolesnika	54
4.1.4.3.3.	Uloga ostalih lijekova koji se ne koriste službeno ( <i>engl. off label</i> ) u terapiji kontrole ritma kod bolesnika s FA	56
4.2.	<u>Farmakološko smanjenje rizika od tromboembolijskih događaja</u>	57
4.2.1.	Klasifikacija rizika od ishemijskog moždanog udara	58
4.2.2.	Klasifikacija rizika od krvarenja u bolesnika s FA i indikacijom za kroničnu antikoagulantnu terapiju	60
4.2.3.	Odluka o početku terapije oralnim antikoagulansima u bolesnika s FA	62
4.2.4.	Oralni antikoagulansi u indikaciji prevencije tromboembolijskih događaja u bolesnika sa FA	64
4.2.4.1.	Antagonisti vitamina K (kumarini)	64
4.2.4.1.1.	Klinička učinkovitost VKA u liječenju fibrilacije atrijske	64
4.2.4.1.2.	Praćenje terapije s VKA u liječenju fibrilacije atrijske	65
4.2.4.1.3.	Započinjanje liječenja s varfarinom	68
4.2.4.1.4.	Doza održavanja varfarina i učestalost praćenja PV/INR vrijednosti	70
4.2.4.1.5.	Promjenjivi faktori pri lošoj vrijednosti TTR-a	71
4.2.4.1.6.	Klinički značajne interakcije lijekova s varfarinom	72
4.2.4.2.	Novi oralni antikoagulansi (NOAK) u indikaciji tromboembolijske profilakse u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske	73
4.2.4.2.1.	Klinička učinkovitost NOAK-a u liječenju nevalvularne fibrilacije atrijske	73
4.2.4.2.2.	Karakteristike lijekova iz skupine NOAK-a koji su indicirani u liječenju NVFA	73
4.2.4.3.	Antiagregacijski lijekovi u prevenciji tromboembolijskih događaja kao posljedice FA	82
4.2.5.	Prevencija tromboembolijskih događaja u bolesnika s FA i kroničnom bubrežnom bolesti	85
4.3.	<u>Prevencija i liječenje kardiomiopatije izazvane aritmijom</u>	87

4.4. <u>Mjerenje adherencije u skupine ispitanika s FA</u>	88
4.4.1. Ispitanici	88
4.4.2. Rezultati	89
4.4.3. Rasprava o rezultatima istraživanja	90
5. <b>ZAKLJUČAK</b>	91
6. <b>LITERATURA</b>	92
7. <b>POPIS SKRAĆENICA</b>	111
8. <b>PRILOZI</b>	113
9. <b>ŽIVOTOPIS</b>	114

## 1. UVOD

Fibrilacija atriya (FA) je najčešće viđena postojana (engl. sustained) srčana aritmija u kliničkoj praksi. Bolesnici koji boluju od FA imaju povećan mortalitet, rizik od zatajivanja srca, hospitalizacije i tromboembolijskih događaja (najčešće moždanog udara). FA je globalni problem s rastućom tendencijom. Prema epidemiološkoj analizi iz 2010. od fibrilacije atriya u svijetu je bolovalo oko 33.5 milijuna ljudi (1). Incidencija FA raste s dobi te za osobu stariju od 80 godina iznosi oko 10% (2).

S obzirom na značajan utjecaj ove bolesti na zdravstveno stanje bolesnika kao i na sam zdravstveni sustav, cilj ovog rada je dati pregled raspoloživih farmakoloških strategija kako bi se ova bolest uspješno kontrolirala, budući da potpuno izlječenje u velikoj većini slučajeva nije moguće. Postoji značajan broj terapijskih problema kod farmakološkog liječenja FA koji su istaknuti i raspravljeni u ovom radu. Primjerice, lijekovi uske terapijske širine koji se koriste za kontrolu simptoma i sprječavanje mogućih posljedica, zatijevaju pažljivu procjenu koristi i rizika njihove primjene. Ovim radom želi se prikazati optimalan farmakološki terapijski pristup liječenju FA stavljajući u prvi plan bolesnika, ali i uzimajući u obzir opterećenje zdravstvenog sustava.

### 1.1. Fibrilacija atriya: definicija, dijagnoza, simptomatologija, patofiziologija i epidemiologija

#### 1.1.1. Definicija fibrilacije atriya

Fibrilacija atriya (FA) je supraventrikularna srčana aritmija koju karakterizira ubrzani, nepravilno nepravilni srčani ritam. Za vrijeme trajanja FA ne postoji pravilna ili organizirana aktivnost atriya. Frekvencija ventrikula kod osoba koje boluju od FA, kao posljedica širenja signala iz atriya preko atrioventrikularnog (AV) čvora, se obično kreće od 90–170 otkucaja u minuti (često doseže od 140 do 160 otkucaja u minuti). Kod mlađih bolesnika frekvencija je općenito viša i kreće se u rasponu 160 – 200 otkucaja/min (2, 3).

Ovisno o kliničkoj slici, trajanju epizode FA i spontanom prestanku epizode FA, razlikujemo pet tipova FA (4):

1. **Prva dijagnosticirana FA** – FA koja nije dijagnosticirana ranije, neovisno o trajanju aritmije ili prisutnosti te težini simptoma FA;
1. **Paroksizmalna FA** – samoprekidajuća, u većini slučajeva unutar 48 sati. Neki paroksizmi FA mogu trajati i do 7 dana. Epizode FA koje se nespontano (farmakološkom ili nefarmakološkom) intervencijom konvertiraju u sinusni ritam bi također trebalo smatrati paroksizmalnim. Distribucija paroksizama FA nije nasumična već dolazi u nakupinama (*eng. clusters*) (6);

2. **Perzistentna FA** – FA koja traje duže od 7 dana, uključujući epizode koje su prekinute farmakološkom ili električnom konverzijom u sinusni ritam nakon 7 dana ili više;
2. **Dugotrajna perzistentna FA** – Kontinuirana FA koja traje dulje 1 godinu ili dulje u trenutku kada je odlučeno da je odabrana strategija kontrole srčanog ritma;
3. **Permanentna FA** - FA kod koje je dogovorom između liječnika i bolesnika prihvaćeno da se kontrola srčanog ritma neće provoditi. Ukoliko se ipak odluči da će se kontrola srčanog ritma provoditi, tada se FA treba reklasificirati kao dugotrajna perzistentna FA.

Razlikovanje paroksizmalne i perzistentne FA često nije moguće bez pristupa dugotrajnom nadzoru putem elektrokardiograma (EKG). Stoga je ova klasifikacija često sama po sebi nedovoljna kako bi se predložile specifične terapije za svaki tip FA. Ako su kod pojedinog bolesnika prisutne paroksizmalne kao i permanentne epizode FA, klasifikacija FA se provodi prema dominantnijem obrazcu (4).

FA je u mnogo slučajeva progresivna bolest koja napreduje od kratkih, rjeđih epizoda do dužih i češćih napadaja. Dakle, s vremenom velik dio bolesnika razvije postojanije oblike FA (4).

U malog dijela bolesnika FA će ostati paroksizmalna tijekom nekoliko desetljeća (2-3% pacijenata) (5). FA može također regredirati od perzistentne do paroksizmalne u određenih bolesnika (4).

Također, potrebno je napomenuti da klinički utvrđeni tipovi FA ne koreliraju dobro s tipovima koji su određeni dugotrajnim EKG nadzorom (npr. holter EKG-a). Unatoč ovoj kao i nekim drugim nepravilnostima, ova klasifikacija je široko prihvaćena te predstavlja osnovu za neke od preporuka terapije za FA (4).

### 1.1.2. Dijagnoza i simptomi FA

Za dijagnozu fibrilacije atrijske potrebna je dokumentirana detekcija nepravilnosti putem EKG-a (4). EKG u bolesnika s FA ima sljedeće karakteristike (7):

- RR intervali ne slijede ponavljajući obrazac radi čega se FA klasificira kao nepravilno nepravilni srčani ritam (slika 1).
- Iako se električna aktivnost koja sugerira postojanje P valova (koja bi upućivala na pravilnu kontrakciju atrijske) može vidjeti u nekim kanalima, jasni P valovi zapravo ne postoje zbog postojanja nepravilne kontrakcije atrijske. Čak i kada se mogu nazrijeti P-P intervali na EKG-u, ti intervali nisu pravilni i često su kraći od 200 ms što odgovara frekvenciji kontrakcije atrijske od preko 300 kontrakcija u minuti (f valovi) (Slika 1).



**Slika 1. Elektrokardiogram bolesnika (kanal VI) s fibrilacijom atrijske. Vide se karakteristični varijabilni f valovi (engl. f waves) koji se pojavljuju frekvencijom od oko 250-350/min. Također je jasna i nepravilnost RR intervala koja upućuje na nepravilni odgovor ventrikula na električni signal**

**iz atrijske fibrilacije (FA).** Priredeno prema referenci (3).

Kod bolesnika s FA je dakle moguće vidjeti i tzv. fibrilacijske (f valove) koji su varijabilnih amplituda, morfologije i intervala, ali izrazito visoke frekvencije (350-600 kontrakcija/min). Mogu biti veći i oštrije (češće kod kratkotrajnije FA s hipertrofijom miokarda lijevog atrija) ili manji i finiji (češće kod dugotrajnije FA s fibrotičkim promjenama na atriju miokarda), a f valovi ponekad nisu uopće vidljivi (obično dugotrajna FA) (3).

Po smjernicama Europskog kardiološkog društva (*European Cardiological Society, ESC*) potrebno je detektirati epizodu FA na EKG-u u trajanju od najmanje 30 sekundi kako bi se postavila dijagnoza fibrilacije atrija (4).

Kod bolesnika s otkrivenom FA putem EKG-a dodatno se provjerava funkcija štitnjače (prvenstveno putem biokemijskih nalaza) i obavlja ultrazvuk srca (UZ) (2). Hipertireoza je jedan od uzroka potencijalno prolazne (reverzibilne) FA, a UZ srca omogućava kliničaru da detektira strukturne promjene srca koje mogu biti povezane s nastankom FA (npr. povećan lijevi atrij, abnormalnosti u pokretljivosti lijeve stijenke srca kao znak prijašnje ili sadašnje ishemije miokarda, poremećaji srčanih zalistaka, kardiomiopatija). Pomoću UZ srca se također mogu identificirati i dodatni faktori rizika za moždani udar kao posljedice FA (npr. staza krvi unutar atrija, ugrušak unutar lijevog atrija, kompleksni aortni plak). Trombi unutar lijevog atrija se s najvećom vjerojatnošću mogu pronaći u aurikuli atrija (*engl. atrial appendage*) putem transezofagealnog UZ srca. Takvi nalazi su između ostalog bitni i kod izbora farmakološke terapije FA (2).

### **1.1.3. Simptomatologija FA**

Bolesnici s FA mogu imati simptomatske kao i asimptomatske epizode ove aritmije. Bolesnici koji imaju simptomatsku FA često imaju i asimptomatske epizode FA. Kod bolesnika s paroksizmalnom FA većina epizoda je čak asimptomatska gdje neke traju i duže od 48 sati (9). Simptomi FA imaju široki raspon. Najčešće se bolesnici žale na nepravilne palpitacije, često zajedno s nedostatkom daha, dispnejom kod napora i/ili osjećajem kao da će izgubiti svijest. Drugi simptomi uključuju spektar općih simptoma poput umora i osjećaja slabosti. Težina simptoma često ovisi o kardiološkom statusu bolesnika, njegovoj starosti te frekvenciji i pravilnosti (tj. nepravilnosti) ventrikularnih kontrakcija. Kod pacijenata koji još uz FA imaju i zatajivanje srca (ZS) može doći do pogoršanja simptoma ZS zbog nepostojanja pravilne kontrakcije atrija kao i zbog visoke frekvencije srca. U pacijenata s koronarnom bolešću srca, visoka srčana frekvencija može precipitirati anginu pectoris što se klinički može manifestirati kao akutni koronarni sindrom (AKS). Ishemija miokarda usred povećanih energetske potrebe miokarda (*engl. demand ischemia*) se može odraziti na EKG-u bolesnika kao i prisustvo kardioloških biomarkera koji upućuju na takvo stanje (10).

Bolesnici koji boluju od FA radi spomenutih simptoma imaju znatno lošiju kvalitetu života u odnosu na zdrave osobe. Prisutnost psihosocijalnog stresa u njihovom životu je dokazano izražena, a potvrda

toga je bolja kvaliteta života nakon farmakoloških kao i nefarmakoloških intervencija (4).

Za procjenu težine simptoma u pojedinog bolesnika ESC preporučuje (razred preporuke I, razred dokaza C – tablice 2. i 3.) uporabu EHRA (*European Heart Rhythm Association*) ljestvice (Tablica 1.) (4).

**Tablica 1. Modificirana EHRA ljestvica simptoma kod FA.** Priređeno prema smjernicama ESC-a (4).

<b>Modificirani EHRA score</b>	<b>Simptomi</b>	<b>Utjecaj na aktivnost</b>
<b>1</b>	Bez simptoma	FA ne uzrokuje bilo kakve simptome
<b>2a</b>	Blagi simptomi	FA ne utječe na svakodnevnu aktivnost
<b>2b</b>	Umjereni simptomi	FA ne utječe na svakodnevnu aktivnost, ali pacijentu smetaju simptomi
<b>3</b>	Teški simptomi	FA utječe na svakodnevnu aktivnost
<b>4</b>	Simptomi onesposobljenja	Normalna, svakodnevna aktivnost je prekinuta

**EHRA** = *European Heart Rhythm Association*, **FA** = fibrilacija atrijska. EHRA stupnjevi **2a** i **2b** se razlikuju ovisno o tome da li FA utječe na funkcioniranje bolesnika. Simptomi FA su najčešće umor i dispneja pri naporu, ili rijeđe palpitacija i bol u prsištu

Nažalost, potpuno asimptomatska FA je česta, a kao krajnji ishod ponekad može doći do moždanog udara i/ili smrti. Stoga je detekcija putem EKG-a izrazito važna, a mogućnost detekcije FA na taj način se povećava s duljinom snimanja EKG-om (4).

Zanimljivi su i podaci iz studije s kontinuiranim praćenjem FA (kontinuirano snimanje EKG-a) gdje je pokazano da je i do 40 % bolesnika s FA imalo simptome FA u odsutnosti same FA u trenutku mjerenja (9).

Također, kod osoba s FA teško je izmjeriti arterijski krvni tlak (AKT) na klasičan način. Problem predstavlja nepredvidiva promjena srčanog ritma i minutnog volumena krvi. Često je potrebno izmjeriti AKT više puta te odrediti srednju vrijednost tlaka kako bi se dobio pouzdaniji rezultat mjerenja (10).

**Tablica 2. Razredi preporuka Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*).** Priređeno prema smjernicama ESC-a (4).

<b>RAZRED PREPORUKE</b>	<b>DEFINICIJA</b>
<b>I</b>	Postoje znanstveni dokazi i/ili opća suglasnost da navedeno liječenje ili postupak pomaže, da je korisno, učinkovito.
<b>II</b>	Postoje proturječni dokazi i/ili razlika u stručnom mišljenju o korisnosti/učinkovitosti navedenog liječenja ili postupka.
<b>Ila</b>	<i>Većina dokaza/mišljenja ide u prilog korisnosti/učinkovitosti.</i>
<b>Iib</b>	<i>Korisnost/učinkovitost je slabije podržana dokazima/mišljenjima.</i>

<b>III</b>	Postoje znanstveni dokazi ili opća suglasnost da navedeno liječenje ili postupak nije korisno/učinkovito, a u nekim slučajevima može biti i štetno.
------------	---

**Tablica 3. Razine dokaza Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*)**  
Priređeno prema smjernicama ESC-a (4).

RAZINA DOKAZA	DEFINICIJA
<b>A</b>	Podaci su dobiveni iz brojnih randomiziranih kliničkih ispitivanja ili metaanaliza.
<b>B</b>	Podaci su dobiveni iz jednoga randomiziranoga kliničkog ispitivanja ili većih nerandomiziranih studija.
<b>C</b>	Usuglašeno mišljenje stručnjaka i/ili podaci dobiveni iz malih studija, retrospektivnih studija, registara.

#### 1.1.4. Patofiziologija fibrilacije atriya

##### 1.1.4.1. Patofiziologija poremećaja ritma

Kao što je već spomenuto, kod bolesnika s FA ne postoji organizirana aktivnost atriya. Brojni mikro ulazni strujni krugovi unutar atriya stvaraju višestruke valove električnih impulsa koji su često kompetitivni ili se međusobno poništavaju. Kao rezultat toga ne postoji sinkronizirana aktivacija tkiva atriya i ne postoje jasno izraženi P valovi na EKG-u. S obzirom da ovi višestruki valovi stvaraju brze i lokalizirane impulse, sinus atrijski (SA) čvor je suprimiran ili ne dolazi do izražaja kao dominantni izvor depolarizacije tkiva srca jer ne može izazvati pravilnu depolarizaciju atriya (3).

Dok je frekvencija atriya vrlo visoka i ovisi o elektrofiziološkim svojstvima mikokarda atriya, ventrikularna frekvencija ovisi primarno o svojstvima atrioventrikularnog (AV) čvora i His-Purkinje sustava. Nepravilnost ventrikularnog odgovora kod FA je rezultat nepravilne i brze frekvencije atriya i stupnja „bombardiranja“ AV čvora impulsima iz atriya. Određeni broj impulsa koji dolaze iz atriya prolaze AV čvor i izazivaju kontrakciju ventrikula, dok drugi zbog malog vremenskog razmaka između impulsa, odnosno refrakternosti AV čvora, ne dolaze do ventrikula. Veiliki broj impulsa koji dolaze do AV čvora se međusobno „natječu“ i ometaju međusobni ulazak u, kao i kretanje kroz sami AV čvor što ostavlja tkivo čvora u varijabilno refrakternom stanju. Rezultat navedenoga je nepravilno provođenje impulsa kroz AV čvor do miokarda ventrikula putem His–Purkinje sustava (3).

Najveća moguća brzina provođenja AV čvora kod mlađih bolesnika je oko 160-200 impulsa, odnosno kontrakcija miokarda ventrikula u minuti. Ventrikularna frekvencija od preko 200/min može nastati ako dođe do skraćivanja refrakternog perioda AV čvora kao u slučaju simpatičke stimulacije ili povećanja koncentracije cirkulirajućih kateholamina te postojanja prisutnosti dodatnog, abnormalnog električnog puta provođenja impulsa u srcu, kao kod primjerice Wolff-Parkinson-White (WPW) sindroma. Smanjenje ventrikularne frekvencije kod bolesnika s FA se događa kada dođe do produžetka refrakternog perioda AV čvora, kao što se događa kod starenja. Drugi uzroci sporijeg



ventrikularnog odgovora kod FA uključuju intrinzičku bolest AV čvora u kombinaciji sa simpatičkom blokadom, direktna depresija AV čvora s određenim lijekovima (npr. beta blokatorima (BB), nedihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala (NDBKK) ili putem pojačanog tonusa vagusa (3).

Kao što je spomenuto, kada u bolesnika s FA postoji ujedno i pre-ekscitacijski sindrom (tj. anterogradno provođenje srčanih impulsa putem abnormalnog električnog puta) poput WPW sindroma, ventrikularna frekvencija često može narasti i do 280-300 otkucaja/min. Ovo se događa jer put električnog impulsa od atriya do ventrikula osim što prolazi AV čvor ujedno i zaobilazi AV čvor putem abnormalnog električnog puta. Ako je refraktorni period ovog abnormalnog puta jako kratak, brzina provođenja impulsa može biti jako velika. Tkivo abnormalnog električnog puta nema iste elektrofiziološke karakteristike kao AV čvor i ne ispoljava svojstvo postrepolarizacijske refraktornosti te provodi brzo električni impuls, s obzirom da isti nije ovisan o struji  $Ca^{2+}$  iona nego o struji  $Na^{+}$  iona, slično miokardu atriya i ventrikula (3). Prisutnost WPW sindroma u pacijenata s FA je bitno i sa strane farmakološke terapije FA. Primjerice, kod takvih bolesnika ne bi trebalo koristiti blokatore AV čvora (npr. BB, NDBKK, digoksin) budući da bi mogli ubrzati frekvenciju provođenja električnog impulsa putem abnormalnog električnog puta i na taj način dovesti do ventrikularne fibrilacije (VF), što nerijetko završava fatalno (2).

U podlozi gore navedenih procesa događaju se razne biokemijske i histološke promjene. Aktivacija fibroblasta, povećano odlaganje vezivnog tkiva i fibroza dovode do sporog ali progresivnog strukturnog remodeliranja unutar atriya (11). Aktivacija navedenih procesa je potaknuta prije svega vanjskim stresorima poput strukturne bolesti srca, hipertenzije, potencijalno dijabetesa te same FA. Osim navedenih patoloških procesa, kod bolesnika s FA i komorbiditetima koji povećavaju mogućnost nastanka FA mogu se također pronaći i sljedeći histološki nalazi: infiltracija atriya masnim tkivom, upalni infiltrati, hipertrofija miocita, nekroza i amiloidoza (12).

Navedeno strukturno remodeliranje dovodi do patološke elektrofiziološke disocijacije među mišićnim vlaknima te heterogenosti u lokalnoj provodljivosti atriya. To pospješuje ponovni prolaz električnog impulsa (engl. re-entry) i perpetuaciju aritmije (13). Proces strukturnog remodeliranja nastupa prije nastanka FA u velikom broju bolesnika (16). S obzirom da su neka od navedenih strukturnih remodeliranja ireverzibilna, vrlo je važan rani početak liječenja (3).

Elektrofiziološki, FA dovodi do skraćivanja refraktornog perioda atriya i ciklusa FA tijekom prvih par dana trajanja aritmije, uglavnom zbog smanjene aktivnosti struje  $Ca^{2+}$  prema unutrašnjosti stanice (engl. inward  $Ca^{2+}$  current) i povećane ispravljачke struje kalija (engl.  $K^{+}$  rectifier currents) (14-15).

Strukturna bolest srca, s druge strane, obično produžuje atrijski refraktorni period što govori u prilog heterogenoj prirodi mehanizama koji dovode do FA u različitim bolesnika (17).

Hiperfosforilacija određenih proteina koji stupaju u interakciju s  $Ca^{2+}$  ionima može doprinjeti pojačanom otpuštanju  $Ca^{2+}$  iona iz unutarstaničnih zaliha i aktivnost tipa okidača (engl. triggered

activity) što dovodi do ektopije i održavanja FA (18). Nestabilnost strujanja  $Ca^{2+}$  iona potencijalno objašnjava kako promijenjen tonus autonomnog živčanog sustava može dovesti do nastanka FA (19).

Postoje dva predložena osnovna modela nastanka FA (4):

1. *Fokalna inicijacija i održavanje FA* – prvobitno opažanje Haissaguerre i sur. je bilo da fokalni izvor u plućnim venama može biti okidač FA te da ablacija ovog izvora može suprimirati rekurentnu FA (20). Ovaj mehanizam fokalne aktivnosti bi mogao biti povezan s aktivnosti tipa okidača (*engl. triggered activity*) i lokaliziranog ponovnog prolaska signala (*engl. localized reentry*) (21, 22). Kod bolesnika s paroksizimalnom FA postoje dokazi i o hijerarhijskoj organiziranosti FA s brzom aktivacijom pojedinih područja srca dok se ista organizacija ne primjećuje toliko kod bolesnika s perzistentnom FA (23).
2. *Hipoteza višestrukih malih valova i rotora kao izvora FA* – Predloženo je (Moe i Abildskov) da se FA može perpetuirati kontinuiranim provođenjem nekoliko međusobno neovisnih malih valova (*engl. wavelet*) koji se šire kroz miokard atrija na naizgled kaotičan način (24). Prema ovoj hipotezi, dok god broj valova ne padne ispod kritične razine, ti isti valovi će biti u mogućnosti učiniti aritmiju postojanom. Ovu hipotezu podržava puno eksperimentalnih i kliničkih opažanja (25).

Fibrilacija atrija, naročito u mlađih bolesnika ima izraženu nasljednu komponentu koja je neovisna o drugim prisutnim kardiovaskularim komorbiditetima (26). Poneki mlađi bolesnik s FA boluje od kardiomiopatije ili „kanalopatije“ koja je posredovana patološkom mutacijom. Ove monogenske bolesti također nose i rizik od iznenadne smrti (*engl. sudden death*). Broj pacijenata s FA koji imaju česte genske varijacije koje nose predispoziciju za FA se penje i do 30%, iako je taj apsolutni doprinos za razvoj FA relativno malen. Za najmanje 14 od čestih genskih varijacija, često polimorfizma jednog nukleotida (*engl. single nucleotide polymorphisms- SNP*), se pretpostavlja da povećavaju rizik od nastanka FA u određenim populacijama (27). Ove varijacije bi u budućnosti mogle biti korisne za odabir strategije kontrole ritma ili kontrole frekvencije, no njihovo se rutinsko određivanje trenutno ne preporučuje (4, 28).

#### **1.1.4.2. Patofiziologija nastanka embolusa kod FA**

Jedan od osnovnih zdravstvenih problema koji prate FA je nastanje tromba unutar samog atrija te posljedična embolija drugih organa. Funkcionalne i strukturne promjene miokarda atrija te staza krvi, naročito u aurikuli lijevog atrija, stvaraju protrombotsko okruženje. Osim toga, čak i kratke epizode FA dovode do oštećenja miokarda i ekspresije protrombotskih faktora na endotelu atrija. Također dolazi do aktivacije trombocita i proupalnih stanica što dodatno doprinosi općem protrombotskom stanju. Aktivacija koagulacijskog sustava unutar atrija i sistemske cirkulacije mogu barem djelomično objasniti zašto kratke epizode FA predstavljaju dugoročni rizik od ishemijskog moždanog udara (4).

### **1.1.4.3. Patofiziologija nastanka kardiomiopatije kao posljedice FA**

Kronična tahikardija može izazvati značajne strukturne promjene na srcu, uključujući dilataciju lijevog ventrikula i morfološke promjene na razini stanice. No, točan mehanizam kojim tahikardija dovodi do ovih promjena ostaje nepoznat (29). Međutim, postoje opsežne studije na životinjskim modelima kod kojih brza ventrikularna frekvencija dovodi do promjena koje su zapažene i kod ljudi, a koje uključuju značajno smanjenje ejekeijske frakcije lijevog ventrikula (engl. left ventricular ejection fraction – LVEF), povišene tlakove punjenja, smanjen minutni volumen i povećan sistemski vaskularni otpor (30). Sve navedene promjene su uglavnom reverzibilne s prestankom tahikardije iako se u nekim slučajevima LVEF ne vrati na početnu vrijednost u potpunosti (31).

Morfološke promjene i promjene biokemijskih parametara koje dovode do kardiomiopatije izazvane aritmijom također dovode do elektrofizioloških abnormalnosti. Na psećjem modelu kronična tahikardija se pokazala povezanom s ventrikularnim aritmijama (polimorfna ventrikularna tahikardija i iznenadna srčana smrt) koja je bila rezultat produžetka vremena repolarizacije.

Klinička slika bolesnika koja se razvija kao posljedica ove kardiomiopatije je zapravo slična onoj u ostalih bolesnika sa zatajivanjem srca i smanjenom ejekeijskom frakcijom. Postoji jasna povezanost zatajivanja srca i fibrilacije atriya i često nije moguće odrediti koji je od ta dva entiteta primaran, a koji sekundaran. Bez obzira, procjenjuje se da 25-50 % bolesnika s FA i disfunkcijom lijevog ventrikula ima prisutnu i kardiomiopatiju kao posljedicu aritmije (32).

### **1.1.5. Epidemiologija fibrilacije atriya**

Fibrilacija atriya je aritmija koja je praćena povećanim rizikom od mortaliteta, razvoja zatajivanja srca, hospitalizacije i tromboembolijskih događaja (TED) (33).

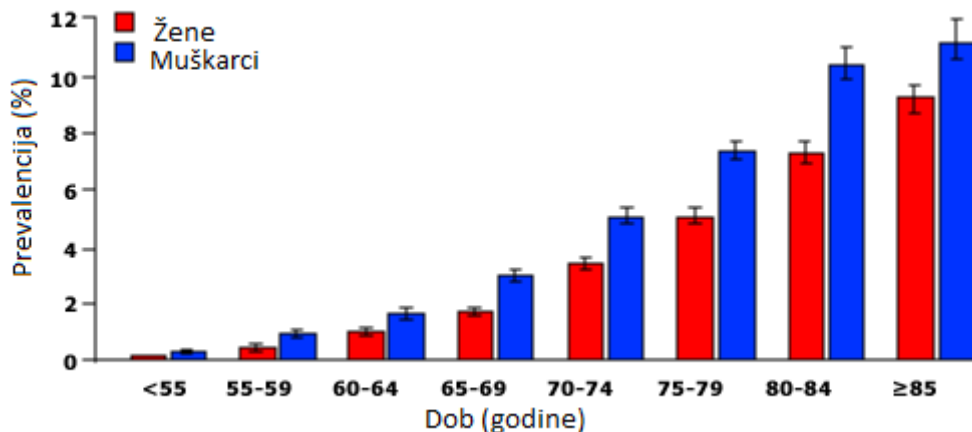
Kao što je već navedeno, FA je globalni problem za koji postoje dokazi o povećanju prevalencije i incidencije širom svijeta. Prema jednom sustavnom pregledu, broj oboljelih osoba 2010. je bio 33.5 milijuna (34). Većina epidemioloških podataka dolazi iz Sjeverne Amerike i Europe.

#### **1.1.5.1. Prevalencija i incidencija FA**

Prevalencija FA ovisi karakteristikama populacije, točnije od dobi, spolu, rasi, geografskom području i vremenskom razdoblju. Većina studija koje istraživale utjecaj navedenih parametara na incidenciju FA su se temeljile na kratkotrajnom snimanju EKG-a pri posjetima ispitanika liječniku, a ne na dugotrajnijom snimanju (npr. holter EKG-a). Zbog nedostatka takvih podataka, pretpostavlja se da je prevalencija paroksizmalne FA, koju se daleko lakše detektira dugotrajnim snimanjem EKG-a, daleko veća. Ovo su detaljniji podaci o nekim od navedenih čimbenika prevalencije FA:

1. Životna dob – FA je rijetka u djece i kada se pojavljuje, gotovo uvijek dolazi sa strukturnom bolesti srca. Mladi odrasli ljudi su također pod malim rizikom od nastanka FA (35). Prevalencija FA se povećava sa životnom dobi. Ovaj odnos dobi i prevalencije FA je pokazan u

ATRIA studiji, presječnoj studiji temeljenoj na podacima prikupljenim na 1.9 milijuna ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (slika 2.) (36). Podaci govore da se ovisno o životnoj dobi incidencija i prevalencija FA kreće od 0.1 % kod ispitanika mlađih od 55 godina do preko 9 % u ispitanika od starijih od 85 godina. U STROKESTOP studiji, provedenoj u Švedskoj, incidencija FA kod ispitanika 75-76 godina se kretala oko 12% (37). Slični podaci su dobiveni i u prospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj na europskoj populaciji (38).



**Slika 2.** U presječnoj studiji ATRIA prevalencija FA povećava se sa životnom dobi u rasponu od 0.1 % kod ispitanika <55 godina do preko 9% u ispitanika ≥85 godina. Kod svih dobnih skupina prevalencija FA je viša u muškaraca nego u žena. Na ordinati je prikazana prevalencija FA u postocima, a na apscisi dob u godinama. Crveni stupci se odnose na prevalenciju FA kod žena, a plavi na prevalenciju kod muškaraca unutar određene dobne skupine. Prilagođeno prema referenci (36).

2. Spol – Prevalencija FA je u spomenutoj ATRIA studiji bila viša u muškaraca nego u žena (u prosjeku 1.1% vs. 0.8 %) (36). U spomenutoj europskoj studiji taj je odnos bio 6% vs. 5.1 % (38).
3. Vremenski period ili točka u kojoj se prati prevalencija – Prevalencija FA u populaciji se povećava iz godine u godinu. Podaci prikupljeni u raznim studijama od 1994. – 2005. to potvrđuju (34, 36, 39, 40).

Incidencija FA se, slično prevalenciji, povećava sa životnom dobi (42, 43). U longitudinalnoj studiji provedenoj na 3983 muška novaka zrakoplovstva, gdje su ispitanici praćeni kroz 44 godine, incidencija FA je bila 7.5% (43). Analiza iz studije Framingham Heart Study je pokazala da je rizik od FA u dobi od 44 do 95 godina 26 % za muškarce i 23 % za žene (44). U obje spomenute studije, incidencija FA je rasla sa životnom dobi.

#### 1.1.5.2. Subklinički oblik FA

Subklinički oblik FA se odnosi na asimptomatske bolesnike bez postavljene dijagnoze FA, tj. jasne simptomatologije, a otkriju se najčešće praćenjem EKG-a. Prevalencija FA osim o populaciji koja se

ispituje, ovisi i o osjetljivosti te specifičnosti metoda probira. Tako se, ovisno o tehnici EKG praćenja, incidencija subkliničke FA u studijama kreće od 3 do 35%. Riječ je o starijim populacijama (preko 65 godina), a osim o dobi postotak detektirane subkliničke FA ovisio je o duljini praćenja EKG-a ispitanika, s većom detekcijom subkliničke FA kod duljeg praćenja EKG-a (41).

### 1.1.5.3. Povezanost drugih kroničnih bolesti i fibrilacije atrijske

Hipertenzivna bolest srca i koronarna bolest srca (KBS) su najčešće kronične bolesti u podlozi fibrilacije atrijske u razvijenim zemljama. Reumatska bolest srca, koja je danas rijetka u razvijenim zemljama, je povezana s puno većom incidencijom FA. Paroksizmalna FA je povezana s istim poremećajima kao i permanentna FA (41). Ovo su detaljniji podaci o nekim od bolesti i stanja povezanih sa FA:

1. *Hipertenzivna bolest srca* – Iako hipertenzivna bolest srca uzrokuje malo povećanje apsolutnog rizika od razvoja FA (povišenje relativnog rizika iznosi 42 %), velika učestalost hipertenzije i hipertenzivne bolesti srca u općoj populaciji čini ih najčešćim bolestima u podlozi FA (43).
2. *Koronarna bolest srca (KBS)*– FA nije uglavnom povezana s KBS, osim ako nije komplicirana akutnim infarktom miokarda (AIM) ili zatajivanjem srca (ZS). FA se javlja tranzitorno kod 6-10% bolesnika s AIM, vjerojatno zbog ishemijske atrijske ili „rastezanja“ atrijske kao posljedica ZS (45). Ovi pacijenti imaju lošiju prognozu kao rezultat prvenstveno komorbiditeta poput starije životne dobi i ZS.
3. *Bolest srčanih zalistaka* – Gotovo bilo koja valvularna lezija koja dovodi do značajne stenozе ili regurgitacije je povezana s razvojem FA. Primjerice, kod prolapsa mitralnog zalistaka (i pridruženog 3. ili 4. gradusa mitralne regurgitacije) učestalost razvoja FA iznosi oko 5% godišnje (46). Iako je reumatska bolest srca rijetka u razvijenim zemljama, povezana je s visokom prevalencijom FA (46, 47). U jednoj studiji prevalencija FA u bolesnika s reumatskom bolešću srca se kretala od 16% pa do 70%, ovisno o tipu bolesti zalistaka (47).
4. *Zatajivanje srca* - FA i zatajivanje srca se često pojavljuju zajedno i jedno drugom mogu biti predispozicija (48). Među pacijentima sa ZS prevalencija FA je varijabilna, što dijelom ovisi i o težini ZS (41).
5. *Dijabetes* – kao što se vidjelo u *Framingham Heart Study*, prisutnost šećerne bolesti povećava rizik razvoja FA (OR 1.1 za muškarce i 1.5 za žene) (49). Predloženi mehanizmi uključuju povećanu masu lijevog ventrikula i arterijsku krutost (50).
6. *Kronična bolest bubrega (KBB)* – kronična bubrežna bolest povećava rizik od nastanka FA (41). U bolesnika s KBB fibrilacija atrijske je prisutna u 15-20% slučajeva (51). Upravo se zato u smjernicama, primjerice ESC-a, preporučuje (razred preporuke I, razina dokaza A) da se svakoj osobi oboljeloj od FA obavezno izvrši procjena bubrežne funkcije, što je uostalom bitno i za pravilno doziranje lijekova u tih bolesnika (4).

Postoji još niz bolesti i stanja povezanih s FA poput hipertrofične kardiomiopatije, kongenitalne srčane bolesti, venske tromboembolijske bolesti, kardiopulmonalne bolesti, pretilosti i metaboličkog sindroma (41).

Gore navedeni primjeri su povezani s nastankom trajne FA (ireverzibilne). Ali, postoje neke bolesti i stanja koja su potencijalno reverzibilni okidači nastanka FA. Izlječenjem ili stavljanjem pod kontrolu okidača može se ukloniti FA u određenom broju slučajeva. Iako se ranije uvijek pretpostavljalo da se rizik od ponovne incidencije FA znatno smanjuje nakon što se okidač FA ukloni, postoje dokazi da je u tim slučajevima rizik od rekurencije FA znatno viši nego što se ranije mislilo (41). U 15-godišnjem istraživanju Lubitza i suradnika (*Framingham Risk Study*) rizik od ponovne incidencije FA nakon nestanka okidača FA iznosio je 62%. Rezultati iz te studije pokazuju da je u većine bolesnika sa reverzibilnim okidačima za FA ipak došlo do rekurencije FA unutar 15 godina (52). Ovo su neki od tih okidača:

1. Kirurški zahvat – FA može nastati kao posljedica raznih vrsta kirurških zahvata, a rizik je najveći kod kardioloških operacija poput transplantacije srca (41);
2. Hipertiroidizam – osobe s hipertiroidizmom imaju povećani rizik od nastanka FA (53). U jednoj presječnoj studiji 8.3% bolesnika s hipertiroidizmom je imalo fibrilaciju atriya ili undulaciju atriya čija se incidencija povećavala s dobi bolesnika. Muškarci su imali veću mogućnost od nastanka FA u odnosu na žene (12.1 vs. 7.6 %) (54). Mehanizam koji se veže uz nastanak FA u tom slučaju je vjerojatno povećana aktivacija beta adrenoreceptora te drugi manje poznati mehanizmi djelovanja neovisni o simpatikusu i parasimpatikusu (55). Rizik od FA je također povećan kod pacijenata sa subkliničkim hipertiroidizmom (definiranog kao niske koncentracije tireotropnog hormona (TSH) i normalne koncentracije T4 hormona u serumu) (56-58).
3. Alkohol (etanol) – fibrilacija atriya se javlja u oko 60 % osoba koje se teško opijaju (*engl. binge drinkers*), sa ili bez pridružene alkoholne kardiomiopatije (59). Većina slučajeva se događa vikendima ili blagdanima kada je unos alkohola povećan te je s toga taj fenomen nazvan „*the holiday heart syndrome*“. Ali, čak i male količine alkohola mogu biti okidač nastanka FA u nekih osoba (41).

Također treba napomenuti da i određeni lijekovi mogu uzrokovati ili doprinjeti nastanku FA (60). Među njima su teofilin, adenozin te digitalis, budući da povećani tonus vagusa može inducirati nastanak FA (61-63).

Od ostalih čimbenika koji mogu doprinjeti nastanku FA su: obiteljska anamneza, genski faktori, porođajna težina, upala, infekcije, pretjerana tjelesna aktivnost, niske razine magnezija u serumu, zagađenost zraka u okolišu itd (7, 41).

## 2. CILJ

Fibrilacija atriya najčešća je trajna aritmija u kliničkoj praksi čija se prevalencija povećava s godinama. Svrha liječenja fibrilacije atriya je uklanjanje simptoma i prevencija tromboembolijskih komplikacija te srčanog zatajenja koje nastaje kao posljedica dugotrajne nekontrolirane tahikardije. Stoga se u terapiji koriste lijekovi iz skupine antiaritmika koji se odabiru temeljem primarnog terapijskog cilja (kontrola frekvencije ili kontrola sinusnog ritma), a vrlo važnu ulogu u prevenciji moždanog udara imaju antikoagulansi. Temeljem kliničke prakse, smjernice za liječenje atrijske fibrilacije i posljedica se redovito revidiraju, a za postizanje željenih terapijskih ishoda potrebno je poznavati farmakološka svojstva lijekova. Lijekovi iz skupine antiaritmika posebno su farmakološki zanimljivi zbog kompleksnog djelovanja na srčani ritam i frekvenciju, te različitog farmakokinetičkog profila, dok se skupina antikoagulansa širi s novim lijekovima koji sve više u praksi zamjenjuju zlatni standard varfarin. Cilj ovog preglednog rada je prikazati patofiziološku pozadinu fibrilacije atriya, naglasiti opasnosti neodgovarajućeg liječenja te prikazati farmakološke mogućnosti liječenja, vodeći se aktualnim smjernicama. Ovaj rad prikazat će aktualne smjernice farmakološkog liječenja fibrilacije atriya i pridružene zdravstvene rizike takvog liječenja.

Također, obzirom na važnost adherencije u adekvatnoj farmakoterapiji, cilj ovog rada jest prikazati i rezultate istraživanja u kojem je mjerena adherencija na propisanu farmakoterapiju za liječenje FA na određenom uzorku ispitanika s FA. Na taj način bi se moglo pronaći potencijalni problem u čije bi se rješavanje mogli uključiti ljekarnici te na taj način potencijalno doprinjeti kvaliteti zdravstvene skrbi.

### 3. MATERIJAL I METODE

Pretražena je literatura u bibliografskim bazama prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pregledane su i proučene na analitički i kritički način kliničke smjernice, pregledni članci, meta-analize, originalni znanstveni radovi, stručni radovi relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Pritom su izdvojeni i u radu sažeto prikazani najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike.

Predmetna literatura navodi tri glavna cilja terapije FA koja su u nastavku detaljno raspravljena (64):

1. Kontrola simptoma FA;
2. Smanjenje rizika od tromboembolijskih događaja, prvenstveno moždanog udara;
3. Prevencija kardiomiopatije izazvane aritmijom.

U svrhu prikupljanja podataka za ispitivne adherencije na propisanu farmakoterapiju FA korišten je upitnik s Morisky ljestvicom od 8 pitanja (MMAS-8) (Prilog I). Upitnik su popunjavali ispitanici prilikom dolaska u ljekarničku jedinicu I, ZU Ljekarne Perković.

Postoji više načina na koji se može mjeriti adherencija, a upitnici koje bolesnik sam ispunjava su jedan od jednostavnijih načina. Prednost ovakve metode jest lakoća primjene, mali ekonomski trošak, mogućnost izbora te uvid u stavove i vjerovanja bolesnika oko farmakoterapije. Nedostaci ovakvih upitnika su nemogućnost bolesnika da razumije pitanja i nevoljkost bolesnika da otkrije informacije. Postoji više ovakvih upitnika poput spomenute Moriskyjeve ljestvice za mjerenje adherencije (*Morisky Medication Adherence Scale* MMAS-4, MMAS-8), *Brief Medication Questionnaire* (BMQ) upitnika, *Self-efficacy for Appropriate Medication Use* (SEAMS) upitnika, *The Hill-Bone Compliance Scale*, *The Medication Adherence Rating Scale* (MARS) i *Adherence to Refills and Medications Scale* (ARMS) (245).

U svakodnevnoj praksi kao i kliničkim studijama se najčešće koristi Morisky MMAS-8 ljestvica. S druge strane, prvotna se Morisky ljestvica sa četiri pitanja (MMAS-4) danas puno rjeđe koristi.

Pitanja u MMAS-8 ljestvici su formulirana na način da se sazna više o ponašanju i sklonostima samog bolesnika, tj. da se otkrije konkretan uzrok neadherencije kako bi se mogli usredotočiti na njegovo rješavanje. Ljestvica se sastoji od osam pitanja s mogućim odgovorima DA/NE, a pitanja su formulirana tako da daju mogućnost nastavka razgovora na svako od pitanja. Na zadnje (osmo) pitanje se daje na izbor bolesniku da odgovori na jedno od ponuđenih odgovora. Najviše je moguće ostvariti 8 bodova, a najmanje 0. Rezultat 0 do <6 bodova označava nisku adherenciju bolesnika, rezultat od 6 do <8 bodova označava djelomičnu adherenciju, dok rezultat od 8 bodova označava visoku adherenciju bolesnika (Prilog I) (246).



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Farmakološka kontrola simptoma kod bolesnika s fibrilacijom atrijske

Kontrola simptoma kod bolesnika s FA provodi se s dvije osnovne strategije. To su:

- a) kontrola simptoma putem kontrole ventrikularne frekvencije (u daljnjem tekstu kontrola frekvencije) – podrazumijeva kontrolu ventrikularne frekvencije na način da se lijekovima koji blokiraju (tj. usporavaju) provođenje impulsa kroz AV čvor ili nefarmakološkim pristupom, smanji srčana frekvencija na vrijednosti propisane u stručnim smjernicama;
- b) kontrola simptoma putem kontrole srčanog ritma (u daljnjem tekstu kontrola ritma) – podrazumijeva konverziju u sinusni ritam i/ili dugoročno terapijsko održavanje sinusnog ritma pomoću antiaritmika ili nefarmakološkim pristupom.

Ove dvije strategije se mogu i kombinirati.

#### 4.1.1. Usporedba strategija kontrole ritma i frekvencije

Kontrola ritma i kontrola frekvencije su slične po glavnim konačnim ishodima za bolesnika s FA, bez obzira na znatno drugačiji farmakološki profil lijekova koji se koriste u njihovu liječenju (65).

Najmanje sedam randomiziranih kontroliranih studija je uspoređivalo ove dvije strategije kontrole simptoma te su zaključno pokazale da je učestalost mortaliteta i tromboembolija u obje strategije podjednaka (66-70). Jedna studija je doduše pokazala bolju kvalitetu života sa strategijom kontrole ritma (71). Među spomenutih 7 studija, dvije su najvažnije (i najveće) randomizirane kontrolirane studije, AFFIRM i RACE. Njihove karakteristike i rezultati su sljedeći:

1. **AFFIRM studija** (72) – randomizirana kontrolirana studija koja je uključivala oko 4000 bolesnika s rekurentnom FA. Ispitanici su raspodjeljeni u dvije skupine. Prva skupina bolesnika je bila liječena strategijom kontrole srčane frekvencije s digoksinom, beta blokatorima i/ili nedihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala te varfarinom za prevenciju tromboembolijskih događaja. Definicija adekvatne kontrole srčanog ritma je bila postizanje do 80 otkucaja srca u minuti pri mirovanju i do 110 otkucaja pri šestominutnom testu hodanja. Druga skupina je bila liječena strategijom kontrole srčanog ritma antiaritmikima, a dodatak varfarina je bio prepušten odluci liječnika istraživača. Pritom su svi ispitanici na početku studije dobivali varfarin do konverzije u sinusni ritam kada se, ovisno o odluci ispitivača, mogao prestati davati antikoagulans. Nakon 5 godina trajanja studije, 35% ispitanika u skupini liječenoj kontrolom frekvencije su bili u sinusnom ritmu, a 80% ih je imalo dobru kontrolu ventrikularne frekvencije. U skupini liječenih strategijom kontrole ritma, 63% bolesnika je bilo u sinusnom ritmu.

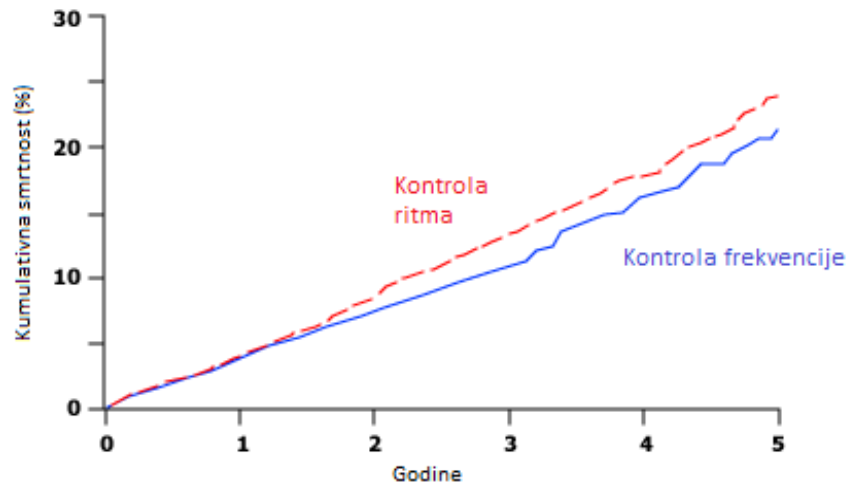
Najčešće korišteni antiaritmici su bili amiodaron i sotalol, a unutar 3.5 godina 63% ispitanika u toj skupini je barem u jednom trenutku koristilo amiodaron.

Među bolesnicima koji su bili u skupini kontrole ritma, 17% njih je prešlo na strategiju kontrole frekvencije nakon godinu dana od početka studije, a nakon 5 godina taj broj je narastao na 38 %. Razlog prelaska je uglavnom bila nemogućnost održavanja sinusnog ritma i netolerancija lijeka (nuspojave). Kod ispitanika kojima je prvotno primijenjena strategija kontrole frekvencije, učestalost prelaska na strategiju kontrole ritma je bila znatno niža (8% nakon 1 godine i 15% nakon 5 godina). Razlozi prelaska u drugu skupinu bili su primarno loša kontrola simptoma kod bolesnika s FA i zatajivanjem srca.

Nakon 3.5 godine od početka studije, između ostalog, dobiveni su i sljedeći rezultati:

- Iako nije bilo statistički značajno, postojao je trend smanjenja smrtnosti od svih uzroka u grupi liječenoj strategijom kontrole frekvencije (21.3 vs. 23.7%; HR 0.87, 95 % CI 0.75-1.01) (Slika 3.);
- Između dvije skupine nije bilo razlike u učestalosti srčane smrti, smrti od aritmija ili smrti uslijed ishemijskog moždanog udara;
- Ispitanici bez zatajivanja srca u anamnezi i oni stariji od 65 godina imali su značajno smanjenje smrtnosti s kontrolom frekvencije;
- Broj ispitanika koji su hospitalizirani za vrijeme praćenja bio je znatno niži u skupini kontrole frkevecije (73 vs. 80%)

Naknadno provedena analiza je pokazala da je spomenuti trend prema povećanoj smrtnosti uslijed kontrole ritma posljedica nuspojava antiaritmika (smrtnost zbog nekardiovaskularnog uzroka) (HR 1.49). Prisutnost sinusnog ritma je, s druge strane, bila povezana sa smanjenom smrtnosti (HR 0.53) (73). Jedno od tumačenja ovih podataka jest da bi održavanje sinusnog ritma bilo od veće koristi kada bi postojao sigurniji i učinkovitiji način održavanja SR-a od trenutno dostupnih antiaritmika (65).



	Broj smrtnih slučajeva		Broj, postotak			
Kontrola ritma	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Kontrola frekv.	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

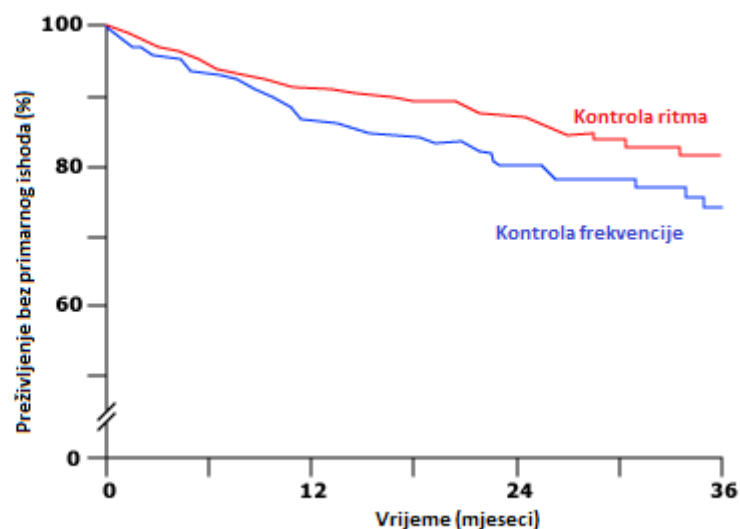
**Slika 3. Prikaz rezultata AFFIRM studije na 4060 bolesnika s potencijalno rekurentnom FA. Ispitanici su podijeljeni u skupine kontrole srčanog ritma i kontrole ventrikularne frekvencije. Primarni ishod praćenja studije je bila ukupna smrtnost. Postoji statistički trend prema smanjenoj smrtnosti u skupini kontrole frekvencije (21.3 vs. 23.7 % . HR 0.87, 95 % CI 0.75-1.01). Na ordinati je prikazana kumulativna smrtnost u postocima, a na apscisi vrijeme od početka studije, izraženo u godinama. Priređeno prema referenci (72).**

2. **RACE studija** (74) - randomizirana kontrolirana studija koja je uključivala 522 ispitanika s rekurentnom perzistentnom FA ili undulacijom atriya u trajanju do jedne godine. Kao i u AFFIRM studiji, bolesnici su bili podjeljeni u dvije skupine, kontrole frekvencije i kontrole ritma. Za kontrolu frekvencije korišteni su isti lijekovi kao i u AFFIRM studiji, a definicija uspješne kontrole frekvencije je bio broj otkucaja srca ispod 100/min te izostanak simptoma FA. Što se tiče antiaritmika korištenih u skupini kontrole ritma, ispitanicima je prvotno bio propisan sotalol. Ako je došlo do rekurencije FA unutar 6 mjeseci, sotalol je zamijenjen drugim antiritmikom. Ukoliko je ponovno došlo do rekurencije FA tada je bio propisan amiodaron kao antiaritmik. U ispitanika u kojih je došlo do kasne rekurencije FA (nakon 6 mjeseci), isti su liječeni ponovnom konverzijom u SR i nastavkom terapije s istim antiaritmikom. Primarni ishod praćen u ovoj studiji je bio kompozitni ishod koji je uključivao kardiovaskularnu smrtnost, hospitalizaciju zbog zatajivanja srca, tromboembolijski događaj, teško krvarenje, potrebu za implantacijom srčanog elektrostimulatora (*engl. pacemaker*) (u daljnjem tekstu elektrostimulator) i teške nuspojave antiaritmika.

Nakon 2.3 godine od početka studije, između ostalog, dobiveni su i sljedeći rezultati:

- Značajno manje ispitanika je bilo u SR iz skupine kontrole frekvencije (10 vs. 39 %);

- Postojao je značajan trend prema nižoj incidenciji primarnog ishoda u skupini kontrole frekvencije (17.2 vs. 22.6% kod skupine kontrole ritma, HR 0.73, 90 % CI 0.53-1.01) (Slika 4.);
- Nije bilo razlike u kardiovaskularnoj smrtnosti između skupina;
- Postojao je trend prema većoj incidenciji nefatalnih ishoda među ispitanicima iz skupine kontrole ritma, uključujući zatajivanje srca, tromboembolije, ugradnju elektrostimulatora i nuspojave antiaritmika.
- Slično rezultatima AFFIRM studije, nije bilo razlike u kvaliteti života između ispitivanih skupina. Razina kvalitete života je bila povezana s prisutnošću simptoma FA prije početka studije, a ovisna o vremenskom trajanju FA i prisutnosti sinusnog ritma na kraju studije, bez obrira na strategiju kontrole simptoma.



**Slika 4. Rezultati studije RACE provedene na 522 ispitanika s rekurentnom perzistentnom FA koji su nasumično podijeljeni u skupine kontrole ritma ili kontrole frekvencije. Primarni ishod koji se gledao u ovoj studiji je bio kompozitni ishod koji se sastojao od kardiovaskularne smrtnosti, hospitalizacije zbog zatajivanja srca, tromboembolijskog događaja, teškog krvarenjenja, potrebe za implantacijom srčanog elektrostimulatora i teških nuspojava antiaritmika. Postoji značajan trend prema nižoj incidenciji primarnog ishoda u skupini kontrole frekvencije (17.2 vs. 22.6 % kod skupine kontrole ritma, HR 0.73, 90 % CI 0.53-1.01). Na ordinati je zastupljen broj preživjelih ispitanika bez primarnog kompozitnog ishoda, u postocima. Na apscisi je zastupljeno vrijeme od početka studije u mjesecima. Priređeno prema referenci (74).**

Objekti ove studije (AFFIRM i RACE) imaju određena ograničenja. Za početak, ispitanici su bili prosječne dobi 68-70 godina (72, 74). Stoga, nije poznato bi li mlađi (i u prosjeku zdraviji) bolesnici imali više koristi od agresivnije strategije kontrole ritma (75, 76). Isto tako, polovina pacijenata u studiji AFFIRM, s detaljnom anamnezom, je imalo simptomatske epizode FA manje od jednom mjesečno (77). Od takvih pacijenata se ne bi očekivalo da imaju veliku korist od kontrole simptoma putem kontrole srčanog ritma te se takvi rezultati možda ne mogu direktno primijeniti na bolesnike sa

čestim epizodama simptomatske FA (65). Nadalje, u obje studije je postojala proizvoljna mogućnost da se ukine antikoagulantna terapija četiri tjedna nakon uspostavljanja sinusnog ritma (unutar skupine liječene strategijom kontrole ritma) što je vodilo do veće učestalosti moždanog udara u toj skupini. Pretpostavljeno je da bi kontinuirana antikoagulacijska terapija dovela do niže smrtnosti unutar skupine liječene strategijom kontrole ritma (78).

Kao što je već i spomenuto, kliničko održavanje sinusnog ritma putem strategije kontrole ritma ne smanjuje učestalost kliničke tromboembolije koja je zapravo i najteža neželjena posljedica FA. Dvije navažnije studije upravo to pokazuju. Učestalost tromboembolijskih događaja je u obje skupine ispitanika (kontrole frekvencije i kontrole ritma) bila podjednaka. Također, većina tih događaja (113 od 157 ishemijskih moždanih udara u AFFIRM studiji i 29 od 35 embolijskih događaja u RACE studiji) se dogodila nakon ukidanja varfarina ili kada je internacionalni normirajući omjer (engl. INR - *International Normalized Ratio*) (u daljnjem tekstu INR) bio ispod 2.0 (u subterapijskom rasponu) (72, 74). Ovi rezultati pokazuju da pacijenti s rizikom od tromboembolijskih događaja, a koji se liječe strategijom kontrole ritma, svejedno trebaju dugoročno primjenjivati antikoagulacijsku terapiju, čak i ako se čini da je strategija kontrole ritma uspješno provedena.

Postoje barem 3 potencijalna objašnjenja nemogućnosti kontrole ritma da se smanji tromboembolijski rizik:

1. Unatoč uspješnoj konverziji u sinusni ritam i terapiji antiaritmikima, učestalost rekurencije paroksizmalne ili perzistentne FA je bila 35–60% nakon godine dana što je utvrđeno intermitentnim praćenjem EKG-a i do 88% ukoliko se provodilo kontinuirano praćenje EKG-a (preko trajnih elektrostimulatora s mogućnosti detekcije FA i snimanja EKG-a) tijekom više od 18 mjeseci (79, 80). U AFFIRM studiji je, kao što je već smomenuto, bilo prelazaka s kontrole ritma na kontrolu frekvencije (38% nakon 5 godina) prvenstveno radi nemogućnosti održavanja sinusnog ritma i nepodnošljivosti antiaritmika (72). Dakle, čak do 90% epizoda, tj. rekurencija FA može biti asimptomatsko (vjerojatno zbog uporabe lijekova s negativnim kronotropnim učinkom) i asimptomatske epizode koje traju duže od 48 sati nisu rijetke te nastupaju u oko 17% bolesnika praćenih kontinuiranim EKG-om (10, 11). Za vrijeme trajanja ovih produženih epizoda FA, unutar lijevog atrija mogu se stvoriti trombi koji mogu uzrokovati kliničku tromboemboliju. Ali, čak i kratke epizode FA mogu povećati rizik od moždanog udara. Iz studije u kojoj su korišteni elektrostimulatori za detekciju aritmije u ispitanika bez FA u anamnezi, epizoda FA u trajanju od preko 5 minuta je povećala rizik od tromboembolijskih događaja 6 puta u usporedbi s ispitanicima sličnog izračunatog rizika (po CHADS<sub>2</sub> modelu) za TED i bez zabilježene epizode FA (81).

2. Bolesnici s nevalvularnom FA, koja nije nastala radi reverzibilne bolesti (npr. hipertiroidizma, kardiološke operacije), često imaju predisponirajuće faktore za tromboembolizam čak i kada su u SR-u (npr. kompleksni aortni plak i disfunkcija lijevog ventrikula) (65).
3. Postoji mogućnost ritmičke asinkronizacije lijevog atrija gdje tijelo lijevog atrija pokazuje gibanje u sinusnom ritmu, dok aurikula lijevog atrija pokazuje obrazac gibanja karakterističan za FA (82).

#### **4.1.2. Odabir strategije kontrole simptoma**

Podaci iz kliničkih studija sugeriraju da su obje strategije (kontrole ritma i kontrole frekvencije) prihvatljiv izbor, sa sličnom učestalošću smrtnosti i moždanog udara (68, 69, 83).

Što se tiče konkretnog odabira strategije, određene ekspertne skupine (UpToDate) preferiraju strategiju kontrole frekvencije u asimptomatskih bolesnika s FA, dok se strategija kontrole ritma preporučuje u bolesnika sa simptomatskom FA (pogotovo s pridruženim ZS) gdje se kontrolom frekvencije nisu uspjeli reducirati simptomi, no postoje i određene iznimke (65). Smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC) navode da je terapija kontrole ritma indicirana za poboljšanje simptoma u bolesnika s FA (razred preporuke I, razina dokaza B) (4).

Neovisno koja strategija kontrole simptoma odabere, potrebno je jednako procijeniti potrebu za tromboprolifaksom o čemu će biti riječi kasnije (65).

Postoji više razloga za potencijalno davanje prednosti terapiji kontrole frekvencije:

1. Rezultati studija AFFIRM i RACE pokazuju podjednake ishode (bolji trend je ipak pokazan kod kontrole frekvencije) (72, 74). Meta analiza 5 studija, u kojoj je 77% ispitanika bilo iz AFFIRM studije, pokazala je jak trend prema smanjenju smrtnosti od svih uzroka s kontrolom frekvencije (13.0 vs. 14.6% s kontrolom ritma, OR 0.87, 95 %, CI 0.74-1.02) (85). Udio pacijenata koji je doživio ishemijski moždani udar bio je podjednak između dvije skupine.
2. S obzirom da se strategija kontrole ritma provodi s antiaritmicima, ozbiljne nuspojave, pogotovo proaritmijski učinak, su povezane s njihovom uporabom (73, 86). Nefarmakološke intervencije su povezane također s ozbiljnim komplikacijama (65).
3. Stopa prelaska sa strategije kontrole ritma, kao početnog izbora liječenja, na kontrolu frekvencije je relativno visoka, što nije slučaj ako se liječenje provodi strategijom kontrole frekvencije (72, 74).
4. Rekurencija FA kod strategije kontrole ritma je značajna i iznosi 20 do 60% u prvih godinu dana nakon konverzije u SR (87). Već spomenuta studija u kojoj se koristilo kontinuirano praćenje EKG-a pokazuje da se rekurentne epizode FA pojavljuju u 90% bolesnika, od kojih su mnoge asimptomatske, a neke traju i duže od 48 sati (9). Rizik od rekurencije FA

je najveći u bolesnika koji još boluju od hipertenzije, povećanog lijevog atrija, FA koja traje duže od godinu dana, ili kod zatajivanja srca (88).

5. Bolesnici stariji od 80 godina koji čine otprilike 35% svih bolesnika s FA, bili su slabo zastupljeni u kliničkim studijama koje su se bavile usporedbom strategija kontrole simptoma (65). U te skupine bolesnika kontrola ritma se rjeđe odabire jer su takvi bolesnici osjetljiviji na proaritmijske učinke antiaritmika. Osim toga, u takvih bolesnika FA je često permanentna.

Iako se intuitivno čini da bi se bolesnik s FA osjećao bolje u sinusnom ritmu (odnosno imao manje simptoma s odabranom strategijom kontrole ritma) nego u FA (čak i s dobro provedenom strategijom kontrole frekvencije), to nije uvijek točno. Demonstracija učinka konverzije u SR, u smislu smanjenja simptoma FA i poboljšanja kvalitete života u takvih bolesnika, je otežana radi ograničene učinkovitosti farmakoloških (antiaritmici) i nefarmakoloških intervencija. Osim toga, tu je i već spomenuti proaritmijski učinak antiaritmika te potreba za dodatnim praćenjem takvih bolesnika radi nuspojava tih lijekova što potencijalno narušava kvalitetu života (65).

No s druge strane, bolesnici u kojih se SR uspješno održava imaju veći kapacitet za tjelesnu aktivnost i bolju kvalitetu života (89).

Usprkos većini stručnih preporuka koje daju prednost strategiji kontrole frekvencije radi spomenutih razloga, ipak postoje situacije kada bi strategija kontrola ritma bila potencijalno bolji izbor (75, 105):

#### ***a) Situacije u kojima bi se mogla preferirati akutna konverzija u sinusni ritam***

1. **Hemodinamička nestabilnost bolesnika** – u praksi se kod većine bolesnika barem pokuša sniziti ventrikularna frekvencija prije konverzije u sinusni ritam. Međutim, u slučaju hemodinamički nestabilnog bolesnika trebalo bi obaviti hitni postupak električne konverzije (*engl. DC cardioversion*) u SR. Ovo uključuje bolesnike s teškim zatajivanjem lijevog srca, trenutnom ishemijom miokarda ili hipotenzijom.
2. **Prva zabilježena epizoda FA** – Bolesnici s prvom zabilježenom epizodom su kandidati za konverziju u sinusni ritam. Određene ekspertne skupine (UpToDate) smatraju da bi u većine takvih bolesnika koji su imaju simptome FA, trebalo barem jednom pokušati izvršiti konverziju u SR. Razlog tome navode činjenicu da je učestalost uspješne konverzije u takvih bolesnika velika te da je rana faza prirodnog tijeka bolesti pogodna za održavanje SR kroz duži vremenski period.  
Ovo možda nije primjenjivo za bolesnike starije od 80 godina koji imaju višestruke komorbiditete, gdje rizik konverzije u SR i nuspojave antiaritmika u kroničnoj terapiji održavanja SR mogu nadmašiti korist konverzije u SR.  
Inače, mnogi će kliničari zaključiti da nema smisla raditi akutnu konverziju u sinusni ritam u osoba koje nemaju simptome FA ili imaju minimalnu težinu simptoma, naročito u onih

koje imaju višestruke komobiditete, starijih bolesnika ili onih s općenito lošom prognozom. U takvih bolesnika bi također rizici konverzije mogli prevladati moguću korist konverzije u SR.

Isto vrijedi za bolesnike u kojih je mala vjerojatnost održavanja sinusnog ritma nakon konverzije, primjerice u onih s FA dužom od godinu dana, u bolesnika sa značajno povećanim lijevim atrijem (dimenzija atrija >6.0 cm; volumen atrija >48 ml/m<sup>2</sup>) te u onih u kojih se potencijalni reverzibilni okodač epizode FA nije eliminirao (75, 105).

3. **Bolesnici u kojih se planira dugoročna (kronična) terapija kontrole ritma** – u takvih bolesnika se inicijalno restaurira SR kao dio strategije kontrole ritma. U bolesnika u kojih se nakon prijašnje konverzije u SR nije postigao odgovarajući odgovor na dugoročnu terapiju održavanja ritma, neki kliničari neće provoditi ponovni pokušaj konverzije u SR.
4. **Simptomatska perzistentna FA** –obnova SR biti će ponekad potrebna u bolesnika s perzistentnom FA ili čak u onih za koje se do tada smatralo da imaju permanentnu FA. Dobar primjer navedenog bi bio bolesnik s dugotrajno pristunom FA kojem je sada dijagnosticirano pogoršanje zatajivanja srca ili dilatativna kardiomiopatija. Često je zapravo jedini način da se otkrije jesu li simptomi rezultat FA, konverzija u SR i praćenje nestanka simptoma. No, treba imati na umu da je za potpuni povratak mehaničke funkcije atrija potrebno ponekad i nekoliko tjedana, što ovisi o trajanju FA prije konverzije u SR.
5. **Relativno rijetke simptomatske epizode** – bolesnici s relativno neučestalim simptomatskim epizodama, koje se ne konvertiraju spontano u SR, mogu biti kandidati za konverziju u SR.
6. **FA potencijalno reverzibilnog uzroka** – Bolesnici s akutnim precipitantom FA (npr. postoperativno stanje, perikarditis, pneumonija, plućna embolija) su potencijalni kandidati za konverziju u SR nakon uklanjanja (izlječenja) precipitanta.

#### ***b) Situacije kada bi se mogla preferirati dugoročna (kronična) strategija kontrole ritma***

1. **Neuspjeli pokušaj terapije strategijom kontrole frekvencije** – neuspjeh ove terapije se manifestira na dva načina. Prvi je ustrajnost simptoma FA (npr. palpitacije, presinkopa, angina pectoris) unatoč adekvatnom smanjenju ventrikularne frekvencije. Drugi je razlog nemogućnost smanjenja ventrikularne frekvencije na vrijednosti propisane u stručnim smjernicama (65). U ovih pacijenata također postoji mogućnost korištenja nefarmakoloških metoda sniženja ventrikularne frekvencije.
2. **Kod bolesnika mlađe životne dobi** - Mlađi bolesnici (mlađi od 65 godina) ili oni koji svakodnevno moraju obavljati aktivnosti koje zahtjevaju optimalnu kardiološku funkciju, općenito loše podnose FA. Prilikom propisivanja anitaritmika, bolesnika bi svakako trebalo obavijestiti o prednostima i rizicima ovakve terapije (65).



3. **Bolesnici u ranijoj fazi bolesti (FA)** – postoje dokazi da je lakše održavati SR u ranijoj fazi FA (90). Zato postoje preporuke da se bolesnicima za koje je odabrana strategija kontrole ritma, što ranije napravi konverzija u SR i liječi dalje tom strategijom (65). Neke ekspertne skupine (UpToDate) uzimaju u obzir konverziju u SR kod većine pacijenata (naročito mlađih) s prvom epizodom FA, tj. u kojih je aritmija nedavnog nastupa i procjenjeni rizik od rekurencije FA nizak na temelju sljedećih pokazatelja (65):
- Dimenzija lijevog atrija manja od 4.5 do 5 cm;
  - Reverzibilni poremećaj je vjerojatni uzročnik FA poput hipertiroidizma, perikarditisa, plućne embolije ili postoperativne FA;
  - Odsutnost hipertenzije;
  - Normalna funkcija lijevog ventrikula.

#### 4. **Preferencija bolesnika**

Treba napomenuti da u bolesnika s prvom epizodom FA neke ekspertne skupine (*American Academy of Family Practice, American College of Physicians*) ne preporučuju rutinsko propisivanje dugoročne terapije kontrole ritma nakon akutne konverzije FA u sinusni ritam (65, 75, 91).

Dvije osnovne strategije kontrole simptoma nisu međusobno isključive. Dobar primjer bi bile i hitne situacije kada se dugoročno provodi terapija kontrole frekvencije, no zbog hemodinamske nestabilnosti potrebno je bolesnika hitno konvertirati u SR. Drugi primjer su bolesnici koji se dugoročno liječe strategijom kontrole ritma, ali će se akutno primijeniti kontrola frekvencije kako bi se osigurao dovoljan period antikoagulacije prije konverzije u SR (92).

Također, kod bolesnika liječenih terapijom kontrole ritma često je potrebno provesti istovremeno i terapiju kontrole frekvencije ukoliko se pojave epizode FA kada je potrebno sniziti ventrikularnu frekvenciju i time spriječiti pojavu simptoma te kardiomiopatije uzrokovane aritmijom (65).

Zaključno, odabir strategije liječenja je individualan i prilagođen svakom bolesniku. U dosta slučajeva, korist pojedine strategije je moguće procijeniti samo nakon pokušaja liječenja istom. Bez obzira koja se vrsta terapije kontrole simptoma FA odabere, prilikom propisivanja, osim koristi, treba uzeti u obzir i moguće rizike, odnosno neželjene događaje (65).

##### 4.1.3. **Specifičnosti farmakološke terapije kontrole simptoma putem kontrole ventrikularne frekvencije**

Kod bolesnika s FA u kojih se odabere strategija kontrole frekvencije, u većini slučajeva se simptomi kontroliraju farmakološkom terapijom (4, 92).

#### 4.1.3.1. Osnovne elektrofiziološke odrednice izbora farmakološke terapije kontrole frekvencije

Tkivo AV čvora se sastoji od takozvanih vlakana „sporog odaziva“ (*engl. slow response fibers*). U većini tkiva miokarda, početna depolarizirajuća faza akcijskog potencijala (faza 0) je posredovana brzim natrijevim kanalima. Za razliku od toga, u vlaknima AV čvora, faza 0 je posredovana unutarnjom  $\text{Ca}^{2+}$  ionskom strujom, koja koristi kinetički spore kanale (92).

Relativno spora kinetika unutrašnje kalcijeve ionske struje ograničava brzinu provođenja impulsa kroz AV čvor i samim time ventrikularnu frekvenciju za vrijeme FA. Osim ovih intrinzičkih svojstava, AV čvor je bogato inerviran autonomnim živčanim sustavom. Simpatički dio autonomnog živčanog sustava ubrzava provođenje impulsa kroz AV čvor, dok ga parasimpatički dio usporava (92).

Ventrikularna frekvencija u FA se smanjuje primjenom beta blokatora (BB), nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala (NDBKK) i, u manjoj mjeri, digoksinom ili amiodaronom. Ovi lijekovi usporavaju provođenje impulsa kroz AV čvor na temelju sljedećih fizioloških mehanizama (92):

- blokadom kalcijevih kanala (nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala)
- smanjenjem povišenog tonusa simpatikusa (beta blokatori)
- pojačavanjem parasimpatičkog tonusa, tj. vagotoničnim djelovanjem (digoksin).

#### 4.1.3.2. Ciljevi ventrikularne frekvencije

Optimalna ciljna vrijednost ventrikularne frekvencije nije poznata (4, 93). Stručna udruženja predlažu da ciljne vrijednosti frekvencije budu slične onima kod bolesnika u sinusnom ritmu koji boluju od srčane bolesti. Te vrijednosti bi dakle trebale biti  $\leq 80$  otkucaja/min u mirovanju i  $\leq 110$  otkucaja tijekom umjerene tjelesne aktivnosti poput 6-minutnog testa šetnjom. (66, 92).

Studija RACE II provedena je na 614 tjelesno aktivnih ispitanika, s permanentnom FA s ciljem utvrđivanja ciljnih vrijednosti srčane frekvencije. U prvoj grupi je provedena terapija kontrole frekvencije s „popustljivim“ (*engl. lenient*) ciljnim vrijednostima ventrikularne frekvencije u mirovanju do 110 otkucaja/min. U drugoj grupi je provedena kontrola frekvencije sa „strogim“ (*engl. strict*) ciljnim vrijednostima ventrikularne frekvencije od  $< 80$  otkucaja/min u mirovanju i  $< 110$  prilikom umjerene tjelesne aktivnosti (94). Primarni ishod koji se gledao je bio kompozitni ishod sastavljen od smrti kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije radi ZS, moždanog udara, sistemske embolije, krvarenja i životno ugoržavajućih aritmija. Rezultati RACE II studije pokazali su da nije bilo statistički značajne razlike u primarnom kompozitnom ishodu i broju hospitalizacija između dvije skupine. Slični rezultati su dobiveni i analizom AFFIRM studije (95).

Sukladno tome, preporuke ESC-a su da se u bolesnika u kojeg je odabrana strategija kontrole frekvencije, postavi ciljna ventrikularna frekvencija do 110 otkucaja/min, osim ako kliničar zbog

težine simptoma ne procijeni da je potrebna niža ciljna vrijednost ventrikularne frekvencije (razred preporuke IIa, razina dokaza B) (4).

Također, neke ekspertne skupine (UpToDate) na temelju spomenutih studija smatraju da je inicijalno postavljanje strogih ciljeva kontrole frekvencije (do 85 otkucaja u mirovanju) u asimptomatskih bolesnika nepotrebno, naročito u tjelesno aktivnih bolesnika. Za takve slučajeve predlažu početnu ciljnu vrijednost od 110 otkucaja/min u mirovanju, ali samo ako ne postoji disfunkcija lijevog ventrikula. Kod simptomatskih bolesnika predlažu početne ciljne vrijednosti do 85 otkucaja/min u mirovanju. U onih bolesnika u kojih se postizanjem tih ciljeva ne uspostavi odgovarajuća kontrola simptoma, predlaže se dodatno snižavanje ciljnih vrijednosti ventrikularne frekvencije (92).

Zaključno, čini se da „popustljivije“ postavljanje ciljnih vrijednosti maksimalne ventrikularne frekvencije pruža prednost jednostavnijeg liječenja, uz propisivanje nižih doza ili manjeg broja lijekova za kontrolu frekvencije (manje nuspojava, niža cijena). (92).

#### **4.1.3.3. Smjernice za akutnu i dugoročnu farmakološku terapiju kontrole ventrikularne frekvencije**

Farmakološka terapija kontrole ventrikularne frekvencije se može provesti akutnom ili dugoročnom (kroničnom) kontrolom frekvencije. Glavni lijekovi koji se za to koriste po preporuci relevantnih stručnih društava i ekspertnih skupina su: beta blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (verapmil i diltiazem), digoksin te njihove kombinacije. Određeni broj antiaritmika također ima negativan kronotropni učinak poput amiodarona, dronedarona, sotalola i donekle propafenona, ali bi se trebali izbjegavati ukoliko ne postoje druge indikacije za njihovu primjenu (4, 92).

Postoji malo studija koje direktno uspoređuju učinkovitost lijekova za kontrolu ventrikularne frekvencije. Općenito, njihovi rezultati ukazuju na to da su (92):

1. Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (NDBKK) učinkoviti u mirovanju i naporu;
2. Blokatori beta-adrenoreceptora su podjednako učinkoviti u mirovanju kao NDBKK, ali su učinkovitiji za vrijeme tjelesne aktivnosti;
3. Digitalis je relativno učinkovit u mirovanju, ali manje učinkovit od BB i NDBKK tijekom tjelesne aktivnosti radi čega je posebno važno provjeriti srčanu frekvenciju kod bolesnika tijekom tjelesne aktivnosti.

##### **4.1.3.3.1. Akutna kontrola ventrikularne frekvencije**

U bolesnika s FA u kojih je potrebno što prije sniziti srčanu frekvenciju obično se koriste parenteralni oblici gore navedenih lijekova koji se obično daju intravenski (92). Za ovu indikaciju ESC predlaže da se koriste beta-blokatori i nedihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanala, a ne digoksin. Razlog tome jest brzi nastup djelovanja ovih lijekova i, za razliku od digoksina, djelotvornost kod povišenog tonusa simpatikusa (4).

Izbor lijeka i ciljne vrijednosti ventrikularne frekvencije ovise o karakteristikama bolesnika, ejskijskoj frakciji lijevog ventrikula i hemodinamičkom statusu bolesnika, ali su „popustljivije“ početne ciljne vrijednosti ventrikularne frekvencije prihvatljive (4). Verapamil i diltiazem nisu preporučljivi kod bolesnika s LVEF ispod 40%, a za one s LVEF manjom od 35 % su kontraindicirani radi negativnih inotropnih učinaka (4, 92, 96). U takvim slučajevima bi trebalo koristiti beta-blokatore i/ili digoksin (4). U slučajevima nedovoljne učinkovitosti monoterapije, može se primijeniti kombinirana terapija za kontrolu frekvencije. Preporučuje se dodavanje digoksina beta-blokatorima ili blokatorima kalcijevih kanala (4, 92).

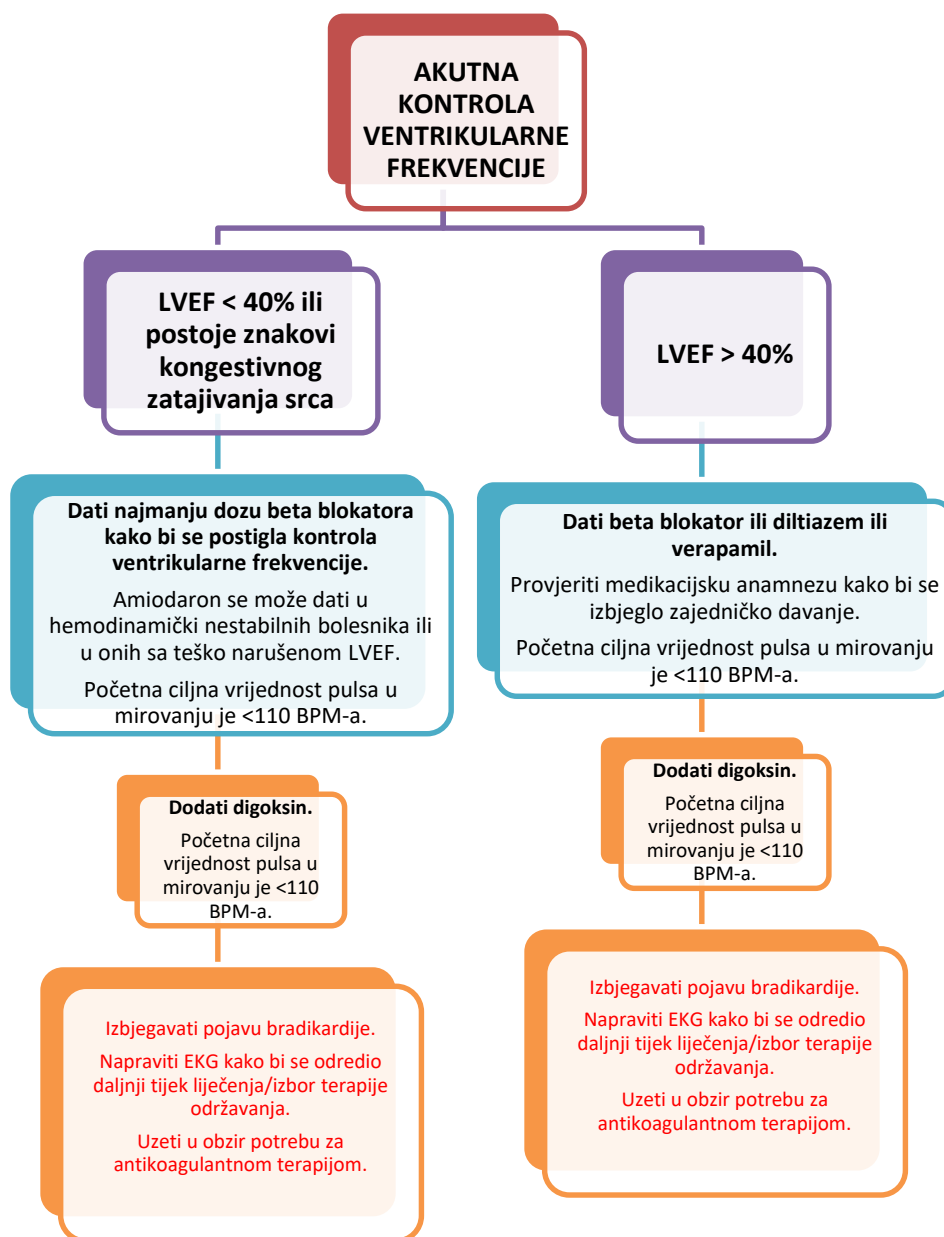
Ukoliko postoji nesigurnost oko podnošenja beta-blokatora, može se intravenozno primijeniti esmolol. Prednost ovog beta-blokatora, koji se metabolizira putem esteraza eritrocita, je njegovo relativno kratko djelovanje (10-20 minuta). Ukoliko bolesnik dobro podnese esmolol, tada se može nastaviti primjena beta-blokatora duljeg djelovanja (92).

S obzirom na manju učinkovitost digoksina, početna monoterapija digoksinom se uglavnom preporučuje u bolesnika sa visokim stupnjem ZS ili značajnom hipotenzijom (4).

Iako nije službeno kontraindicirano, uporaba kombinacije beta-blokatora i nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala se izbjegava zbog potencijalnog aditivnog učinka te posljedične bradikardije odnosno AV bloka, egzacerbacije zatajivanja srca i hipotenzije (4, 96, 97). U sažetku svojstava opisa lijeka verapamila je navedeno kako se verapamil ne bi smio kombinirati s intravenski primijenjenim beta-blokatorima, dok je kod kombinirane terapije s oralno primijenjenim beta-blokatorima potreban oprez. Programski paket za identifikaciju i klasifikaciju interakcija među lijekovima *Lexicomp*, ovu interakciju stavlja pod stupanj C, što označava potrebu za praćenjem znakova aditivnog učinka ovih lijekova kod bolesnika. Osim ove preporuke *Lexicomp* navodi da je kombinirana primjena ovih lijekova obično sigurna i učinkovita (98). Ekspertna skupina s UpToDate-a smatra da, iako je kombiniranu primjenu BB i NDBKK poželjno izbjegavati, u odabраних bolesnika bez hipotenzije ili značajne ventrikularne disfunkcije, ipak se mogu kombinirati. Također navode da je u određenim slučajevima moguće upotrijebiti kombiniranu terapiju sa sve tri skupine lijekova (92). Sve navedeno o ovoj kombiniranoj terapiji vrijedi i kod dugoročne kontrole frekvencije u bolesnika s FA.

U kritično bolesnih pacijenata kao i u onih s teško oštećenom funkcijom lijevog ventrikula, kada bi previsoka ventrikularna frekvencija dovela do hemodinamičke nestabilnosti, ESC preporuča intravensku primjenu amiodarona (Slika 5.) (4). Neke ekspertne skupine predlažu korištenje intravenoznog amiodarona za akutnu kontrolu frekvencije u bolesnika koji nemaju odgovarajući odgovor ili loše podnose primjenu gore predloženih terapijskih opcija. U takvim slučajevima amiodaron bi trebalo koristiti kao kratkoročnu terapiju (npr. nekoliko sati ili dana) ukoliko ne postoji preekscitacijski sindrom (92).

Ukoliko se ovim mjerama ne uspije stabilizirati bolesnik kontrolom frekvencije, po ESC-u bi trebalo razmotriti hitnu konverziju u sinusni ritam (4).



Slika 5. Na slici je prikazan dijagram akutnog zbrinjavanja simptomatske FA kontrolom frekvencije, sukladno preporukama ESC-a. BPM = broj otkucaja srca u minuti (engl. *beats per minute*), LVEF = ejeckijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*). Priređeno prema referenci (4).

#### 4.1.3.3.2. Dugoročna (kronična) kontrola ventrikularne frekvencije

Farmakološka terapija dugoročne kontrole frekvencije se provodi istim lijekovima kao i akutna, ali se u pravilu koriste peroralni oblici tih lijekova. S lijekovima koji blokiraju provođenje unutar AV čvora, u barem 75% slučajeva se može postići kontrola frekvencije  $\leq 80$  otkucaja/min u mirovanju, a u preko 90% slučajeva  $\leq 110$  otkucaja/min. Treba napomenuti da postizanje ciljeva ventrikularne frekvencije

zahtijeva često praćenje bolesnika, prilagodbu farmakološke terapije i često kombiniranu terapiju (92).

### 1. Beta blokatori

Monoterapija blokatorima beta-adrenoreceptora je često prvi izbor liječenja kontrole frekvencije (4, 92). Njihovim djelovanjem se snižava ventrikularna frekvencija i rast srčane frekvencije kao odgovor na pojačanu tjelesnu aktivnost. Za većinu BB se smatra da ima sličnu učinkovitost, iako većina dokaza postoji za atenolol, metoprolol, timolol, pindolol i nadolol (92). Postoje dokazi da je labetalol manje učinkovit od drugih BB za smanjenje ventrikularne frekvencije u mirovanju (91). Bisoprolol i karvedilol se također koriste (92).

BB bi mogli biti posebno korisni u bolesnika u kojih je okidač za epizodu FA pojačana aktivnost simpatikusa (99).

Iako su ovi lijekovi izrazito korisni za terapiju zatajivanja srca sa smanjenom ejijskom frakcijom (*engl. HFrEF = Heart failure with preserved ejection fraction*) i sinusnim ritmom (povoljan utjecaj na mortalitet), kod bolesnika s FA i HFrEF se taj blagotvorni učinak izgleda gubi (4).

Bez obzira na ovaj nedostatak, Europsko kardiološko društvo smatra da su beta-blokatori korisna opcija za početnu terapiju kontrole frekvencije kod FA, što je temeljeno na potencijalu ovih lijekova da simptomatski i funkcionalno poboljšaju status bolesnika kontrolom frekvencije, dobrom sigurnosnom profilu i dobroj podnošljivosti u bolesnika svih dobnih skupina, bilo da su u sinusnom ritmu ili FA (Tablica 4.) (4).

**Tablica 4. Najčešće korišteni beta blokatori u indikaciji kontrole ventrikularne frekvencije kod bolesnika s fibrilacijom atrijske. Priređeno prema smjernicama ESC-a (4).**

Lijek	Doziranje kod akutne kontrole ventrikularne frekvencije (parenteralna primjena)	Doziranje kod dugoročne kontrole ventrikularne frekvencije (per os primjena)	Nuspojave	Napomena
<b>Bisoprolol</b>	<i>Parenteralni oblik nije dostupan</i>	1.25-20 mg/dan odjednom ili podjeljeno	Najčešće prijavljene nuspojave su	Bronhospazam kao nuspojava se rijetko javlja. Kod
<b>Karvedilol</b>	<i>Parenteralni oblik nije dostupan</i>	3.125-50 mg dva puta dnevno	letargija, glavobolja, periferni edem,	bolesnika s astmom preporučuje s
<b>Metoprolol</b>	2.5 – 10 mg kao intravenozni bolus	100 – 200 mg kao ukupna dnevna doza, podijeljena ovisno o obliku	simptomi disfunkcije gornjeg respiratornog sustava,	koristiti selektivne beta 1 blokatore tj. izbjegavati karvedilol. Beta blokatori su

<b>Nebivolol</b>	<i>Parenteralni oblik nije dostupan</i>	2.5 – 10 mg/dan, odjednom ili podjeljeno	dispepsija i vrtoglavica. Ostale nuspojave uključuju AV blok i hipotenziju.	kontraindicirani kod akutnog zatajivanja srca i u bolesnika s teškim bronhospazmom u anamnezi.
<b>Esmolol</b>	0.5 mg/kg kao intravenozni bolus kroz 1 minutu , nakon toga 0.05 – 0.25 mg/kg/min	<i>Peroralni oblik nije dostupan</i>		

**AV** = atrioventrikularni

## 2. Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala

Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, verapamil i diltiazem, su korisni lijekovi za kontrolu frekvencije kod FA (92).

Verapamil pojačava refraktornost i smanjuje provođenje unutar AV čvora (100, 101). Iako je učinkovit i kao monoterapija, obično se koristi u kombinaciji s digoksinom (92).

Peroralni oblici verapamila i diltiazema se mogu davati u obliku tableta s trenutnim otpuštanjem više puta na dan (dnevna doza podijeljena 3 do 4 puta na dan) ili kao tablete s produljenim oslobađanjem jednom do dva puta na dan. Kada se bolesniku mijenja oblik s trenutnog na produljeno oslobađanje, ukupna dnevna doza digoksina uzima se jednom ili podjeljena na dva puta na dan. Tablete s produljenim oslobađanjem verapamila često je potrebno primjenjivati više puta na dan kako bi se postigla odgovarajuća kontrola ventrikularne frekvencije (92). U Republici Hrvatskoj, verapamil u obliku s produljenim oslobađanjem, po SPC-u nije indiciran za kontrolu frekvencije u bolesnika s FA već samo oblik s trenutnim oslobađanjem (96).

Kod verapamila i diltiazema je potreban oprez u određenim kliničkim situacijama:

- učinak ovih lijekova na sinoatrijski (SA) čvor je varijabilan. Iako oba imaju inhibitorni učinak na SA čvor, njihov vazodilatatorni učinak uzrokuje refleksno otpuštanje kateholamina koji održavaju ili malo povećavaju frekvenciju depolarizacije SA čvora (92).
- Verapamil i diltiazem imaju negativan inotropni učinak, iako je on manje izražen kod diltiazema (102). Zbog toga bi se ovi lijekovi trebali koristiti s oprezom u bolesnika sa zatajivanjem srca (HFrEF) (kontraindicirano po SPC-u) i kod bolesnika koji koriste druge negativno inotropne lijekove poput beta blokatora. Stoga su kontraindicirani kod bolesnika koji su hipotenzivni (4, 92, 96, 97).
- Verapamil, zbog inhibicije P-glikoproteina, stupa u interakciju s digoksinom što dovodi do povećanja koncentracije digoksina u serumu. Ova interakcija je ovisna o dozi verapamila (često nastupa kada je dnevna doza verapamila preko 240 mg) i općenito povisuje koncentracije digoksina oko 7 dana nakon zajedničke primjene. Verapamil

smanjuje klirens digoksina putem bubrega te potencijalno utječe na hepatski metabolizam digoksina (103).

- Kod starijih bolesnika koji potrebna je pažljivija i sporija titracija doze kako bi se izbjegle nuspojave (92).

Ovi lijekovi imaju određene prednosti. Za razliku od beta-blokatora, NDBKK mogu smanjiti ventrikularnu frekvenciju u bolesnika s FA bez utjecaja na kapacitet tjelesne aktivnosti kakav se vidi kod beta-blokatora (4). Neki kliničari preferiraju korištenje ovih lijekova kod bolesnika s kroničnom plućnom bolesti kao i u onih koji ne toleriraju beta-blokatore. Izbor između verapamila i diltiazema često diktira sigurnosni profil. Diltiazem bi po nekima bio lijek izbora u bolesnika s niskim stupnjem zatajavanja srca ukoliko se ne podnosi beta-blokator, iako je ovo kontraindicirano po SPC-u diltiazema (Tablica 5.)(92, 97).

**Tablica 5. Primjena diltiazema i verapamila u indikaciji kontrole ventrikularne frekvencije u bolesnika sa fibrilacijom atrijske. Priređeno prema referenci (4).**

Lijek	Doziranje kod akutne kontrole ventrikularne frekvencije (parenteralna primjena)	Doziranje kod dugoročne kontrole ventrikularne frekvencije (per os primjena)	Nuspojave	Napomena
<b>Diltiazem</b>	15 – 25 mg kao intravenozni bolus (ponoviti po potrebi)	60 mg 3 puta dnevno do ukupne dnevne doze od 360 mg (120 – 360 mg jednom dnevno kod oblika s prilagođenim oslobađanjem)	Najčešće nuspojave su vrtoglavica, osjećaj slabosti, letargija, glavobolja, osjećaj vrućine, dispepsija i edem. Ostale nuspojave uključuju AV blok i hipotenziju (hipotenzija dužeg trajanja je vjerojatnija kod verapamila)	Potreban je oprez kod istovremene uporabe s beta blokatorima. Kod oštećene jetrene funkcije treba smanjiti dozu. Kod oštećene bubrežne funkcije treba započeti liječenje s nižim dozama. Kontraindicirana je uporaba kod disfunkcije lijevog ventrikula s plućnom kongestijom ili LVEF <40%.
<b>Verapamil</b>	2.5 – 10 mg kao intravenozni bolus (ponoviti po potrebi)	40 – 120 mg 3 puta na dan (120 – 480 mg jednom dnevno kod oblika sa prilagođenim oslobađanjem)		

**AV** = atrioventrikularni, **LVEF** = ejeckcijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*)



### 3. Digoksin

Kod bolesnika s FA, digoksin se obično koristi kada se odgovarajuća kontrola frekvencije ne uspostavi s monoterapijama BB i NDBKK ili se koristi u kombinaciji s ovim lijekovima. Iako ne postoje direktne usporedbe u kvalitetnim randomiziranim kontroliranim studijama, smatra se da je digoksin slabije učinkovit kao monoterapija od BB i NDBKK u kontroli ventrikularne frekvencije (92).

Još jedan vrlo važan argument zašto se digoksin ne bi trebao koristiti kao monoterapija prvog izbora u većini situacija jest slabija mogućnost digoksina u odnosu na BB i NDBKK da uspori ventrikularnu frekvenciju za vrijeme tjelesne aktivnosti kada je tonus simpatikusa povišen, a tonus parasimpatikusa snižen (4, 105, 107, 108). Razlog ovome jest činjenica da digoksin usporava ventrikularnu frekvenciju primarno putem vagotonične inhibicije provođenja impulsa unutar AV čvora (92).

Obzirom na rezultate nedavno objavljene post-hoc analize ASRISTOTLE studije gdje je zabilježen povećani mortalitet u bolesnika koji liječe FA s digoksinom i imaju koncentraciju digoksina u serumu  $\geq 1.2$  ng/ml, nužno je pratiti koncentraciju istog u serumu (92, 107).

S druge strane, primjena monoterapije digoksina u bolesnika s HFrEF i FA ima određene prednosti. Kod tih bolesnika, osim što smanjuje ventrikularnu frekvenciju, digoksin poboljšava kontraktilnost miokarda (92). Radi ovoga se digoksin u prošlosti smatrao dobrim odabirom za početnu monoterapiju kontrole ventrikularne frekvencije u takvih bolesnika (108). Ali, danas se beta-blokatori ipak smatraju prvim izborom (92). Stoga se digoksin danas uglavnom koristi u kombinaciji s BB kada se ne uspije uspostaviti kontrola ventrikularne frekvencije monoterapijom BB ili kao monoterapija u slučaju da bolesnik ne podnosi potrebne doze BB zbog akutne srčane dekompenzacije. Naravno, digoksin se može primijeniti u ovih bolesnika kao terapija za kontrolu simptoma zatajivanja srca, neovisno o FA, pri čemu treba obratiti pozornost na moguću bradikardiju ukoliko osobe već koriste BB (92).

Digoksin se može primijeniti oralno, intravenozno i intramuskularno. Potreban je oprez prilikom intramuskularne primjene jer je apsorpcija digoksina ovim načinom primjene relativno nepredvidljiva. Ukoliko se primjenjuje digoksin, potrebno je periodički pratiti njegove koncentracije u serumu (92). Ovo je osobito važno kod bolesnika s kronično narušenom bubrežnom funkcijom, nestabilnom bubrežnom funkcijom, kao i u onih s disbalansom elektrolita (npr. hipokalemija, hipomagnezemija) (112). Iako je korelacija između učinkovitosti kontrole ventrikularne frekvencije i koncentracije lijeka slaba, ipak je i vrlo korisno znati da je npr. prisutna niska koncentracija u digoksina serumu jer tada znamo da možemo, ukoliko je potrebno, primijeniti i višu dozu lijeka (92), pri čemu je maksimalna koncentracija u serumu do 0.9 do 1 ng/ml (4, 92).

Za razliku od primjene digoksina u kontroli simptoma HFrEF-a, kod primjene za kontrolu ventrikularne frekvencije u bolesnika s FA ne postoji donja granica digoksina u serumu koja bi osiguravala učinkovitost lijeka u ovoj indikaciji. Vodeći računa o maksimalnoj preporučenoj

koncentraciji u serumu, doziranje digoksina se prilagođava prema kliničkom odgovoru, odnosno učinkovitosti u kontroli ventrikularne frekvencije (112).

Doza održavanja digoksina kod većine bolesnika s FA za kontrolu ventrikularne frekvencije je 0.125-0.250 mg na dan. Doza održavanja u ovoj indikaciji je često veća od one potrebne za kontrolu simptoma HFrEF-a. Doza održavanja također ovisi o bubrežnoj funkciji, tjelesnoj masi i prisutnosti drugih lijekova koji ulaze u interakciju s digoksinom (4, 112).

Što se tiče toksičnosti digoksina, treba uzeti u obzir da aritmije izazvane digoksinom te ekstrakardiološki simptomi toksičnosti mogu nastati i kada koncentracije u serumu ne prelaze 1 ng/ml. Kao rezultat toga, dijagnoza toksičnosti digoksina se često postavlja na temelju kliničkih pokazatelja, neovisno o koncentracijama lijeka u serumu (112). Zbog ovakvog sigurnosnog profila digoksina, njegova uporaba u starijih bolesnika zahtijeva poseban oprez (92).

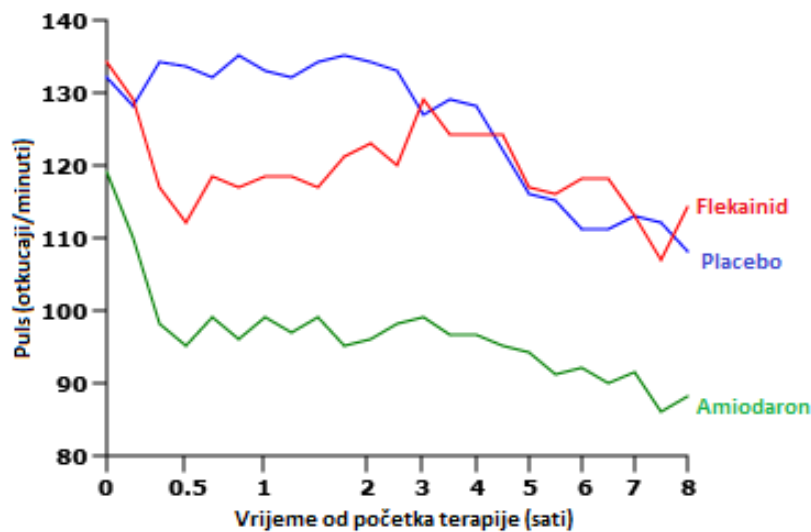
**Tablica 6. Primjena digoksina u indikaciji kontrole ventrikularne frekvencije u bolesnika sa fibrilacijom atrijske. Priređeno prema referenci (4).**

Doziranje kod akutne kontrole ventrikularne frekvencije (parenteralna primjena)	Doziranje kod dugoročne kontrole ventrikularne frekvencije (per os primjena)	Nuspojave	Napomena
<b>0.5 mg kao intravenozni bolus (0.75 – 1.5 mg kroz 24 sata u podjeljenim dozama)</b>	0.0625 – 0.25 mg dnevno	Najčešće prijavljene nuspojave su dispepsija, vrtoglavica, zamagljen vid, glavobolja i osip. Pri toksičnim koncentracijama u serumu (pogotovo ako je koncentracija >2 ng/ml) može doći do proaritmijskog učinka i pogoršanja zatajivanja srca, osobito u bolesnika s pridruženom hipokalemijom.	Visoke koncentracije u plazmi su povezane s rizikom od povećanog mortaliteta. Potrebno je provjeriti bubrežnu funkciju prije početka terapije i prilagoditi doziranje u bolesnika sa KBB. Kontraindiciran je kod prisutnosti abnormalnog električnog puta provođenja impulsa u srcu, ventrikularne tahikardije i hipertrofične kardiomiopatije sa opstrukcijom izvodnog trakta.

**KBB** = kronična bubrežna bolest.

#### 4. Amiodaron

Amiodaron može biti koristan za kontrolu ventrikularne frekvencije, ali se za ovu indikaciju koristi kao zadnji izbor prema smjernicama ESC-a (Slika 6.). Ogroman broj ekstrakardioloških nuspojava (Tablica 10.), o kojima će biti kasnije riječ, čini amiodaron zadnjim izborom za ovu indikaciju, odnosno izborom za one bolesnike u kojih se ventrikularna frekvencija ne može kontrolirati kombinacijom digoksina i BB, odnosno NDBKK (Tablica 7.)(4, 113, 114).



Slika 6. Učinak intravenozno primjenjenog flekainida i amiodarona, u odnosu na placebo, na ventrikularnu frekvenciju kod bolesnika s FA koji nisu bili konvertirani u sinusni ritam. Za razliku od flekainida i placeba, amiodaron je smanjio ventrikularnu frekvenciju ispitanika. Na ordinati je prikazana ventrikularna frekvencija u otkucajima/min. Na apscisi je nelinearno prikazano vrijeme od početka terapije u satima. Priređeno prema referenci (109).

Tablica 7. Primjena amiodarona u indikaciji kontrole ventrikularne frekvencije u bolesnika sa fibrilacijom atrijske. Priređeno prema referenci (4).

Doziranje kod akutne kontrole ventrikularne frekvencije (parenteralna primjena)	Doziranje kod dugoročne kontrole ventrikularne frekvencije (per os primjena)	Nuspojave	Napomena
<b>300 mg intravenozno razrijeđeno u 250 ml otopine glukoze (5%) kroz 30–60 minuta (po mogućnosti putem centralnog venskog</b>	200 mg dnevno	Hipotenzija, bradikardija, mučnina, prolongacija QT intervala, pulmonalna	Predlaže se kao dodatna terapija kod bolesnika u kojih se kontrola ventrikularne frekvencije ne može

**puta). U slučaju daljnje potrebe za amiodaronom, primieniti 900 mg kroz 24 sata razrijeđeno u 500-1000 ml otopine glukoze (5%), intravenozno putem centralnog venskog puta.**

toksičnost, karakteristično obojenje kože, disfunkcija štitnjače, odlaganje depozita u rožnici, kožne reakcije s ekstravazacijom.

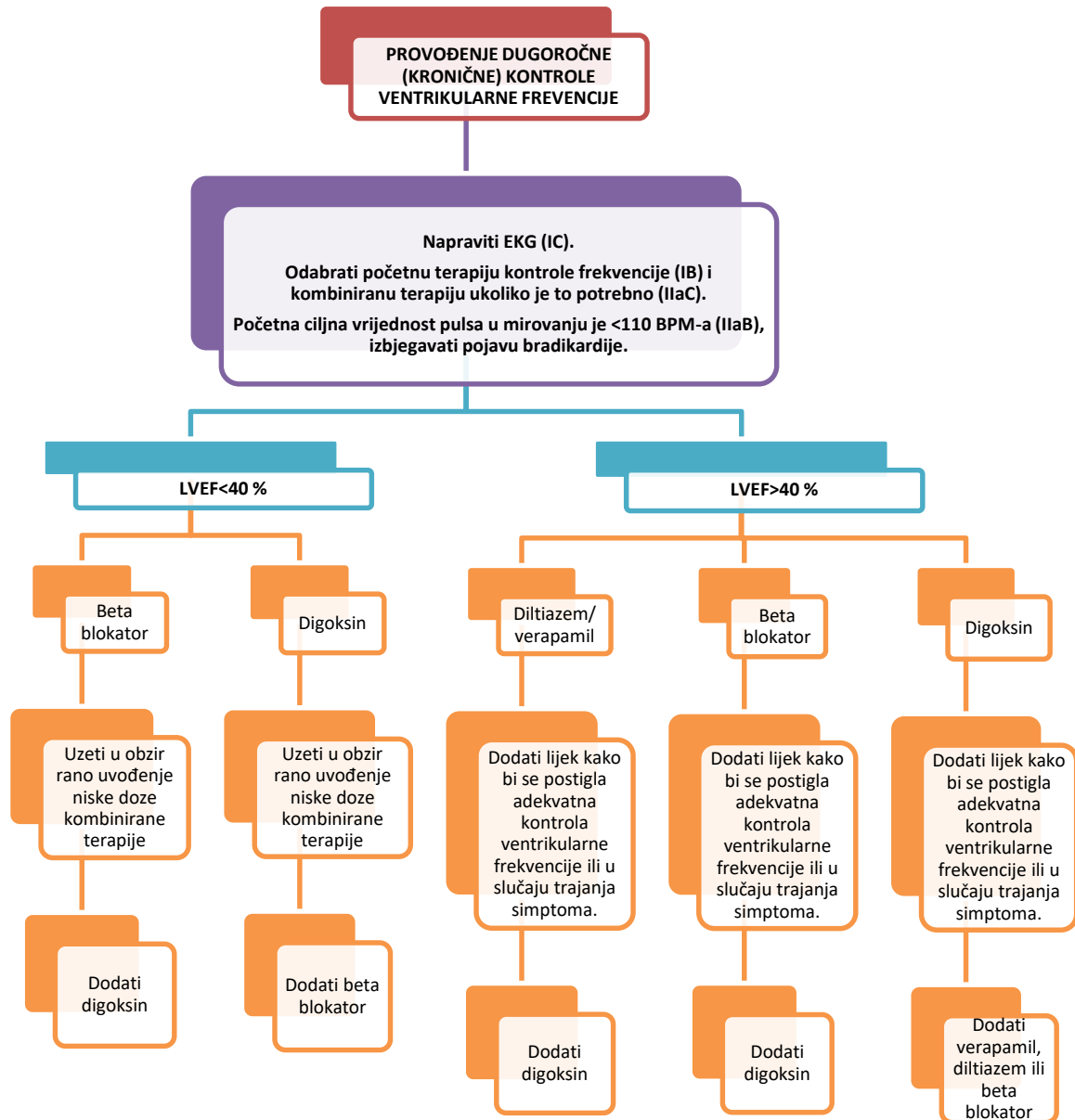
postići korištenjem kombinirane terapije (prethodno opisana).

## **5. Magnezijev sulfat**

Intravenozno primjenjeni magnezijevi ioni imaju elektrofiziološka svojstva (usporavanje provođenja impulsa kroz miokard) na temelju kojih bi se magnezijev sulfat mogao upotrijebiti za kontrolu ventrikularne frekvencije (92). U početku su male studije davale pozitivne rezultate na temelju kojih se provela veća studija na 199 ispitanika, gdje se vidjelo da je učinak magnezija za ovu indikaciju relativno skroman (110). Magnezij sulfat nije naveden u smjercama ESC-a za ovu indikaciju.

## **6. Kombinirana terapija**

Kada se ne ostvari odgovarajuća kontrola ventrikularne frekvencije monoterapijom s maksimalnom dnevnom dozom beta-blokatora, verapamilom/diltiazemom ili digoksinom, predlaže se kombinacija ovih lijekova (Slika 7.). Bolesnike kojima se propiše ovakva terapija treba pratiti radi pojave bradikardije i hipotenzije. U pravilu se preporučuje kombinacija digoksina s BB ili NDBKK (4, 92). Kombinacija BB i NDBKK nije u smernicama ESC-a navedena kao izbor terapije iako je neke ekspertne skupine (UpToDate) predlažu kod određene skupine bolesnika (u onih bez disfunkcije lijevog ventrikula ili hipotenzije). Rasprava o primjerenosti ove kombinirane terapije je već spomenuta ranije u tekstu (u dijelu koji govori o akutnoj kontroli ventrikularne frekvencije) te isto vrijedi kod dugoročne kontrole ventrikularne frekvencije.



**Slika 7. Na slici je prikazan dijagram dugoročnog (kroničnog) zbrinjavanja simptomatske FA kontrolom frekvencije (prema smjernicama ESC-a). BPM = broj otkucaja srca u minuti (engl. *beats per minute*), LVEF = ejeckcijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*). Priređeno prema smjernicama ESC-a (4).**

#### 4.1.4. Specifičnosti farmakološke terapije kontrole simptoma putem kontrole srčanog ritma

Obnova i održavanje sinusnog ritma farmakološkim putem otprilike udvostručuje učestalost vremena provedenog u sinusnom ritmu u odnosu na placebo (115, 116). Farmakološka terapija putem kontrole ritma se provodi akutno (konverzijom u sinusni ritam) i/ili dugoročno (kronično) kroničnom terapijom antiaritmikima(4).

#### 4.1.4.1. Osnovne elektrofiziološke karakteristike i podjela antiaritmika

Antiaritmici se najčešće svrstavaju po Vaughan-Williams klasifikaciji koja svstava ovu skupinu lijekova po njihovom dominantnom staničnom elektrofiziološkom učinku iako ovi lijekovi taj učinak zapravo nerjetko ispoljavaju djelovanjem na više ionskih kanala i/ili receptora (Slika 8.).

ELEKTROFIZIOLOŠKI UČINCI ANTIARITMIKA

Vaughan Williams razred	LJEK	PROMJENE NA EKG-U	IONSKI KANALI			RECEPTORI				KLINIČKI UČINCI			
			Ca <sup>++</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	α	β	ACh	Ado	Pro-Arrhy	Extra Cardiac	LV FX	Heart Rate
A	Kinidin Prokainamid Dizopiramid		M	M	L			M		H	M		
			M	M					M		M	H	
			M	M					M		L	M	↓↓
Ib	Lidokain Meksiletin		L							L	M		
			L								L	M	
C	Propafenon Flekainid		H					M		M	L	↓↓	↓
			H						M		H	L	↓↓
II	Beta adrenergični antagonist							H		L	L	↓	↓↓
III	Dronedaron Amiodaron Sotalol Ibutilid Dofetilid		L	L	H	M	M	M		L	H	↓	↓
			L	L	H	M	M	M		L	H	↓	↓
					H			H		H	L	↓	↓
				Δ	H			H		H	L	↓	↓
					H			H		H	L	↓	↓
IV	Verapamil Dilitiazem		M							L	L	↓↓	↓
			M								L	L	↓↓
OSTALI	Adenozin								Δ	L	L	↓	

RELATIVNA ANTAGONISTIČKA POTENCIJA

L = Niska  
M = Umjerena  
H = Visoka

Δ = Agonist

● = EKG promjene vezane za blokadu kalcijevih kanala

● = EKG promjene vezane za blokadu natrijevih kanala

● = EKG promjene vezane za blokadu kalijevih kanala

ACh – Acetilkinolin

Ado – Adenozin

Pro-Arrhy – Proaritmijski potencijal lijeka

Extra Cardiac – Nekardiološka toksičnost

LV FX – Funkcija lijevog ventrikula

Heart Rate – Izazivanje bradikardije

Slika 8. Elektrofiziološki učinci antiaritmika. Priređeno prema AZCERT (117).

Vaughan-Williams klasifikacija svrstava antiaritmike u 4 razreda (118):

**Razred I** – lijekovi iz ovog razreda imaju predominantno učinak na brze natrijeve ionske kanale u tkivima koja ih sadrže (radni atrijski i ventrikulski miociti, His-Purkinje sustav) te na taj način usporavaju provođenje impulsa. Na EKG-u se ovaj učinak vidi kao proširenje P vala, proširenje QRS kompleksa, produljenje PR intervala ili kombinacija istih. Ovaj razred je podjeljen u tri podskupine ovisno o kinetici učinka lijekova na natrijeve kanale:

- **Ia** – antiaritmici s kinetikom srednje brzine
- **Ib** – antiaritmici sa brzom kinetikom
- **Ic** – antiaritmici sa sporom kinetikom

Kinetika blokade natrijevih kanala određuje frekvenciju otkucaja srca pri kojoj elektrofiziološki učinci pojedine podskupine I razreda postanu izraženi (118).

Obzirom da lijekovi **Ib** razreda imaju brzu kinetiku, njihov elektrofiziološki učinak se manifestira samo pri visokim srčanim frekvencijama. Dakle, pri nižim srčanim frekvencijama se na EKG-u ne može očitati usporavanje provođenja impulsa. Skupina Ib predstavlja antiaritmike relativno slabijeg antiaritmiskog potencijala koji imaju minimalan učinak na tkivo atrijske (118).

Pošto antiaritmici razreda **Ic** ispoljavaju sporu kinetiku na natrijevim kanalima, njihov elektrofiziološki učinak se očituje pri svim srčanim frekvencijama što se vidi i na EKG-u. Lijekovi razreda Ic predstavljaju relativno potentnu skupinu antiaritmika (118).

Lijekovi iz razreda **Ia** ispoljavaju srednju brzinu kinetike na natrijevim kanalima te njihovi elektrofiziološki učinci možda neće biti vidljivi pri normalnim srčanim frekvencijama. Predstavnicima ove skupine lijekova također blokiraju repolarizirajuće kalijeve kanale čime produljuju refraktorni period tkiva sa brzim kanalima (Slika gore). Na EKG-u se ovo očituje kao produljenje QT intervala čak i pri normalnim srčanim frekvencijama (118).

Lijekovi razreda Ib i Ic ne blokiraju kalijeve kanale direktno.

Svi antiaritmici I. razreda nose rizik od proaritmiskog efekta koji može dovesti do opasnije aritmije od one za koju se antiaritmik koristi. Također svi lijekovi I. razreda mogu pogoršati postojeću ventrikularnu tahikardiju i mogu smanjiti ventrikularnu kontraktilnost. Pošto se nevedene nuspojave češće javljaju u bolesnika sa strukturnom bolesti srca, primjena antiaritmika I. razreda se u tih bolesnika izbjegava (118).

**Razred II** – lijekovi ovog razreda su beta blokatori. Oni svoj antiaritmiski učinak ostvaruju djelovanjem na srčana tkiva sa sporim ionskim kanalima (sinoatrijski i atrioventrikularni čvor) gdje smanjuju frekvenciju automaticiteta, usporavaju brzinu provođenja impulsa i produljuju refraktornost tkiva. Time dovode do smanjenja srčane frekvencije, produljenja PR intervala i usporavanja prijenosa impulsa kroz atrioventrikularni čvor. Ova skupina antiaritmika se općenito dobro podnosi (118).

**Razred III** – pripadnici ovog razreda antiaritmika ostvaruju svoj elektrofiziološki učinak primarno putem blokade kalijeve kanale. To dovodi do produljenja akcijskog potencijala i refraktornosti u tkivima sa brzim i sporim ionskim kanalima. Time se smanjuje kapacitet svih tkiva srca da provode impulse pri visokim frekvencijama ali brzina provođenja impulsa ostaje nepromijenjena. Pošto je duljina trajanja akcijskog potencijala povećana, frekvencija automaticiteta je smanjena. Dominantni efekt koji se očitava na EKG-u kod primjene ovih lijekova je produljenje QT intervala. Usred primjene lijekova III. razreda antiaritmika postoji rizik od proaritmije, naročito *torsade de pointes* ventrikularne tahikardije (118).

U ovaj razred se svrstava i relativno noviji lijek, vernakalant, koji pokazuje relativnu eletrofiziološku selektivnost djevanja na tkivo atrija kod bolesnika s fibrilacijom atrija (119).

**Razred IV** – U ovaj razred spadaju nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala koji inhibiraju akcijske potencijale u tkivima sa sporim kalcijevim ionskim kanalima (sinoatrijski i atrioventrikularni čvor) i time smanjuju frekvenciju automaticiteta, brzinu provođenja impulsa te produžuju refraktornost tih tkiva. To dovodi do smanjenja srčane frekvencije, produljenja PR intervala na EKG-u i smanjenja ventrikularne frekvencije kod brzih atrijskih depolarizacija (118).

Digoksin i adenzin nisu uključeni u Vaughan Williams klasifikaciju. Digoksin skraćuje refraktorni period tkiva atrija i ventrikula te djeluje kao vagotonik. Na taj način usporava provođenje impulsa kroz atrioventrikularni čvor i produljuje refraktorni period AV čvora. Adenzin usporava ili blokira provođenje impulsa kroz AV čvor (118).

Digoksin, beta blokatori i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala nemaju mogućnost (ili je zanemariva) konverzije FA u sinusni ritam i dugoročnog održavanja sinusnog ritma te se zato u tu svrhu i ne koriste. Za te indikacije se upotrebljavaju antiaritmici Ia, Ic i III. razreda (105).

#### **4.1.4.2. Akutna obnova sinusnog ritma (konverzija u sinusni ritam)**

Akutna konverzija u sinusni ritam se provodi u određenim situacijama kako bi se uspostavila kontrola simptoma i u slučaju hemodinamičke nestabilnosti da bi se poboljšao kratkotrajan ishod (105). Farmakološka obnova SR dovodi do konverzije u 50% bolesnika s epizodom FA koja je nedavno nastupila (4).

Bilo da se radi o farmakološkoj (antiaritmici) ili nefarmakološkoj konverziji u SR, potrebno je prije same konverzije odlučiti o potrebi uspostavljanja kontrole ventrikularne frekvencije prije konverzije u SR, vremenu provođenja same konverzije te antikoagulaciji prije konverzije (105).

##### **4.1.4.2.1. Uspostavljanje adekvatne kontrole ventrikularne frekvencije prije konverzije u SR**

U bolesnika s brzim ventrikularnim odgovorom usred FA obično postoji potreba za kontrolom ventrikularne frekvencije kako bi se uspostavila kontrola simptoma FA prije same konverzije u SR. Kontrola frekvencije se provodi oralnim i intravenski primijenjenim lijekovima (lijekovima i režimima doziranja opisanim ranije u tekstu) do ciljnih vrijednosti koje su propisane u stručnim smjernicama (vidi ranije u tekstu). Nakon što je postignuta adekvatna kontrola ventrikularne frekvencije, veliki broj bolesnika će se spontano konvertirati u SR. Spontana konverzija u SR će se najvjerojatnije dogoditi ukoliko je trajanje epizode FA kraće od 48 sati ili u bolesnika s kratkim, samoograničavajućim epizodama FA u anamnezi. Učestalost takve spontane konverzije nakon epizode FA u trajanju od 48 sati iznosi oko 50% (120).



#### 4.1.4.2.2. Provođenje periproceduralne antikoagulacije prilikom konverzije u SR

Sama konverzija u sinusni ritam je povezana s kratkotrajnim, tj. prolazno povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja, pogotovo moždanog udara, u odnosu na rizik prije same konverzije neovisno o tome događa li se spontano, električnom konverzijom ili farmakološkom konverzijom (184). Rizik je osobito povećan u bolesnika u kojih epizoda FA traje duže od 48 sati, gdje se rizik prije same konverzije s primjerice 1% penje na 5 % unutar prvih mjesec dana nakon konverzije u SR bez provedene antikoagulacije (122). Rizik je povećan i u bolesnika s relativno niskim dugoročnim rizikom od TED i čini se da je pogotovo povećan kod bolesnika s pridruženim dijabetesom i zatajivanjem srca (184). Tromb može biti stvoren prije same konverzije te pokrenut iz lijevog atrija u sami krvotok nakon konverzije ili stvoren *de novo* radi privremene narušene sistoličke funkcije atrija nakon konverzije u SR te posljedične lokalne staze krvi (184, 123). Prolazna kontraktilna disfunkcija atrija (*engl. atrial stunning*) nastaje dakle neovisno o tome što je dovelo do konverzije u SR. Trajanje te disfunkcije ovisi barem djelomično o trajanju same epizode FA prije konverzije (123). Prema jednom izvoru, potpuni oporavak funkcije atrija nastupio je 24 sata nakon konverzije u SR u bolesnika s FA epizodom u trajanju od  $\leq 2$  tjedna, unutar tjedan dana kod epizoda FA u trajanju od 2 – 6 tjedana i unutar mjesec dana kod bolesnika s još dužim epizodama FA (124). Vrijeme potrebno za povratak funkcije lijevog atrija potencijalno objašnjava zašto se većina TED u bolesnika koji ostanu u sinusnom ritmu događa unutar prvih 10 dana nakon konverzije u SR (125). Osim toga, stvaranje tromba *de novo* može biti posljedica i aktivacije koagulacijskog sustava te hiperkoagulabilnog stanja koje nastaje nakon konverzije u SR (126, 127). Kao što je to slučaj i s funkcijom atrija, razina hemostatskih markera se vraća u normalu 2–4 tjedna nakon same konverzije (127).

Radi svega gore navedenog, smjernice strukovnih društava i ekspertnih skupina preporučuju uporabu periproceduralne antikoagulacije (4).

ESC navodi kako bi se bolesnicima koji imaju epizodu FA dužu od 48 sati trebao propisati oralni antikoagulans 3 tjedna prije i 4 tjedna nakon izvršene konverzije u SR, neovisno o potrebi za dugoročnom antikoagulacijom. U bolesnika u kojih postoji potreba za dugoročnom antikoagulacijom se, naravno, takva terapija dugoročno provodi (4). Sigurnost i učinkovitost ovakve prakse nije još potvrđena u randomiziranim kliničkim studijama, ali podaci iz velike opservacijske studije provedenoj u Finskoj ukazuju na njenu sigurnost (4, 128). ESC također navodi da se, u slučaju potrebe za ranijom konverzijom u SR, prisutnost većine tromba u lijevom atriju može isključiti transezofagealnim ultrazvukom (TEU), nakon čega se može provesti konverzija u SR i bez preproceduralne antikoagulacije (razred preporuke I, razina dokaza B) (4). Ukoliko se pronađe tromb s TEU, ESC savjetuje provođenje 3 tjedna antikoagulacije (razred preporuke I, razina dokaza C), nakon čega se može ponoviti TEU (razred preporuke IIa, razina dokaza C) (121, 129).

U slučaju da je riječ o epizodi koja traje < 48 sati, ESC predlaže konverziju u SR bez preproceduralne antikoagulacije i TEU (razred preporuke IIa, razina dokaza B). No, treba imati na umu da isto društvo

(ESC) savjetuje antikoagulaciju s heparinom ili oralnim antikoagulansima svakog bolesnika prije svake konverzije u SR (razred preporuke IIa, razina dokaza B) (4).

Što se tiče izbora antikoagulansa, studije koje su u tijeku dat će odgovor jesu li novi oralni antikoagulansi (NOAK) najbolji izbor za antikoagulaciju u ovoj indikaciji (4, 184). Naglasak se svakako stavlja na to da se bolesniku s FA periproceduralno primjenjuje antikoagulans s kojim će nastaviti dugoročnu antikoagulaciju (4).

Donošenje odluke o daljnjoj antikoagulaciji iza postproceduralnog perioda (4 tjedna nakon konverzije u SR) je obrađeno kasnije u tekstu.

#### 4.1.4.2.3. Lijekovi za provođenje farmakološke konverzije u SR

U pravilu, farmakološka konverzija u SR se rjeđe provodi nego nefarmakološka (električna konverzija) (105). Razlog tome jest brža i učinkovitija konverzija s kraćom hospitalizacijom putem električne konverzije u SR u odnosu na farmakološku konverziju (4). Kada se provodi, farmakološka konverzija se obično odabire zbog rizika od anesteziranja bolesnika, tj. izbjegavanja uporabe anestezije koja je nužna kod električne konverzije (105).

Flekainid, propafenon, ibutilid, dofetilid, vernakalant i amiodaron su klinički značajno učinkoviti antiaritmici za konverziju FA u SR (Tablica 8.). Mnogi eksperti preferiraju uporabu flekainida ili propafenona, osim ako epizoda FA ne traje duže od 7 dana, kada se koriste dofetilid, amiodaron ili ibutilid (105).

U bolesnika bez ishemijske ili strukturne bolesti srca u anamnezi, flekainid, propafenon i vernakalant se preporučuju kao lijekovi izbora za farmakološku konverziju u SR kod nedavno dignosticirane FA (razred preporuke I, razina dokaza A) (4).

Strukturna bolest srca je dakle kontraindikacija za uporabu nekih antiaritmika (propafenon, flekainid). Strukturna bolest srca uključuje bilo koje stanje u kojem postoji devijacija u obliku, funkciji ili strukturi atrija i/ili ventrikula (npr. ventrikularna hipertrofija, dilatativna kardiomiopatija). Ova definicija također uključuje i koronarnu bolest srca. Strukturnom bolešću ne smatraju se procesi koji mijenjaju elektrofiziološka svojstva srca poput električne aktivacije, provođenja, automativnosti ili refraktornosti (105).

**Tablica 8. Antiaritmici za indikaciju konverzije fibrilacije atrija u sinusni ritam. AV = atrioventrikularni, NYHA = New York Heart Association. Priređeno preme referenci (4).**

LIJEK	PUT PRIMJENE	UDARNA DOZA	DOZA ODRŽAVANJA	RIZICI/NUSPOJAVE
<b>Flekainid</b>	Peroralno	200 – 300 mg	-	Hipotenzija, undulacija atrija s 1:1 provođenjem, prolongacija QT intervala. Izbjegavati kod ishemijske bolesti srca i/ili značajne
	Intravenozno	1.5-2 mg/kg kroz 10 minuta	-	

				strukturne bolesti srca.
<b>Amiodaron</b>	Intravenozno	5-7 mg/kg kroz 1-2 sata	50 mg/h do maksimuma od 1 g kroz 24 sata	Flebitis, hipotenzija, bradikardija/AV blok. Smanjuje ventrikularnu frekvenciju. Duže vrijeme do konverzije FA u SR (8-12 sati).
<b>Propafenon</b>	Peroralno	450-600 mg	-	Hipotenzija, undulacija atrijske s 1:1 provođenjem, blago produljenje QRS intervala. Izbjegavati kod ishemijske bolesti srca i/ili značajne strukturne bolesti srca.
	Intravenozno	1.5–2 mg/kg kroz 10 minuta.	-	
<b>Ibutilid</b>	Intravenozno	1 mg kroz 10 minuta	nakon pauze od 10 minuta, 1 mg kroz 10 minuta	Prolongacija QT intervala, polimorfna ventrikularna tahikardija/torsades de pointes (3-4% bolesnika). Smanjuje ventrikularnu frekvenciju. Izbjegavati u bolesnika s prolongacijom QT intervala, hipokalemijom, teškom hipertrofijom lijevog ventrikula ili niskom ejelektivskom frakcijom.
<b>Vernakalant</b>	Intravenozno	3mg/kg kroz 10 minuta	Nakon pauze od 15 minuta, 2 mg/kg kroz 10 minuta	Hipotenzija, nepostojane ventrikularne aritmije, prolongacija QT i QRS intervala. Izbjegavati u bolesnika sa sistoličkim arterijskom krvnim tlakom ispod 100 mmHg, preboljelim akutnim koronarnim sindromom unutar 30 dana, zatajivanjem srca NYHA klasifikacije III i IV, prolongacijom QT intervala (nekorigiranim QT intervalom > 440 ms) i teškom aortnom stenozom.

Po stručnim smjernicama i preporukama sljedeći se lijekovi koriste za akutnu konverziju FA u SR:

**Flekainid** – Flekainid je učinkovit za akutnu konverziju u SR kod epizode FA s kratkim trajanjem (<24 sata). Ne bi se smio koristiti kod bolesnika sa strukturnom bolesti srca, pogotovo u onih s disfunkcijom lijevog ventrikula ili koronarnom bolesti srca (105).

Intravenozni flekainid (u režimu davanja 2 mg/kg kroz 10 min) akutno poništava FA nedavnog nastupa u 67-92% bolesnika unutar 6 sati i učinkovitiji je u tome od prokainamida, sotalola, propafenona i amiodarona. Također je za ovu indikaciju moguće koristiti i peroralni oblik flekainida (monodoza od 100 – 400 mg) (130, 131). Jedna randomizirana studija na 79 ispitanika je uspoređivala uspješnost konverzije flekainidom u SR putem intravenozne i peroralne primjene lijeka. Dva sata nakon primjene, konverzija u SR je bila slična za oba načina primjene (64% kod parenteralne vs. 68 % kod oralne formulacije), kao i 8 sati nakon aplikacije (72 vs. 75%). No, vrijeme potrebno za konverziju nakon je bilo značajno kraće kod intravenozne aplikacije (52 vs. 110 minuta) (132).

**Propafenon** – Propafenon je značajno učinkovitiji za konverziju kod paroksizmalne FA u odnosu na perzistentnu FA i u svojoj učinkovitosti se približava flekainidu. Kao što je to slučaj kod flekainida, propafenon se ne preporučuje u bolesnika sa strukturnom bolesti srca, pogotovo u u onih s disfunkcijom lijevog ventrikula ili koronarnom bolesti srca (105).

Intravenozni propafenon (u režimu doziranja od 2 mg/kg kroz 10 - 20 minuta) se koristi za konverziju FA u SR (105). Učestalost konverzije se kreće od 23% do 54% u bolesnika s FA varijabilnog trajanja (133, 134).

Oralni propafenon se za ovu indikaciju može dati kao monodoza od 450–600 mg s učestalošću konverzije od 56% do 83%, ovisno o trajanju FA (135).

Propafenon ima antagonističko djelovanje prema beta-receptorima, ali se klinički značajan učinak blokade beta-receptora očekuje tek pri visokim dozama propafenona, i to u bolesnika koji su spori metabolizatori ovog lijeka (106).

**Ibutilid** – Zbog svojstva ovog lijeka da produlji repolarizaciju i QT interval, postoji potencijal za izazivanje *torsade de pointes* aritmije (TdP). Ibutilid je dostupan samo kao parenteralni oblik za intravenoznu primjenu (u režimu doziranja 1 mg kroz 10 minuta i ponavljanjem doze nakon 20 minuta ukoliko je to potrebno) te je koristan za akutnu konverziju FA u SR. Klinički se ponekad koristi i u bolesnika sa strukturnom bolesti srca, no bez prisutnog zatajivanja srca (105).

U kliničkim studijama učestalost konverzije u SR je bila 28–51%. Ovaj lijek je učinkovit i kod akutne konverzije bolesnika s perzistentnom FA te se, po mišljenju nekih stručnjaka, može (s oprezom) koristiti u bolesnika sa strukturnom bolesti srca (105).

Po mišljenju ESC-a ibutilid bi se mogao uzeti u obzir u ovoj indikaciji ukoliko bolesnik nema ishemijsku ili strukturnu bolest srca u anamnezi (razred preporuke IIa, razina dokaza B) (4).

Iako se njegova učinkovitost u konverziji u SR čini manjom nego u flekainida i propafenona, prednost ibutilida je prosječno kraće vrijeme do konverzije u SR (105).

S obzirom na rizik od proaritmijskog učinka ibutilida (postojana TdP se javlja u 1.7–2.4 % slučajeva, monomorfna ventrikularna tahikardija se javlja u 3.2–3.6% slučajeva), bolesnici bi se nakon primjene

lijeka trebali pratiti kontinuiranim EKG-om barem 4 sata, odnosno dok se duljina QT intervala ne vrati na normalne vrijednosti (105, 136). Premedikacija s intravenozno primjenjenom magnezijevom soli smanjuje rizik od ibutilidom inducirane TdP bez utjecaja na učinkovitost konverzije u SR (137). Rizik za pojavu inducirane TdP je povećan u bolesnika s pridruženim ZS, povećanim QT intervalom prije aplikacije ibutilida, hipokalemijom i hipomagnezemijom. Prije primjene ibutilida bi trebalo provjeriti razine elektrolita u serumu te ih po potrebi korigirati (105).

**Dofetilid** - Glavna indikacija ovog lijeka je zapravo odugoročno održavanje sinusnog ritma, dok se za akutnu konverziju u SR rjeđe koristi (105).

Koristi se i kod bolesnika s pridruženom strukturnom bolesti srca, a njegov oralni oblik se rijetko koristi za konverziju u sinusni ritam. Može se koristiti prije električne konverzije kako bi pomogao u održanju SR odmah nakon same električne konverzije ili spontane konverzije u SR (105).

Ukoliko se dofetilid koristi, bolesnik se mora hospitalizirati budući da postoji klinički značajna mogućnost nastanka nepostojane VT, TdP (oko 1.2%) i iznenadne srčane smrti (105, 138). Rizik od proaritmije se smanjuje prilagodbom doze prema klirensu kreatinina i izbjegavanjem istovremene primjene drugih lijekova koji mogu uzrokovati TdP (105).

**Amiodaron** – konverzija s intravenoznim ili peroralnim oblikom amiodarona nije toliko efikasna u odnosu na druge antiaritmike koji se koriste za ovu indikaciju. Za konverziju je potrebno nekoliko sati više nego što je potrebno kod flekainida, propafenona, ibutilida i vernakalanta (105). Intravenozno primjenjen amiodaron je potencijalno učinkovitiji u konverziji u SR nakon što se daje nekoliko sati ili dana. Oralno primjenjen amiodaron zahtjeva dugoročnu primjenu udarnih doza i uspješno konvertira oko 25% bolesnika u SR nakon 6 tjedana takvog doziranja. Radi ovih svojstava, neki eksperti ga ne preporučuju isključivo u indikaciji akutne konverzije u SR osim, već kao ajuvantnu terapiju kod električne konverzije kako bi se povećala mogućnost uspješne konverzije u SR ili ukoliko se planira dugoročna terapija amiodaronom nakon same konverzije (105).

S druge strane, ESC smjerince daju snažnu preporuku za korištenje amiodarona u indikaciji akutne konverzije FA u SR koja se provodi u bolesnika s pridruženom ishemijskom i/ili strukturalnom bolesti srca (razred preporuke I, razina dokaza A).

Kada se primjenjuje intravenozno, daje se u režimu 150 mg kroz 10 minuta, s naknadnom infuzijom od 1 mg/min kroz 6 sati, pa zatim 0.5 mg/min kroz 18 sati ili se prebaci na peroralni oblik kao dio terapije dugoročnog održavanja sinusnog ritma ukoliko je to planirano (100–200 mg jednom dnevno) (139). Uvijek treba, naravno, imati na umu da amiodaron ima negativni kronotropni učinak, što može biti i korisno kod nekih bolesnika (140).

Ono što je također bitno i treba naglasiti, jest činjenica se elektrofarmakološki učinci amiodarona znatno razlikuju ovisno o intravenskoj ili peroralnoj primjeni lijeka (Tablica 9.) (141, 142).

**Tablica 9. Komparacija elektrofarmakoloških učinaka peroralno i intravenozno primijenjenog amiodarona. Priređeno prema referenci (142).**

VARIJABLA	UČINAK	
	Peroralna primjena	Intravenozna primjena
Produljenje trajanja akcijskog potencijala u miokardu atrija i ventrikula	+++	+
Blokada inaktiviranih natrijevih kanala	+++	++
Usporavanje faze 4 depolarizacije unutar SA	+++	+
Blokada kalcijevih kanala	+++	+++
Nekompetitivna blokada alfa- i beta-adrenoreceptora	+	+ (brži nastup)
Refraktorni period AV čvora	↑↑↑	↑↑↑
Ventrikularni efektivni refraktorni period	↑↑↑	↑
Srčana frekvencija (puls)	↓↓	- / ↓
QRS interval	↑↑	↑
QTc duljina	↑↑↑	- / ↑
A-H interval	↑↑	↑↑↑
HV interval	↑	-
Inhibicija konverzije tiroksina u trijodtironin	+++	-

U usporedbi s peroralno primijenjenim, intravenozno primijenjen amiodaron dovodi do puno manjeg produljenja akcijskog potencijala unutar miokarda atrija i ventrikula te do minimalnog produljenja refraktornog perioda unutar istih. Kao rezultat toga, dolazi do minimalnog produljenja QRS intervala i zanemarivog produljenja QT intervala. Intravenozno primijenjen amiodaron ima mali učinak na duljinu sinusnog ciklusa i ima vazodilatacijsku aktivnost koja dovodi do pojačane aktivnosti simpatikusa što rezultira minimalnim smanjenjem srčane frekvencije ili potpunim izostankom smanjenja iste.

Također, intravenozno primijenjen amiodaron ima potencijalno jaču i bržu antiadrenergičnu aktivnost. A–H interval = Vrijeme od početnog brzog otklona električnog vala u atriju do početnog brzog otklona električnog potencijala u Hisovom snopu; H–V interval = Vrijeme od početnog otklona električnog potencijala Hisovog snopa do nastupa ventrikularne aktivnosti; AV = atrioventrikularni; + = da ili prisutno; - = ne ili odsutno; ↑ = povećanje; ↓ = smanjenje.

Osim toga, učestalost nuspojava amiodarona se, za neke od nuspojava, dosta razlikuje ovisno o dozi održavanja, a za pojavnost nekih nuspojava, poput pulmonalne toksičnosti, je bitna kumulativna doza. Intravenozno primijenjen amiodaron, osim što ima drugačiji elektrofarmakološki, odnosno farmakološki profil, ima i drugačiji sigurnosni profil od peroralno primijenjenog lijeka. Česta nuspojava kod intravenske primjene je hipotenzija koja se javlja u oko 26% bolesnika. No, s druge strane, mnoge

od nuspojava povezane s oralnom primjenom amiodarona su povezane s nakupljanjem lijeka u tkivima koja se dođada tijekom dugotrajne primjene lijeka (Tablica 10.) (144).

**Vernakalant** – Vernakalant je relativno novi antiaritmik koji nije toliko ispitan u kliničkim studijama kao ostali spomenuti antiaritmici. Dostupan je u obliku za intravenoznu primjenu i koristi se za brzu konverziju (učestalost 50% unutar 10 minuta) FA nedavnog nastupa (epizode kraće od 8 dana za bolesnike koji ne idu na kiruršku operaciju i kraće od 4 dana za bolesnike u postkardiokirurškom razdoblju) u SR (105).

Intravenozni vernakalant je po dostupnim podacima učinkovitiji od intravenoznog amiodarona u konverziji perzistentne FA u SR (143). Za sada nije u studijama uspoređivan s drugim antiaritmikima (105).

Vernakalant se može koristiti, po preporuci ESC-a (Slika 9.), kao alternativa amiodaronu u bolesnika s blažim zatajivanjem srca (NYHA kalsifikacija I, II) i/ili ishemijskom bolešću srca ukoliko nemaju hipotenziju ili tešku strukturnu bolest srca, poput teške aortne stenoze (razred preporuke IIb, razina dokaza B)(4).

**Ostali lijekovi** - Neki stariji lijekovi poput kindina i prokainamida se više ne koriste za akutnu konverziju u SR budući da su drugi antiaritmici učinkovitiji u ovoj indikaciji i/ili imaju bolji sigurnosni profil (105). Sotalol i dronedaron se također slabo koriste u ovoj indikaciji zbog relativno male učinkovitosti (105).

Lijekovi poput digoksina, nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala i beta-blokatora nisu učinkoviti u indikaciji akutne konverzije FA u SR, u odnosu na placebo (105).

#### **4.1.4.2.4. "Pill in the pocket" pristup u konverziji FA u SR**

U određene skupine bolesnika s rijetkim, simptomatskim rekurencijama epizoda paroksizmalne FA, monodozu flekainida (300 mg za bolesnike  $\geq$  70 kg tjelesne mase, ostali 200 mg) ili propafenona (600 mg za bolesnike  $\geq$  70 kg tjelesne mase, ostali 450 mg) može uzeti sam bolesnik u izvanbolničkim uvjetima kada osjeti nastup simptoma FA. Ovakav pristup konverziji FA u SR se naziva "pill in the pocket" terapija. Prije nego se propiše bolesniku ovakva terapija, potrebno je potvrditi sigurnost za svakog bolesnika u bolničkim uvjetima (2, 4, 105).

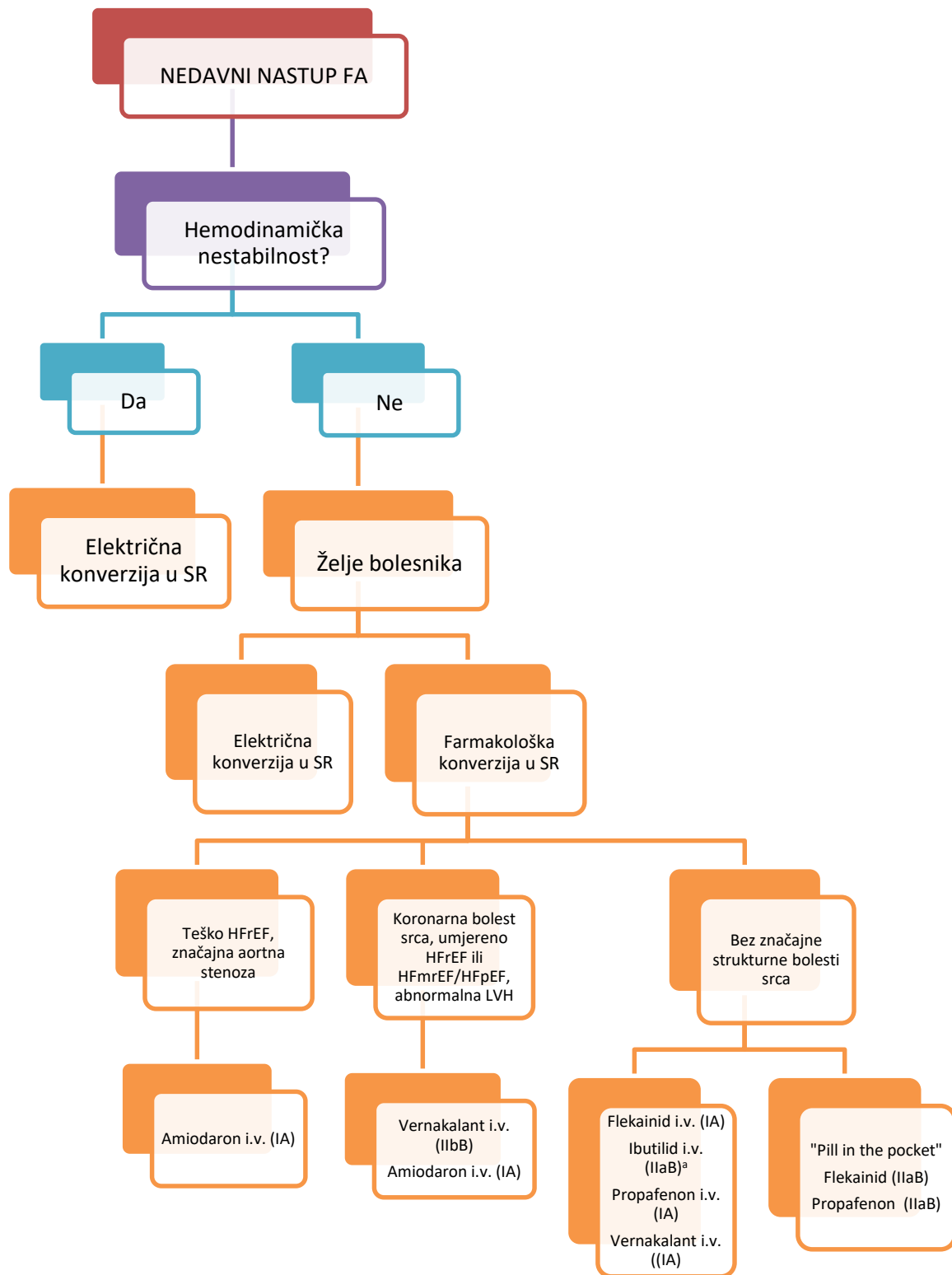
"Pill in the pocket" terapija je samo malo manje učinkovita od standardne konverzije obavljene u bolničkim uvjetima, ali je praktična i pruža bolesniku osjećaj kontrole i sigurnosti (4).

Ovakav pristup kontroli simptoma se ograničava na bolesnike koji nemaju disfunkciju SA ili AV čvora, blokove ventrikularnog provodnog sustava, prolongaciju QT intervala, Brugada sindrom ili strukturnu bolest srca (2). Potencijalna opasnost „pill in the pocket“ terapije (učestalost oko 1%) jest mogućnost konverzije FA u undulaciju atriya niže frekvencije (propafenon i flekainid smanjuju frekvenciju undulacije atriya) koja je dovoljno niska da bi došlo do provođenja impulsa od atriya do ventrikula u

omjeru 1:1, odnosno do ventrikularne frekvencije u rasponu od 200–240 otkucaja u minuti (2, 105). Upravo zbog ovoga bi se oko 30 minuta prije uporabe propafenona ili flekainda trebao uzeti lijek za kontrolu ventrikularne frekvencije (ukoliko ga bolesnici već ne uzimaju) poput beta blokatora ili nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala. Neki stručnjaci također preporučuju da se s lijekom za kontrolu frekvencije uzme i NOAK u slučaju da se FA u bolesnika ne konvertira unutar 48 sati i tako smanji mogućnost stvaranja tromba (105).

Obzirom da se isti problem može javiti i u fizičkim uvjetima prilikom intravenozne primjene antiaritmika Ia i Ic skupine, savjetuje se uspostavljanje kontrole ventrikularne frekvencije u svih hemodinamski stabilnih bolesnika kojima se namjerava dati antiaritmik Ia ili Ic skupine (105).





Slika 9. Dijagram preporuka ESC-a o zbrinjavanju bolesnika sa nedavnim nastupom epizode fibrilacije atrijske putem akutne kontrole ritma. FA = fibrilacija atrijske; HFrEF = zatajivanje srca sa smanjenom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*); HFmrEF = zatajivanje srca sa srednjim rasponom ejeckijske frakcije (engl. *heart failure with mid-range ejection fraction*); HFpEF = zatajivanje srca sa očuvanom ejeckijskom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*); LVH = hipertrofija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular*

**hypertrophy); a = Ibutilid se ne bi smio koristiti kod bolesnika s prolongiranim QT intervalom.**  
Priređeno prema smjernicama ESC-a (4).

#### **4.1.4.2.5. Premedikacija kod električne konverzije u SR**

Premedikacija s amiodaronom (potrebno je nekoliko tjedana terapije), sotalolom, ibutilidom ili vernakalantom može poboljšati učinkovitost električne konverzije FA u SR. Sličan učinak se može očekivati s uporabom flekainida i propafenona. Uporaba navedene premedikacije se preporučuje od strane ESC-a kako bi se poboljšala učinkovitost električne konverzije i smanjila učestalost rekurencije FA (razred preporuke IIa, razina dokaza B) (4).

#### **4.1.4.3. Dugoročno (kronično) održavanje sinusnog ritma (terapija dugoročne kontrole ritma)**

Budući da je cilj terapije kontrole ritma poboljšanje simptoma FA, pri donošenju odluke o provođenju terapije dugoročnog održavanja SR treba uzeti u obzir težinu simptoma, nuspojave antiaritmika i želje pacijenta. Ukratko (4):

1. Cilj terapije dugoročnog održavanja SR je smanjenje simptoma FA;
2. Učinkovitost antiaritmika u ovoj indikaciji je skromna;
3. Klinički uspješna terapija antiaritmikima uglavnom smanjuje učestalost rekurencije FA, ali ne eliminira rekurenciju u potpunosti;
4. Ukoliko se s jednim antiaritmikom ne uspije postići kontrola ritma, odgovarajući bi se terapijski odgovor mogao postići primjenom drugog antiaritmika (u monoterapiji);
5. Nekardiološke nuspojave antiaritmika i proaritmijski učinak ovih lijekova se često javljaju;
6. Sigurnosnom profilu bi trebalo dati prednost prilikom propisivanja ovih lijekova, dok bi učinkovitost trebala biti u drugom planu.

Osim terapije antiaritmikima i nefarmakološkim metodama kontrole ritma (kateterska ablacija), zbrinjavanje pridruženih kardiovaskularnih stanja može smanjiti težinu simptoma FA i omogućiti učinkovitije održavanje SR. Ovo uključuje smanjenje tjelesne težine, kontrolu arterijskog krvnog tlaka, liječenje zatajivanja srca, tjelesnu aktivnost koja povoljno djeluje na kardiorespiratorni status itd. (4).

Slično kao kod akutne konverzije u SR, prije (ili istovremeno tijekom) uporabe antiaritmika potrebno je primijeniti lijek za kontrolu ventrikularne frekvencije u bolesnika koji imaju ventrikularnu frekvenciju  $\geq 110$  otkucaja/min u mirovanju za vrijeme trajanja epizode FA. Lijek za kontrolu ventrikularne frekvencije se primjenjuje kontinuirano, zajedno s antiaritmikom (tj. lijekom za kontrolu ritma) čak i kada je bolesnik u SR. Ukoliko se pojavi epizoda FA, lijek za kontrolu frekvencije (AV blokator) sprječava pojavu visoke frekvencije te time i potencijalno smanjuje simptome FA. Također, blokada AV čvora je korisna u prevenciji visoke ventrikularne frekvencije ukoliko dođe do

prelaska FA u undulaciju atrija s provođenjem 1:1, što se može dogoditi kada se koriste antiaritmici IA i IC skupine (145).

Što se tiče izbora antiaritmika za početu terapiju dugoročne kontrole ritma, u pravilu se bira lijek s boljim sigurnosnim profilom (4).

#### 4.1.4.3.1. Lijekovi za terapiju kroničnog održavanja sinusnog ritma

**Amiodaron** – Amiodaron je relativno učinkovit antiaritmik s antagonističkim učinkom na više vrsta ionskih kanala. Ima negativno kronotropno djelovanje i siguran je za uporabu u bolesnika sa zatajivanjem srca (4).

Proaritmijski učinak amiodarona u obliku TdP aritmije može nastupiti, no njena incidencija je puno rjeđa u usporedbi s ostalim aritmijama III skupine (manje od 1%), naročito u dozama održavanja  $\leq 400$  mg/dan (146). ESC savjetuje redovne kontrole QT intervala, T i U valova (4).

Amiodaron često uzrokuje nekardiološke nuspojave, naročito kod dugotrajne terapije radi čega se smatra lijekom drugog izbora u bolesnika u kojih je primjereno koristiti druge antiaritmike (4). Kao što je već navedeno, učestalost ovih nuspojava može ovise o ukupnoj dnevnoj dozi održavanja, kao i o kumulativnoj dozi amiodarona (144) (Tablica 10).

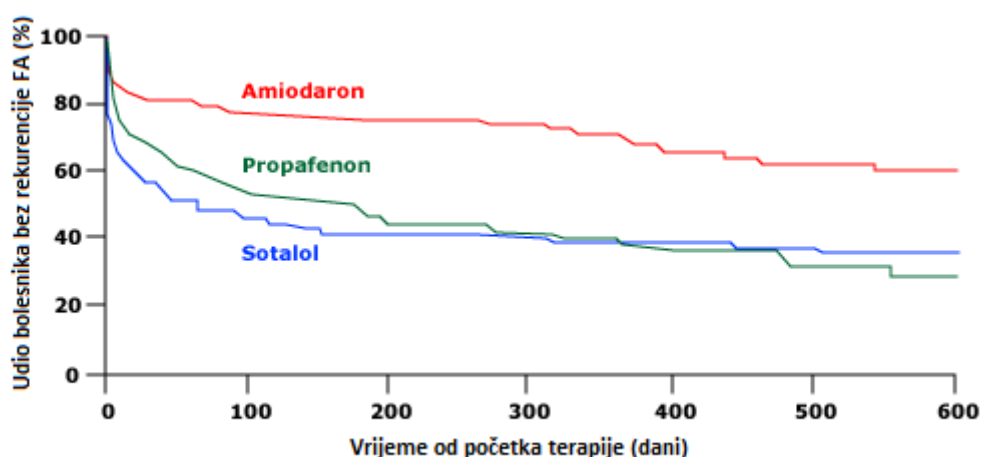
**Tablica 10. Nuspojave amiodarona po organima i organskim sustavima.** Priređeno prema referenci (144).

NUSPOJAVA	UČESTALOST (%)
<u>Pluća</u>	
Kašalj, pogotovo s infiltratima na rendgenu prsnog koša	5 do 15 (>400 mg/dan)
	1 do 2 ( $\leq 400$ mg/dan)
<u>Štitnjača</u>	
Hipotireodizam i hipertireodizam	2 do 24
	3 do 4 ( $\leq 400$ mg/dan)
<u>Srce</u>	
Bradikardija i atrioventrikularni blok	3 do 5
Proaritmija	<1
<u>Jetra</u>	
Razina ALT i AST u serumu više od 2 puta iznad normalne vrijednosti	15 do 50
	1 do 2 ( $\leq 400$ mg/dan)
Hepatitis i ciroza jetre	<3
<u>Oči</u>	
Kornelani mikrodepoziti	>90
„Halo vision“, pogotovo noću	<5
Optički neuritis	1
<u>Koža</u>	
Fotoosjetljivost	25 to 75
Plavo obojenje kože	<10

<u>Gastrointestinalni sustav</u>	
Mučnina, anoreksija, konstipacija	30 4 do 5 ( $\leq 400$ mg/dan)
<u>Živčani sustav</u>	
Razne manifestacije uključujući ataksiju, parestezije, perifernu neuropatiju, poremećaj spavanja, poremećaj pamćenja i tremor	3 do 30 4 do 5 ( $\leq 400$ mg/dan)
<u>Genitourinarni sustav</u>	
Epididimitis i erektilna disfunkcija	<1

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza.

U usporedbi s ostalim antiaritmikima, amiodaron je najučinkovitiji lijek za dugoročno održavanje sinusnog ritma, ali također nosi i najveći rizik od dugoročnih komplikacija (Slika 10.) (147, 148).



Slika 10. Grafički prikaz rezultata studije „Canadian Trial of Atrial Fibrillation“ (CTAF) u kojoj je randomizirano ispitano 403 bolesnika sa barem jednom epizodom fibrilacije atrijske kroz 6 mjeseci. Bolesnici su bili podjeljeni u tri grupe. Jedna je primala nisku dozu amiodarona, druga propafenon, treća sotalol. Nakon 16 mjeseci, vjerojatnost od ostanka u sinusnom ritmu je bila najveća s amiodaronom (65 vs. 37% za sotalol i propafenon) kao i vrijeme do rekurencije (medijan >468 vs. 98 dana). Nije bilo razlike u mortalitetu između tri grupe ispitanika dok je postojao gotovo statistički značajan trend prema odustajanju od terapije radi nuspojava u grupi liječenoj amiodaronom (18 vs. 11 % kod sotalola i propafenona). Na ordinati je prikazan udio bolesnika bez rekurencije fibrilacije atrijske, izražen u postocima. Na apscisi je prikazano vrijeme praćenja unutar studije, izraženo u danima. Priredeno prema referenci (87).

**Dronedaron** – Dronedaron je relativno učinkovit za održavanje sinusnog ritma. Ima negativno kronotropno djelovanje i smanjuje stopu hospitalizacije zbog kardiovaskularnih uzroka (uglavnom radi FA), kao i mortalitet (kardiovaskularne etiologije) u bolesnika s paroksizmalnom FA, perzistentnom FA ili undulacijom atrijske koji imaju barem jedan kardiovaskularni komorbiditet. Uporaba dronedarona dovodi do povećanog mortaliteta u bolesnika s nedavnom dekompenzacijom usred zatajivanja srca (bez obzira na prisutnost FA u bolesnika) i u bolesnika s permanentnom FA u kojih ne dolazi do održavanja SR (4).

Upravo zato se njegova primjena ne preporučuje u bolesnika s teškim zatajivanjem srca (NYHA klasifikacija III i IV) ili u onih koji su bili hospitalizirani radi dekompenzacije usred ZS unutar zadnja 4 tjedna. Isto vrijedi za one s ejekcijskom frakcijom <35 % (145).

Europska agencija za lijekove (EMA) i Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) ne savjetuju uporabu dronedarona u bolesnika s permanentnom FA (149, 150).

Usljed primjene dronedarona treba uzeti u obzir umjereno povećanje koncentracije kreatinina u serumu, kao posljedica smanjenog izlučivanja kreatinina uz nepromjenjenu funkciju bubrega (Tablica 11.)(4).

**Propafenon i flekainid** – Ova dva lijeka Ic. skupine antiaritmika, su klinički učinkovita u prevenciji rekurencije FA. Zbog rizika od proaritmije (tj. izazivanja ventrikularnih aritmija), trebalo bi ih se koristiti samo u bolesnika bez značajne ishemijske bolesti srca ili zatajivanja srca. S obzirom na mogućnost konverzije FA u undulaciju atrijske s provodnjem 1:1, prije propafenona i flekainida bi trebalo primijeniti neki od lijekova za kontrolu ventrikularne frekvencije (beta-blokatori, verapamil, diltiazem) (4).

Propafenon i flekainid su podjednako učinkoviti u dugoročnom održavanju SR u bolesnika s FA (151).

Propafenon se ne preporučuje u bolesnika s FA koja je posredovana vagalnim tonusom zbog slabe blokade beta-adrenergičkih receptora te posljedično mogućeg pogoršanja paroksizmalne FA (145).

**Kinidin i dizopiramid** – ova dva lijeka iz Ia. skupine po Vaughan-Williams klasifikaciji su povezana s povećanom smrtnosti od svih uzroka (OR 2.39; 95 % CI 1.03-5.59, 1 smrtni slučaj na 109 liječenih; 95 % CI 34-4985) nakon godinu dana korištenja. Uzrok povećane smrtnosti je vjerojatno veća pojavnost ventrikularnih aritmija, konkretno *torsades de pointes*. Iako se ovaj proaritmijski učinak uglavnom viđa pri visokim dozama, uporaba ovih lijekova u dugoročnom održavanju SR u bolesnika s FA je rijetka (4).

Dizopiramid može biti koristan u bolesnika s FA koja je posredovana vagalnim tonusom kao što se viđa primjerice u sportaša ili tijekom spavanja. Ovaj lijek također smanjuje simptome kod bolesnika s hipertrofičnom kardiomiopatijom no može pogoršati simptome zatajivanja srca u podlozi (4, 151).

**Sotalol** – ovaj antiaritmik III. skupine (koji ujedno ima aktivnost neselektivnog beta-blokatora) nosi značajan rizik od TdP aritmije (oko 1%). Za razliku od racemičnog sotalola, uporaba čistog d-enantiomera (koji inače nema učinak blokade beta-adrenergičkih receptora) je povezana s povećanim mortalitetom u usporedbi s placeboom u bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula nakon infarkta miokarda, vjerojatno kao posljedica ventrikularnih aritmija (OR 2.47; 95% CI 1.2-5.05; 1 smrtni slučaj na 166 liječenih; 95 % CI 61 – 1159) (4, 152).

**Dofetilid** – Dofetilid je antiaritmik III. skupine koji uglavnom nije dostupan u Europi. Dofetilid se ponekad koristi za održavanje SR u bolesnika koji ne pokažu odgovor na druge antiaritmike te u onih sa zatajivanjem srca (4).

Kada se koristi u indikaciji dugoročnog održavanja SR u bolesnika s FA, po dostupnim studijama dofetilid ne povećava mortalitet, no s obzirom da postoji rizik od pojave TdP, utjecaj ovog lijeka na mortalitet kod dugoročne terapije nije moguće u potpunosti isključiti (151).

**Tablica 11. Peroralna primjena antiaritmika koji se koriste za dugoročnu kontrolu ritma nakon konverzije FA u sinusni ritam.** Priređeno prema referenci (4).

LIJEK	DOZA	GLAVNE KONTRAINDIKACIJE I UPOZORENJA	SITUACIJE KOJE BI ZAHTEJVALE PREKID PRIMJENE LIJEKA	USPORAVANJE FREKVENCIJE PUTEM BLOKADE AV ČVORA	PREPORUČENO PRAĆENJE EKG-A NA POČETKU TERAPIJE
<b>Amiodaron</b>	Udarna doza 600 mg u podjeljenim dozama kroz 4 tjedna, doza održavanja 200 mg jednom na dan	Potreban je oprez kod istovremene uporabe s drugim lijekovima koji produljuju QT interval i u bolesnika s bolestima SA čvora, AV čvora i provodnog sustava u srcu. Dozu istovremeno primjenjenih VKA i digitalisa bi trebalo smanjiti. Povećan rizik od miopatije sa statinima. Potreban je oprez u bolesnika s bolestima jetre.	Prolongacija QT intervala >500 ms	10–12 otkucaja/min u FA	Odmah prije terapije, nakon tjedan dana, nakon 4 tjedna
<b>Dronedaron</b>	400 mg dva puta na dan	Kontraindiciran u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klasifikacije III ili IV, u srčane dekompenzacije usred zatajivanja srca, za vrijeme istovremene terapije s drugim lijekovima koji	Prolongacija QT intervala >500 ms	10 – 12 otkucaja/min u FA	Odmah prije terapije, nakon tjedan dana, nakon 4 tjedna

		<p>produžuju QT interval i jakim CYP3A4 inhibitorima, kada je klirens kreatinina &lt;30 ml/min. Kod istovremene primjene s digitalisom, beta-blokatorima i nekim statinima potrebno smanjiti doze tih lijekova. Povećanja koncentracije serumskog kreatinina od 0.1–0.2 mg/dL su česta i ne odražavaju pad renalne funkcije. Potreban je oprez u bolesnika s bolestima jetre.</p>			
<b>Flekainid</b>	100–150 mg dva puta na dan	Kontraindicirano kod bolesnika s klirensom kreatinina <50 mg/mL, jetrene bolesti, ishemijske bolesti srca te smanjene ejakcijske frakcije lijevog ventrikula. Potreban je oprez kod bolesnika s bolestima SA čvora, AV čvora i provodnog sustava u srcu. CYP2D6 inhibitori poput fluoksetina ili tricikličkih antidepresiva povećavaju koncentraciju flekainida u plazmi.	Prolongacija QRS intervala >25% od početnih vrijednosti	Nema	Odmah prije terapije, dan iza početka terapije, 2-3 dana od početka terapije
<b>Flekainid produženo oslobađanje</b>	200 mg jednom na dan				
<b>Propafenon</b>	150–300 mg tri puta	Kontraindicirano u ishemijskoj bolesti	Prolongacija QRS	Marginalno smanjenje	Odmah prije terapije, dan

	na dan	srca i kod smanjene	intervala		iza početka
<b>Propafenon</b>	225–425	ejekcijske frakcije	>25% od		terapije, 2-3
<b>produženo</b>	dva puta na	lijevog ventrikula.	početnih		dana od
<b>oslobađanje</b>	dan	Potreban je oprez	vrijednosti		početka
		kod bolesnika s			terapije
		bolestima SA čvora,			
		AV čvora i			
		provodnog sustava			
		u srcu, smanjene			
		renalne funkcije,			
		smanjene jetrene			
		funkcije i astme.			
		Propafenon			
		povećava			
		koncentracije			
		digoksina i			
		varfarina u plazmi.			
<b>d, l -sotalol</b>	80–160 mg	Kontraindiciran u	Prolongacija	Slično kao kod	Odmah prije
	dva puta na	prisutnosti	QT intervala	visokih doza	terapije, dan
	dan	značajne	>500 ms, QT	beta blokatora	iza početka
		hipertrofije lijevog	prolongacija		terapije, 2-3
		ventrikula, u	>60 ms		dana od
		bolesnika sa	nakon		početka
		zatajivanjem srca sa	početka		terapije
		smanjenom	terapije		
		ejekcijskom	(tiracije)		
		frakcijom,			
		hipokalemijom,			
		klirensom kretinina			
		<50 mg/mL.			
		Umjerena renalna			
		disfunkcija zahtjeva			
		pažljivu prilagodbu			
		doze.			

FA = fibrilacija atrija; AV = atrioventrikularni; CYP2D6 = citokrom P450 2D6; CYP3A4 = citokrom P450 3A4; EKG = elektrokardiogram; NYHA = New York Heart Association; SA = sinoatrijski; VKA = antagonist vitamina K.

Općenito, ESC preporučuje da se uporaba kinidina, dizopiramida, dofetilida i sotalola ograniči na specifične situacije. Također, preporučuje da se kombinacije aniaritmika koji produžuju QT interval izbjegavaju u terapiji kontrole ritma u bolesnika s FA (4).



#### **4.1.4.3.2. Odabir antiaritmika u indikaciji dugoročne kontrole ritma ovisno o komorbiditetima bolesnika**

Odabir antiaritmika za dugoročnu kontrolu ritma ovisi o prisutnosti komorbiditeta, kardiovaskularnog rizika, potencijala za proaritmiju, nekardiološkim nuspojavama antiaritmika, preferenciji bolesnika i težini simptoma FA (Slika 11.) (4).

Svi od dolje preporučenih lijekova su superiorniji od placeba u ovoj indikaciji, ali, kao što je već navedeno, amiodaron je najučinkovitiji lijek u ovoj indikaciji te smanjuje ventrikularnu frekvenciju ukoliko dođe do epizode FA (145). Bez obzira na uvjerljivo veću učinkovitost amiodarona, njegova uporaba nije uvijek prvi izbor radi lošeg sigurnosnog profila (4, 145).

Preporuke, ovisno o komorbiditetima u bolesnika s FA su sljedeće:

**FA u bolesnika bez pridružene strukturne bolesti srca** – Za ovu skupinu bolesnika koja uključuje i one s arterijskom hipertenzijom koji nemaju hipertrofiju lijevog ventrikula, ESC daje prednost uporabi dronedarona, flekainida, propafenona i sotalola (razred preporuke I, razina dokaza A), a može se primijeniti i dofetilid (4,145).

Neki stručnjaci preferiraju uglavnom flekainid ili propafenon kao prvi izbor antiaritmika u ovih bolesnika zbog relativno dobrog sigurnosnog profila, učinkovitosti i lakoće uporabe. Također savjetuju oprez kod uporabe ovih lijekova u bolesnika preko 70 godina starosti s obzirom na veću mogućnost koronarne bolesti srca kod ove populacije (145).

Neki kardiolozi ipak preporučuju primjenu amiodarona u niskim dozama (100 – 200 mg/dan) zbog dokazane učinkovitosti i male incidencije TdP aritmije (145).

**FA u bolesnika s pridruženom strukturnom bolesti srca, bez zatajivanja srca** – Za ovu skupinu bolesnika ESC preporučuje primjenu amiodarona, dronedarona i sotalola (razred preporuke I, razina dokaza A) (4).

Zbog boljeg sigurnosnog profila, neki stručnjaci preferiraju uporabu dronedarona ili sotalola. Prednost dronedarona nad sotalolom jest lakša uporaba (potrebno je manje praćenja prilikom početka terapije), no sotalol je učinkovitiji u ovoj indikaciji (145). S obzirom na podtipove strukturne bolesti srca postoje eventualne varijacije u preporukama:

- a) Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti srca – U ovih bolesnika, kao prihvatljive terapijske opcije se koriste sotalol, dronedaron, dofetilid i amiodaron. ESC kod ovih bolesnika preporučuje uporabu dronedarona za dugoročnu kontrolu ritma (razred preporuke I, razina dokaza A), dok drugi daju prednost sotalolu kod ove populacije radi boljeg nekardiološkog sigurnosnog profila (145). Iako je amiodaron svoju superiornost u učinkovitosti nad pokazao u studijama CTAF, AFFIRM i SAFE-T, u podgrupi ispitanika iz

studije SAFE-T s koronarnom bolesti srca učinkovitost sotalola i amiodarona je bila jednaka (88, 152, 154).

- b) Bolesnici s hipertrofijom lijevog ventrikula – zbog subendokardijalne ishemije i elektrofizioloških abnormalnosti koje ovi bolesnici imaju, povećan je rizik od proaritmije usred uporabe antiaritmika (145). ESC preporučuje uporabu dronedarona, sotalola ili amiodarona u ovih bolesnika (razred preporuke I, razina dokaza A), iako neki eksperti smatraju da je rizik od proaritmije usred uporabe sotalola u ove skupine bolesnika prevelik (4, 145). ESC ipak naglašava da je prije uporabe sotalola u ovoj indikaciji (i općenito) potrebno pažljivo procijeniti rizik od proaritmije (4).

**FA u bolesnika s pridruženim zatajivanjem srca ili LVEF <35 %** – Kod ove skupine bolesnika se za indikaciju dugoročne kontrole ritma preporučuju amiodaron i eventualno dofetilid (4, 145). Sotalol, propafenon, dronedaron i flekainid se ne bi trebali koristiti temeljeno na rezultatima studija koje pokazuju povećanje mortaliteta kao posljedicu njihove primjene (145).



**Slika 11.** Dijagram koji prikazuje preporuke ESC-a za korištenje antiaritmika u terapiji dugoročne kontrole ritma ovisno o komorbiditetima bolesnika. FA = fibrilacija atrijska; LVH = (eng. *left ventricular hypertrophy*) hipertrofija lijevog ventrikula; a = terapija sotalolom uključuje obaveznu procjenu rizika za proaritmiju; b = ablacija kateterom uključuje izoizolaciju plućnih vena i može se

izvoditi radiofrekvencijskim ili kriobalonskim kateterom; c = ablacija kateterom kao terapija prvog izbora je obično rezervirana za bolesnika sa zatajivanjem srca i tahikardiomiopatijom; d = amiodaron je terapija drugog izbora u mnogih bolesnika zbog nekardioloških nuspojava. Priređeno prema ESC smjernicama (4).

#### **4.1.4.3.3. Uloga ostalih lijekova koji se ne koriste službeno (*engl. off label*) u terapiji kontrole ritma kod bolesnika s FA**

##### **1. Lijekovi koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS)**

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II (ARB) podjednako smanjuju incidenciju fibrilacije atrijske u određenih skupina bolesnika (151).

Postoje znanstveni dokazi koji upućuju na to da inhibicija renin-angiotenzim-aldosteronskog sustava smanjuje incidenciju FA. Mogući mehanizmi uključuju smanjenje širenja tkiva atrijske (*engl. atrial stretch*), smanjenje fibroze atrijske, smanjenje aktivnosti „okidača“ iz pulmonalnih vena i prevenciju remodeliranja atrijske (155).

Dokazi iz kliničkih studija ukazuju na to da najveću korist od ovih lijekova što se tiče primarne prevencije nastanka (novootkrivene) FA imaju bolesnici sa zatajivanjem srca, tj. disfunkcijom lijevog ventrikula i hipertenzivni bolesnici s hipertrofijom lijevog ventrikula (4, 155). Usprkos dobrim rezultatima, problem meta analiza koje ovo pokazuju jest da se temelje na *post hoc* analizama randomiziranih studija čiji cilj istraživanja nije bila FA te heterogenost podataka koje su uključene u metanalize radi čega se ovi dokazi smatraju slabima (155).

Po dostupnim dokazima se čini da je efikasnost ACE i ARB u sekundarnoj prevenciji rekurencije FA veća od efikasnosti u primarnoj (OR 0.45 vs. 0.80) (151). No treba napomenuti da takvi dokazi potječu od više malih studija te nisu potvrđeni u većim, kvalitetnijim studijama (155).

Iako postoje podaci iz pretkliničkih i kliničkih studija da antagonisti aldosterona smanjuju incidenciju FA u primarnoj (spironolakton) i sekundarnoj prevenciji (eplerenon), dostupni dokazi su nedovoljne snage da bi se preporučila njihova uporaba isključivo u indikaciji prevencije nastanka epizoda FA (4, 155).

##### **2. Beta-blokatori**

U usporedbi s placebom, beta-blokatori su povezani sa smanjenim rizikom od novonastale FA u bolesnika s HFrEF i sinusnim ritmom iako neki eksperti smatraju da je nedovoljno znanstvenih dokaza da bi se njihova uporaba preporučila isključivo za ovu indikaciju (4, 151). Iako za ove lijekove postoje podaci da smanjuju simptomatske rekurencije FA, ti učinci mogu postojati zbog smanjenja ventrikularne frekvencije što može dovesti do asimptomatske FA (4).

### 3. Statini

Periopertivna terapija statinima se u manjim randomiziranim kontroliranim studijama pokazala korisnom za smanjenje rizika od nastanka postoperativne FA, ali se u dobro dizajniranoj studiji taj učinak nije potvrdio uporabom rosuvastatina (4, 156). Ovi lijekovi ne smanjuju incidenciju nastanka FA u drugim situacijama (4).

### 4. Polinezasićene masne kiseline

Iako su neke opservacijske studije (nisu sve) pokazale korist primjene polinezasićenih masnih kiselina u primarnoj prevenciji FA, randomizirane kontrolirane studije nisu pokazale korist njihove primjene kod sekundarne prevencije FA (157).

Stav ESC-a jest da je korist primjene polinezasićenih masnih kiselina bilo u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji FA upitna (4).

Od ovih skupina lijekova, u pravilu se u određenim situacijama samo preporučuju (slabe preporuke) ACE inhibitori, ARB i beta-blokatori u indikaciji smanjenja incidencije FA. Preporuke ESC-a su sljedeće:

- ACE inhibitori, ARB i beta blokatori se mogu uzeti u obzir za primarnu prevenciju FA u bolesnika s HFrEF (razred preporuke IIa, razina dokaza A);
- ACE inhibitori i ARB se mogu uzeti u obzir za primarnu prevenciju FA u bolesnika s hipertenzijom, naročito pridruženom hipertrofijom lijeve klijetke (razred preporuke IIa, razina dokaza B);
- Premedikacija s ACE inhibitorima ili ARB se može uzeti u obzir za sekundarnu prevenciju FA u bolesnika koji su planirani za električnu konverziju u SR i ujedno primaju antiaritmik (razred preporuke IIb, razina dokaza B);
- ACE inhibitori ili ARB nisu preporučeni za sekundarnu prevenciju paroksizmalne FA u bolesnika bez pridružene bolesti srca ili s pridruženom bolesti srca niskog stupnja (razred preporuke III , razina dokaza B).

#### 4.2. Farmakološko smanjenje rizika od tromboembolijskih događaja

Najčešća ozbiljna komplikacija FA je arterijska tromboembolija, od koje je klinički najnačajniji entitet moždani udar (158).

Moždani udari koji nastaju kao posljedica embolizacije trombom koji potječe iz lijevog atrija ili aurikule lijevog atrija se prezentiraju karakteristikama ishemijskog moždanog udara (IMU) (158). Karakteristika moždanih udara usred FA jest da su u pravilu teži nego oni koji potječu od embolije kao posljedice bolesti karotidnih arterija, dok su tranzitorne ishemijske atake (TIA) usred FA „dugotrajnije“, oboje vjerojatno zbog većih embolusa kod FA (159). Također, bolesnici s IMU usred FA imaju lošiju prognozu (veću invalidnost, veći mortalitet) od onih čiji je ishemijski moždani udar

druge etiologije, čak i kada se uzme u obzir viša životna dob u bolesnika čiji je IMU rezultat FA (160). Osim navedenog, FA je također povezana s „tihim“ cerebralnim infarktima (161).

Terapija oralnim antikoagulansima kod bolesnika s FA sprječava većinu moždanih udara (i ostalih tromboembolijskih događaja) koji nastaju kao rezultat FA (smanjuje rizik za oko 66% neovisno o početnom riziku) te smanjuje mortalitet u tih bolesnika (4, 163). Također, bolesnici koji su primali antikoagulanse, a koji ipak dožive moždani udar kao posljedicu FA, obično imaju manje cerebralne infarkte s nižim mortalitetom u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili na terapiji antikoagulansima. Ovo je vjerojatno posljedica smanjenja moždanih udara kao posljedice embolusa iz lijevog atrija, tako da je udio moždanih udara radi bolesti malih cerebralnih arterija ili druge etiologije veći u bolesnika s FA koji su primali antikoagulantnu terapiju (163).

#### 4.2.1. Klasifikacija rizika od ishemijskog moždanog udara

Svi bolesnici s FA nemaju isti rizik od IMU te svi bolesnici nemaju jednaku korist, a samim time ni potrebu za primjenom terapije oralnim antikoagulansima. Postoji više faktora rizika za IMU kod ovih bolesnika koji su uklopljeni u sheme stratifikacije rizika (tzv. scorovi), pogodne za kliničku uporabu zbog svoje jednostavnosti primjene. One se temelje na malim kohortnim studijama te su dodatno usavršene i validirane na većem broju bolesnika (4). Tako su primjerice razvijeni *CHADS<sub>2</sub> score*, *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score*, model iz *Framingham Heart Study*, *R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> index*, *ATRIA stroke risk score*, *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III)* i *Atrial Fibrillation Investigators (AFI)*. Općenito, sve studije koje su se bavile istraživanjem nezavisnih faktora predviđanja rizika za tromboembolijske događaje identificirale su šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, stariju životnu dob (>65 godina) i preboljeli moždani udar (ili TIA) kao takve faktore rizika. Gore navedeni modeli (tj. scorovi) uključuju prijašnji embolijski incident, arterijsku hipertenziju i stariju životnu dob u kalkulaciju rizika za budući tromboembolijski događaj (164).

Dva najčešće korištena modela za predviđanje rizika od tromboembolijskog događaja su CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tablica 12.) (164).

**Tablica 12. Prikaz sustava bodovanja i definicija modela CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Priređeno prema referenci (164).**

DEFINICIJA I SUSTAV BODOVANJA ZA CHADS <sub>2</sub> I CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc MODELE	
<u>CHADS<sub>2</sub> akronim</u>	<u>Bodovi</u>
<b>Kongestivno zatajivanje srca</b>	1
<b>Arterijska hipertenzija</b>	1
<b>Dob ≥75 godina</b>	1
<b>Šećerna bolest</b>	1
<b>MU , TIA, tromboembolijski događaj u anamnezi</b>	2
<b><i>Najveći mogući iznos bodova</i></b>	<b>6</b>
<u>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc akronim</u>	<u>Bodovi</u>
<b>Kongestivno zatajivanje srca</b>	1

<b>Arterijska hipertenzija</b>	<b>1</b>
<b>Dob ≥75 godina</b>	<b>2</b>
<b>Šećerna bolest</b>	<b>1</b>
<b>MU , TIA, tromboembolijski događaj u anamnezi</b>	<b>2</b>
<b>Vaskularna bolest u anamnezi (preboljeli IM, PAB ili aortni plak)</b>	<b>1</b>
<b>Dob 65 do 74 godine</b>	<b>1</b>
<b>Ženski spol</b>	<b>1</b>
<b>Najveći mogući iznos bodova</b>	<b>9</b>

CHADS<sub>2</sub> = (engl. Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or Thromboembolism (2 boda)); CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = (engl. Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 boda), Diabetes mellitus, Prior Stroke or TIA or thromboembolism (2 boda), Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category); IM = infarkt miokarda; MU = moždani udar; PAB = periferna arterijska bolest; TIA = tranzitorna ishemijska ataka.

Prediktivna učinkovitost ovih dvaju modela se uspoređivala u više kohortnih studija (164). U najvećoj takvoj studiji od skoro 80 000 ispitanika ta dva modela su imala sličnu (i skromnu) vjerojatnost predikcije (164, 165). Druge studije su pokazale slične rezultate (164).

No, bez obzira na ovakve rezultate, struka, uključujući i ESC, uglavnom preporučuje korištenje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modela (razred preporuke I, razina dokaza A) (4, 164). Međutim, problem kod CHADS<sub>2</sub> modela jest da ne uključuje vrednovanje utjecaja životne dobi, ženskog spola i možda arterijske vaskularne bolesti (Tablica 13.), zbog čega se mogu previdjeti rizici od TE u nekih skupina bolesnika. Životna dob je inače pouzdano važan faktor rizika za TE, ženski spol se pokazao kao faktor rizika u većini studija (iako ne u svima), a arterijska vaskularna bolest se pokazala korisnom za predviđanje rizika od TE u nekim studijama (164).

**Tablica 13. Stratifikacija rizika od ishemijskog moždanog udara usred fibrilacije atrijske prema CHADS<sub>2</sub> i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelima. Priređeno prema referenci (164).**

<u>CHADS<sub>2</sub> model (zbroj bodova)</u>	<u>Učestalost ishemijskog moždanog udara (% godišnje)*</u>
<b>0</b>	<b>0.6%</b>
<b>1</b>	<b>3.0%</b>
<b>2</b>	<b>4.2%</b>
<b>3</b>	<b>7.1%</b>
<b>4</b>	<b>11.1%</b>
<b>5</b>	<b>12.5%</b>
<b>6</b>	<b>13.0%</b>
<u>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc model (zbroj bodova)</u>	<u>Učestalost ishemijskog moždanog udara (% godišnje)*</u>
<b>0</b>	<b>0.2%</b>
<b>1</b>	<b>0.6%</b>
<b>2</b>	<b>2.2%</b>
<b>3</b>	<b>3.2%</b>

4	4.8%
5	7.2%
6	9.7%
7	11.2%
8	10.8%
9	12.2%

\* Prikazana učestalost moždanih udara je objavljena 2012. godine i nije prilagođena s obzirom na uporabu acetilsalicilatne kiseline. Učestalost moždanih udara u najnovijim kohortnim studijama bi se mogla razlikovati od prikazanih vrijednosti.

#### 4.2.2. Klasifikacija rizika od krvarenja u bolesnika s FA i indikacijom za kroničnu antikoagulantnu terapiju

Svi antikoagulansi povećavaju rizik od krvarenja, od kojih je najopasnije intrakranijalno krvarenje (IKK) (162, 168). Prema većini suvremenih studija ovaj rizik od IKK se kreće od 0.2 do 0.4% godišnje, a po nekim procjenama i do 0.5% (162, 164).

Postoji više sustavnih pregleda u kojima su identificirani sljedeći faktori rizika od krvarenja uslijed primjene antikoagulansa kod bolesnika s FA (169):

- Dob >75 godina;
- Istodobna primjena antiagregacijskih lijekova (npr. acetilsalicilatna kiselina, klopidogrel, nesteroidni protuupalni lijekovi);
- Polifarmacija;
- Nekontrolirana arterijska hipertenzija;
- Klinički značajno krvarenje u anamnezi (npr. iz ulkusa želuca, cerebralno krvarenje);
- Loše kontrolirana terapija oralnim antikoagulansima.

Kako bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja kreirano je više modela (scorova) čija je svrha pojednostavljeno identificiranje rizika za krvarenje uslijed primjene oralnih antikoagulansa. Uglavnom su razvijeni na bolesnicima koji su koristili antagoniste vitamina K (VKA) (4) s ciljem da se naglasi važnost praćenja terapije i poduzmu mjere smanjenja rizika (2, 4).

Razvijeno je više modela poput *Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA)*, *HAS-BLED*, *The outpatient bleeding risk index (OBRI)*, *HEMORR2HAGES* te noviji *ABC (Age, Biomarkers, Clinical history)* model. U svim navedenim modelima starija životna dob je faktor rizika za krvarenje, dok su mnogi faktori rizika za krvarenje ujedno i faktori rizika od ishemijskog moždanog udara usred FA (Tablica 14.) (4, 168).

**Tablica 14. Promjenjivi i nepromjenjivi faktori rizika od krvarenja u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.** Priređeno prema referenci (4).

<b>FAKTORI RIZIKA OD KRVARENJA KOJE JE MOGUĆE PROMIJENITI</b>
Hipertenzija (pogotovo ako je sistolički tlak >160 mmHg) <sup>a, b, c</sup>
Nepostojani INR ili vrijeme u terapijskom rasponu <60% sa VKA
Lijekovi koji povećavaju rizik krvarenja poput antiagregacijskih lijekova i NSAID <sup>a, d</sup>
Prekomjerna konzumacija alkohola (≥8 pića tjedno) <sup>a, b</sup>
<b>FAKTORI RIZIKA OD KRVARENJA KOJE JE PONEKAD MOGUĆE PROMIJENITI</b>
Anemija <sup>b, c, d</sup>
Abnormalna funkcija bubrega <sup>a, b, c, d</sup>
Abnormalna funkcija jetre <sup>a, b</sup>
Reduciran broj trombocita ili poremećena funkcija istih <sup>b</sup>
<b>FAKTORI RIZIKA OD KRVARENJA KOJE NIJE MOGUĆE PROMIJENITI</b>
Dob <sup>e</sup> (>65 godina) <sup>a</sup> (≥75 godina) <sup>b, c, d</sup>
Klinički značajno krvarenje u anamnezi <sup>a, b, c, d</sup>
Moždani udar u anamnezi <sup>a, b</sup>
Bolest bubrega ovisna o dijalizi ili transplantacija bubrega <sup>a, c</sup>
Ciroza jetre <sup>a</sup>
Maligna bolest <sup>b</sup>
Genetski faktori (CYP 2C9 polimorfizmi) <sup>b</sup>
<b>BIOMARKERI KAO FAKTORI RIZIKA ZA KRVARENJE</b>
Visoko osjetljivi troponin ( <i>hs Tnl</i> ) <sup>e</sup>
Diferencijacijski faktor rasta-15 ( <i>Growth differentiation factor-15</i> ) <sup>e</sup>
Koncentracija kreatinina u serumu/klirens kreatinina (procijenjen) <sup>e</sup>

Svi navedeni faktori se nalaze u barem jednom od modela za previđanje rizika od krvarenja za bolesnike na terapiji sa oralnim antikoagulantima. VKA = antagonisti vitamina K; <sup>a</sup>Izvedeno iz HAS-BLED modela; <sup>b</sup>Izvedeno iz HEMORR2HAGES modela; <sup>c</sup>Izvedeno iz ATRIA; <sup>d</sup>Izvedeno iz ORBIT; <sup>e</sup>Izvedeno iz ABC modela.

Od spomenutih modela najčešće se koristi HAS-BLED (Tablica 15) te je preporučeno od strane ESC-a kao i nekih drugih društava poput Kanadskog kardiološkog društva (Canadian Cardiovascular Society) (2, 4, 168).

**Tablica 15. Kliničke karakteristike HAS-BLED modela.** Priređeno prema referenci(168).

SLOVO IZ AKRONIMA	KLINIČKA KARAKTERISTIKA*	BODOVI	ZBROJ BODOVA	BROJ KRVARENJA NA 100 BOLESNIKA/GODINA (OVISNO O ZBROJU BODOVA)†
<b>H</b>	Nekontrolirana arterijska hipertenzija	1	0	1.13
<b>A</b>	Abnormalna jetrena i/ili renalna funkcija	1 ili 2	1	1.02



(po 1 bod svaka)				
<b>S</b>	Moždani udar u anamnezi	1	2	1.88
<b>B</b>	Hemoragijska dijateza	1	3	3.74
<b>L</b>	Nepostojane vrijednosti INR-a (kod bolesnika koji koriste varfarin)	1	4	8.70
<b>E</b>	Starija životna dob (> 65 godina)	1	5 do 9	<i>Nedovoljno podataka</i>
<b>D</b>	Lijekovi (ASK ili NSAID) i/ili prekomjerna uporaba alkohola (po 1 bod svaka)	1 ili 2		
<b>Najviše 9 bodova</b>				

HAS-BLED model je validiran samo u bolesnika s fibrilacijom atrija koji su koristili varfarin. ASK= acetilsalicilatna kiselina; INR = internacionalni normirajući omjer (*engl. INR - International Normalized Ratio*); NSAID = nesteroidni protuupalni lijekovi (*engl. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*). \* Arterijska hipertenzija je definirana kao sistolički arterijski tlak >160 mmHg. Abnormalna bubrežna funkcija je definirana kao potreba za kroničnom dijalizom, renalnom transplantacijom ili koncentracijom kreatinina u serumu  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$ . Abnormalna jetrena funkcija je definirana kao kronična jetrena bolest (npr. ciroza) ili biokemijski nalazi koji ukazuju na znatan hepatički poremećaj (npr. bilirubin povećan više od dva puta od gornje granice referentnih vrijednosti uz povišenje aspartat transaminaze, alanin transaminaze i/ili alkalne fosfataze više od tri puta od gornje granice referentnih vrijednosti). Hemoragijska dijateza uključuje kronični poremećaj krvarenja ili krvarenje u anamnezi koje je zahtijevalo zbrinjavanje hospitalizacijom ili transfuzijom krvi. Nepostojane vrijednosti INR-a za bolesnika na varfarinu uključuju neujednačene vrijednosti INR-a, previsoke vrijednosti INR-a i bolesnike kojima su vrijednosti INR-a manje od 60 % vremena unutar terapijskog raspona. ¶ Podaci iz inicijalne validacijske kohortne studije (114). Podaci iz suvremenih kohortnih studija se mogu razlikovati od ovih procjena.

#### **4.2.3 Odluka o početku terapije oralnim antikoagulansima u bolesnika s FA**

Termini: visoki, srednji i niski rizik se često koriste za klasifikaciju rizika od embolizacije u bolesnika s FA. Bolesnici se svrstavaju u te kategorije nakon što se odredi njihov individualni rizik (recimo po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu) (164).

Pacijent za kojeg se procijeni da spada u kategoriju visokog rizika ima rizik od embolizacije značajno viši od rizika za klinički značajno krvarenje (naročito intrakranijalno krvarenje) ukoliko bi se propisala

kronična antikoagulantna terapija (164). Rizik od intrakranijalnog krvarenja se kreće oko 0.25 do 0.5% godišnje u studijama s novijim antikoagulansima (171-174).

Većina se stručnjaka slaže da bi rizik od embolizacije od 2% godišnje (bez antikoagulantne terapije) predstavljao visoki rizikom, dok drugi smatraju da bi ta vrijednost trebala biti 1–2% godišnje. Bolesnicima s  $\geq 2$  boda po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu taj rizik je u pravilu veći od 2% godišnje (164).

Bolesnici s niskim rizikom od embolizacije su oni za koje nije vjerojatno da bi imali korist od antikoagulantne terapije. Ovo su obično osobe s godišnjom incidencijom od IMU usred fibrilacije atrijske <1%. Većina muškaraca s 0 bodova po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu i bolesnici s jednim bodom po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu imaju godišnju incidenciju IMU <1 % godišnje (175).

Kontrolirane studije u kojima se proučavala antikoagulantna terapija u bolesnika s FA i visokim rizikom od IMU su dale jake dokaze da bolesnici muškog spola s  $\geq 2$  boda po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu i bolesnice s  $\geq 3$  boda po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu imaju korist od kronične terapije oralnim antikoagulansima (ESC - razred preporuke I, razina dokaza A) (4, 164).

S obzirom da faktori rizika od embolizacije nisu identični u smislu rizika kojeg nose za bolesnika, postoji široki raspon apsolutnog rizika među bolesnicima s 1 bodom prema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu (0.6- 2.75%), što znatno otežava kliničku odluku o propisivanju kronične terapije oralnim antikoagulansima u ove skupine bolesnika (164).

Sudeći po dostupnim podacima, ženski spol kao faktor rizika ne povećava incidenciju IMU u odsutnosti drugih faktora rizika. Stoga se ne preporučuju OAK kod bolesnica bez drugih faktora rizika po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu (ESC- razred preporuke III, razina dokaza B) (4, 162).

Što se tiče bolesnika muškog spola s 1 bodom po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu te za bolesnice s 2 boda po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu, preporučuje se razmotriti propisivanje oralne antikoagulacijske terapije u svrhu prevencije tromboembolijskih događaja, ali nakon uzimanja u obzir svih karakteristika bolesnika te bolesnikovih želja (razred preporuke IIa, razina dokaza B) (4).

Kod bolesnika s 0 bodova po CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modelu, ne preporučuje se propisivanje OAK (ESC - razred preporuke III, razina dokaza B) (4, 162). No, kao i kod bolesnika s bilo kojim rizikom od tromboembolijskih događaja, klinička prosudba bi trebala igrati veliku ulogu u ovoj odluci (164).

#### **4.2.4. Oralni antikoagulansi u indikaciji prevencije tromboembolijskih događaja u bolesnika sa FA**

##### **4.2.4.1. Antagonisti vitamina K (kumarini)**

###### **4.2.4.1.1. Klinička učinkovitost VKA u liječenju fibrilacije atrijske**

Varfarin i drugi antagonisti vitamina K (npr. acenokumarol, fenpropakumon, fluindion) su bili prvi antikoagulansi koji su se koristili za tromboprolifaksu u bolesnika s FA (4, 175). Terapija s VKA smanjuje rizik od IMU u bolesnika a FA za 75% i smrtnost za 25% u usporedbi s kontrolnom skupinom (placebo ili acetilsalicilatna kiselina). Ovi lijekovi se već dugo koriste za ovu indikaciju te je broj znanstvenih podataka koji pokazuju dobre ishode kao rezultat njihove primjene velik. Ova korist se također vidi i u suvremenim studijama gdje su VKA uspoređivani sa novim oralnim antikoagulansima kod bolesnika s FA. Klinička uporaba VKA je ograničena njihovom uskom terapijskom širinom, potrebom za čestim praćenjem koagulacijskih parametara i podešavanjem doziranja (4). Također, učinak (samim time i doza održavanja) ovih lijekova jako ovisi o interakcijama s drugim lijekovima, unosu vitamina K putem prehrane, metabolizmu vitamina K, kao i o genskim polimorfizmima (175). Dakle, glavne prednosti VKA nad drugim antikoagulansima (tj. NOAK-ima) su sljedeće (177):

1. Veliki broj kliničkih dokaza, uključujući onih o dugotrajnoj uporabi VKA te dugogodišnje iskustvo kliničara s njihovom uporabom;
2. Veća učinkovitost od drugih oralnih antikoagulasna u bolesnika s mehaničkim srčanim zaliscima te su trenutno jedini terapijski izbor za tromboembolijsku profilaksu kod ove skupine bolesnika i/ili u bolesnika s reumatskom bolesti mitralnog zaliska;
3. Niska cijena i samim time bolja dostupnost;
4. Bogato kliničko iskustvo u poništavanju antikoagulacijske aktivnosti ukoliko situacija to zahtjeva (npr. kod teškog krvarenja) s vitaminom K, svježe smrznutom plazmom (*eng. FFP = fresh frozen plasma*) ili primjenom koncentrata protrombinskog kompleksa (*engl. PCC = prothrombin complex concentrate*), iako ne postoje klinički dokazi da ovo dovodi do manjeg mortaliteta među bolesnicima u kojih se pojavi klinički značajno krvarenje usred uporabe antikoagulanasa;
5. Mogućnost da se adekvatnim praćenjem antikoagulacijskog učinka lijeka on pojača ili smanji. Ovo može biti važno kod osoba koje bi potencijalno imale znatno drugačiji odgovor na lijek ili prokoagulacijsko stanje koje bi zahtjevalo veću dozu antikoagulanasa (npr. antifosfolipidni sindrom) gdje primjena NOAK-a ne bi bila primjerena;
6. Mogućnost provjere antikoagulacijskog učinka lijeka u svakog bolesnika, pa i u bolesnika s višim stupnjem kronične bubrežne bolesti, bolesnika s ekstremnim odstupanjem od

prosječne tjelesne mase ili bolesnika koje uzimaju lijekove koji bi stupali u interakciju s VKA.

Glavni nedostaci VKA nad drugim antikoagulansima (tj. NOAK) su sljedeći (177):

1. Više stope krvarenja i tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s FA u odnosu na NOAK;
2. Potreba za čestim praćenjem aktivnosti VKA što je povezano s većim ekonomskim troškovima i teretom za pacijenta (iako ovakvo praćenje INR-a može biti pozitivno za adherenciju u nekih bolesnika);
3. Doza potrebna za odgovarajući antikoagulacijski učinak varira ovisno o promjenama u prehrani, prisustvu drugih bolesti i brojnim lijekovima koji mogu ući u interakciju s VKA.

#### 4.2.4.1.2. Praćenje terapije s VKA u liječenju fibrilacije atrijske

Za bolesnike koji su na stabilnoj antikoagulacijskoj terapiji s VKA, postotak vremena u terapijskom intervalu (*engl. TTR = time in therapeutic range*) se često koristi kao mjera kvalitete kontrole antikoagulacije. TTR se može mjeriti raznim metodama (npr. linearna interpolacija između INR vrijednosti, postotak INR vrijednosti u terapijskom intervalu, presjek vrijednosti INR-a u jednoj vremenskoj točki koji su u terapijskom rasponu). Vrijednost TTR-a za pojedinog bolesnika ovisi o metodi kojom se on mjeri kao i o točnoj širini terapijskog intervala koja se smatra ciljnom. TTR od 65–70% se uglavnom smatra prihvatljivim i dostižnim u većine bolesnika (175).

Dakle, ukoliko je bolesnik adekvatan dio vremena u terapijskom intervalu, VKA su učinkoviti u prevenciji IMU u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Postoje klinički parametri koji mogu pomoći u identifikaciji bolesnika za koje postoji veća mogućnost postizanja adekvatnog TTR-a. Ti parametri su inače sadržani u SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> modelu bodovanja. Bolesnici koji imaju dobar rezultat pri bodovanju ovim modelom (0-2 boda) imaju u prosjeku viši mTTR od onih koji imaju lošiji rezultat pri bodovanju (>2 boda) (Tablica 16.) (4, 176).

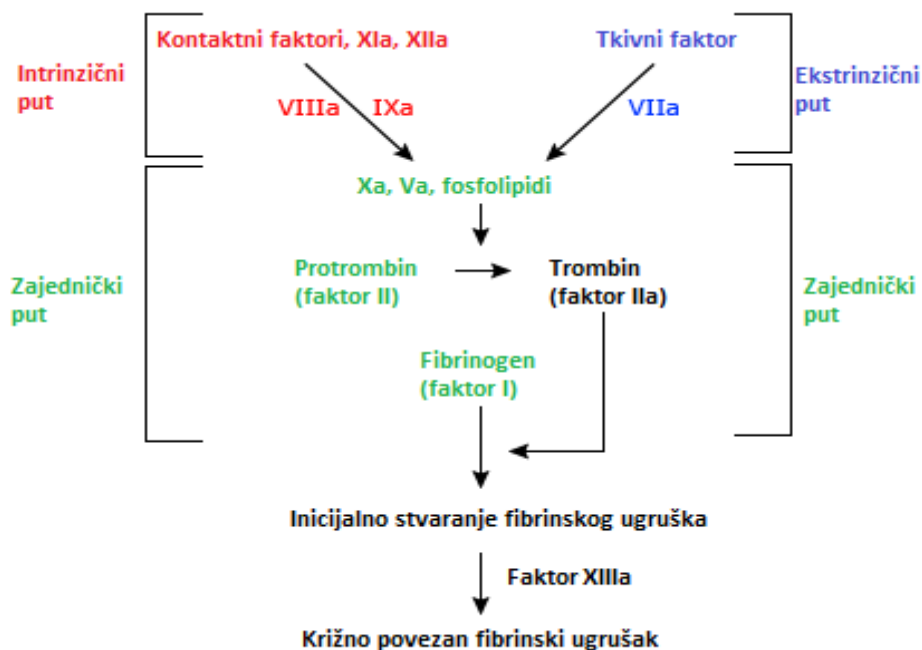
**Tablica 16. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> model procjene koristi VKA.** Priređeno prema referenci (176).

FAKTOR	BROJ BODOVA
Ženski spol	1
Životna dob (<60 godina)	1
Određeni komorbiditeti u anamnezi*	1
Lijekovi koji stupaju i interakciju sa VKA	1
Konsumacija duhanskih proizvoda (unutar 2 godine)	2
Rasa (osim bijele)	2
<b><i>Maksimalni zbroj bodova</i></b>	<b>8</b>

VKA = antagonisti vitamina K. Broj bodova 0-2 sugerira da bi bolesnik imao veću korist od primjene VKA; broj bodova >2 sugerira da bi bolesnik možda imao veću korist od alternativne terapije (npr. NOAK). \* Barem dvoje od navedenog u anamnezi: šećerna bolest, koronarna bolest srca/infarkt

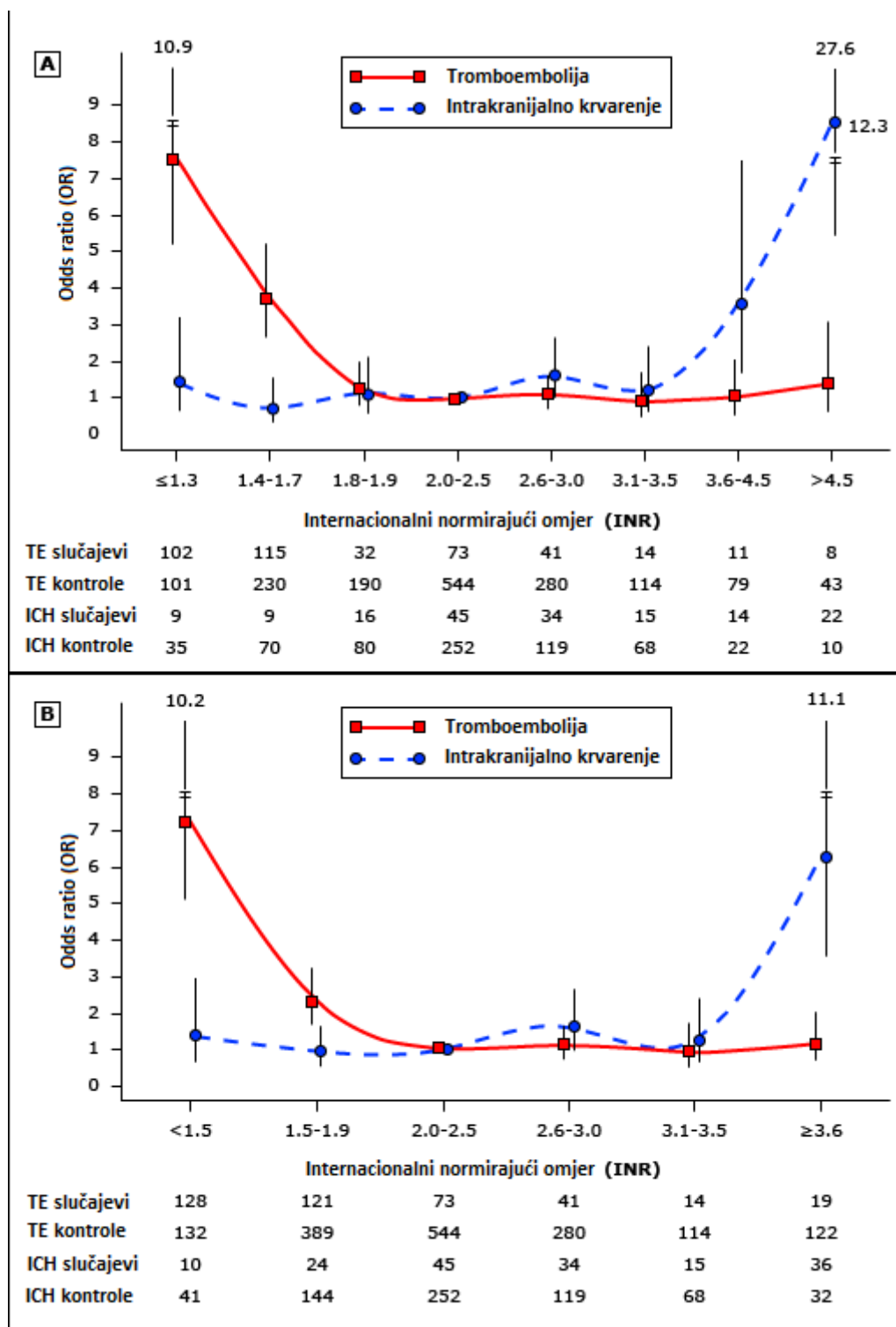
miokarda, periferna arterijska bolest, kronično zatajivanje srca, preboljeli moždani udar, plućna bolest, jetrena ili bubrežna bolest.

S obzirom da se protrombinsko vrijeme kao parametar (reflektira koagulacijsku aktivnost ekstrinzičkog puta-Slika 12.) pokazalo pouzdanim za praćenje antikoagulacijske aktivnosti VKA, uporaba ovog parametra se preporučuje u tu svrhu, ali bi se rezultati mjerenja trebali izražavati u obliku internacionalnog normirajućeg omjera (INR-a) kako bi rezultati izmjenjenog protrombinskog vremena bili usporedivi među različitim laboratorijima. Za bolesnike s nevalvularnom fibrilacijom atriya referentne vrijednosti INR-a se po većini smjernica kreću 2.0 – 3.0 (2, 175).



Slika 12. Pojednostavljeni shematski prikaz intrinzičkog (crvena boja), ekstrinzičkog (plava boja) i zajedničkog (zeleno) koagulacijskog puta. Kontaktne faktore (eng. *contact factors*) uključuju prekalicrein i kininogen visoke molekularne mase (engl. *HMWK = high molecular weight kininogen*). U biokemijskom laboratoriju, aktivnost intrinzičkog i zajedničkog koagulacijskog puta se može procijeniti mjerenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Aktivnost ekstrinzičkog i zajedničkog koagulacijskog puta se može procijeniti mjerenjem protrombinskog vremena (PV). Trombinskim vremenom (TT) se može procijeniti aktivnost zadnjeg koraka u zajedničkom koagulacijskom putu, konverzije fibrinogena u fibrin korištenjem egzogenog trombina (faktor IIa). Fibrin se dodatno unakrsno povezuje pomoću aktiviranog faktora XIII (XIIIa) čime fibrin postaje netopiv u 5 M otopini ureje ili monokloroctenoj kiselini. Ovo dodatno povezivanje pomoću faktora XIIIa nije moguće procijeniti preko PT-a, aPTT-a ili TT-a. Priređeno po referenci (177).

Vrijednosti INR-a ispod donje granice terapijskog raspona ukazuju na povećanu incidenciju tromboembolijskih događaja, dok vrijednosti INR-a iznad vrijednosti gornje granice ukazuju na povećanu mogućnost krvarenja (Slika 13.) (175).



Slika 13. Grafički prikaz intervala INR-a te rizika krvarenja i tromboembolije u bolesnika s FA. (177). Na slikama A i B su prikazane vrijednosti omjera izgleda (engl. odds ratio) za tromboembolijske događaje i intrakranijalno krvarenje (na ordinati) za pojedine intervale INR vrijednosti (na apscisi). Na slici A postoji 8 INR intervala na apscisi dok na slici B postoji 6 intervala. Na obje slike se INR interval 2.0–2.5 koristi kao referentni. Vertikalne linije na grafovima prikazuju interval pouzdanosti (engl. *CI = confidence interval*). Broj slučajeva i kontrola za pojedine događaje pri određenom INR intervalu je ispisan ispod grafa na obje slike. TE = tromboembolija (engl. *thromboembolism*); ICH = intrakranijalno krvarenje (engl. *intracranial hemorrhage*). Priređeno po referenci (177).

#### 4.2.4.1.3. Započinjanje liječenja s varfarinom

Prije početka terapije s VKA preporučuje se napraviti određena mjerenja (177):

- protrombinsko vrijeme (PT), izraženo kao INR i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, kako bi se otkrile bilo kakve kogulacijske abnormalnosti;
- kompletna krvna slika (KKS), uključujući broj trombocita;
- koncentracija kreatinina u serumu te procjena glomerularne filtracije (eGFR);
- funkcionalni testovi jetre kako bi se predvidjele promjene u metabolizmu varfarina;
- test na trudnoću kod žena reproduktivne dobi s obzirom da su VKA teratogeni lijekovi.

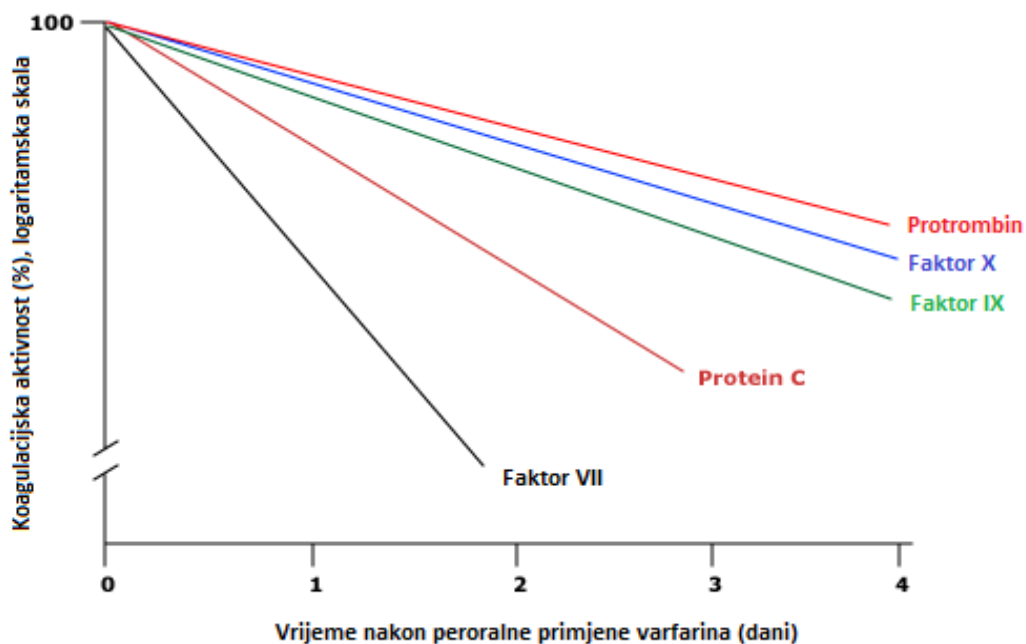
Određeni genski polimorfizmi su povezani s promijenjenom osjetljivošću na varfarin i druge VKA.

Glavni geni koji su povezani s ovom promjenom su geni za vitamin K epoksid reduktaza kompleks, podjedinica 1 (VKORC1) („meta“ djelovanja VKA) i izoforma jetrenog citokroma P450 2C9 (CYP2C9), koja metabolizira varfarin i acenokumarol u neaktivne metabolite. Jedno od glavnih pitanja vezano za ove genske polimorfizme jest da li provoditi rutinske testove u bolesnika u kojih bi se trebala započeti terapija s VKA. Uglavnom, rutinsko farmakogenetsko testiranje se ne preporučuje. Podaci dobiveni iz dvije metanalize (s ukupno oko 3000 obrađenih ispitanika) su pokazale da ovakvo rutinsko testiranje na genske polimorfizme (za CYP2C9 i/ili VKORC1) ne smanjuje učestalost krvarenja ili tromboembolijskih događaja (4, 177-179).

Što se tiče početnih doza varfarina, veliki broj stručnjaka se slaže da početna doza varfarina bude  $\leq 5$  mg s obzirom da nema dokaza da više doze dovode do boljih kliničkih ishoda, već naprotiv, dovode do previsokih vrijednosti INR-a koje bi mogle dovesti do krvarenja (177, 180). Ovo naročito vrijedi za pothranjene bolesnike (manji unos vitamina K), starije bolesnike, one koji imaju jetrenu bolest, bubrežnu bolest i/ili koriste lijekove koji potencijalno povišuju koncentraciju varfarina u serumu (npr. amiodaron). Iznimke mogu biti bolesnici u kojih se na temelju prijašnjeg korištenja varfarina očekuje da će trebati veće doze (177).

Postoji još jedan razlog radi kojeg bi bilo preporučljivo krenuti s nižom početnom dozom varfarina. Teorijski je moguće da visoke početne doze varfarina mogu dovesti do smanjenja antikoagulantnih faktora (protein S i protein C) ovisnih o vitaminu K što dovodi do izraženijeg prokoagulantnog stanja. Naime, osim faktora kogulacije II (protrombina), VII, IX i X, gama-karboksilacija posredovana vitamin K epoksid reduktaza kompleksom (VKORC) je bitan proces u aktivaciji i nekih antikoagulacijskih faktora tj. proteina S i proteina C. Ova dva antikoagulacijska faktora inače inhibiraju aktivirane faktore koagulacije Va i VIIIa. Primjena VKA utječe samo na aktivaciju *de novo* sintetiziranih nefunkcionalnih faktora ovisnih o VKORC (te samim time i njihovu aktivnost) dok su već ranije formirani faktori funkcionalni sve dok ne nestanu iz cirkulacije. Vrijednosti vremena polueliminacije iz cirkulacije ovih faktora se inače međusobno razlikuju. S obzirom da su poluvremena eliminacije faktora VII i proteina C kraća od ostalih faktora ovisnih o vitaminu K, može nastupiti prolazno (1 do 2 dana)

prokoagulantno stanje. Naime, za potpuni antikoagulacijski učinak bitno je inhibicija aktivacije faktora koagulacije X i II, što nastupa nakon otprilike 3 dana od početka terapije. Dakle, iako već ranije dolazi do smanjenja protrombinskog vremena (tj. INR-a), radi smanjenja koncentracije faktora VII ( $t_{1/2} = 4 - 6$  sati), antikoagulantni učinak VKA ne nastupa barem 3 dana (puni učinak nastupa otprilike unutar tjedan dana) nakon početka terapije ovim lijekovima. Drugim riječima, s obzirom da protein C ima relativno kratko vrijeme polueliminacije u usporedbi s faktorima koagulacije II i X, dolazi do prolaznog prokoagulacijskog učinka VKA. Ovaj učinak je rijetko od kliničkog značenja (kumarinska nekroza) no mogao bi biti značajan kod visokih (udarnih) doza na početku liječenja s VKA, naročito kod osoba s nasljednom deficiijom proteina C (175) (Slika 14.).



**Slika 14.** Učinak varfarina na koncentraciju funkcionalnih koagulacijskih i antikoagulacijskih faktora. Aktivnost različitih koagulacijskih i antikoagulacijskih faktora je prikazana na grafu (na ordinati, logaritamska skala) kao funkcija vremena (apscisa) u danima nakon uzimanja varfarina (10 mg/dan per os, 4 dana za redom) u zdravih dobrovoljaca. Aktivnost faktora koagulacije VII se prva smanjuje. Potpuni antikoagulacijski učinak ne nastupa dok se koncentracija funkcionalnih faktora II (protrombin), IX i X ne smanji dovoljno (na otprilike 10 – 35% koncentracije prije liječenja). Koncentracija funkcionalnog proteina C pada brzo radi čega u nekih pacijenata može doći do prolaznog hiperkoagulabilnog stanja koje se može klinički manifestirati kao kumarinska nekroza. Priređeno po referenci (175).

Što se tiče prilagodbe doza tijekom prvih dana terapije s varfarinom, obično se PV/INR mjeri jednom dnevno u hospitaliziranih bolesnika dok se u ambulatornim uvjetima preporučuje prvo mjerenje INR-a treći dan nakon početka terapije varfarinom. Nakon trećeg dana (uključujući treći dan), doziranje varfarina ovisi o izmjerenom PV/INR-u. U tu svrhu postoje nomogrami, odnosno algoritmi koji se mogu razlikovati (177).



Kao pomoć pri doziranju varfarina dostupni su i kalkulatori koji uzimaju u obzir dodatne kliničke varijable uključujući i interakcije s nekim lijekovima (181, 182). Njihova korist je pokazana u randomiziranoj studiji koja je uključivala 13 052 ispitanika iz 32 centra gdje su korištena dva kalkulatora za doziranje (PARMA 5 ili DAWN AC). Učinkovitost tih kalkulatora je uspoređivana s učinkovitosti procjene doziranja od strane samih zdravstvenih djelatnika. Rezultati studije govore u prilog tome da je TTR bio statistički značajno bolji u grupi ispitanika čije su doze bile određivane kalkulatorima, naročito kada je riječ o manje iskusnim zdravstvenim djelatnicima. No stopa kliničkih ishoda (krvarenje, tromboembolijski događaji, smrt) se nije statistički značajno razlikovala među skupinama (181).

#### **4.2.4.1.4. Doza održavanja varfarina i učestalost praćenja PV/INR vrijednosti**

Doza održavanja varfarina varira značajno od bolesnika do bolesnika te se kreće od  $<2$  mg do  $\geq 10$  mg dnevno. Kod nekih bolesnika će biti potrebne izrazito visoke doze (tzv. varfarinska rezistencija) te treba imati na umu da trenutno nema dokaza da tako visoke doze varfarina dovode do povećane toksičnosti ili nuspojava u odnosu na niže doze, pod uvjetom da su vrijednosti INR-a u terapijskom rasponu (177).

U kliničkoj praksi ne postoje univerzalno prihvaćeni protokoli za prilagodbu doza u kroničnoj terapiji varfarinom te prilagodba doza među različitim protokolima zna znatno varirati (183-185). Ali, ipak rezultati kliničkih studija govore u prilog tome da uporaba algoritama doziranja te korištenje već spomenutih kalkulatora za doziranje varfarina dovodi do boljeg TTR-a što je povezano s nižim rizikom od tromboembolijskih događaja i krvarenja (186, 187).

Kronično praćenje PV/INR-a se može provoditi u ambulantama, antikoagulacijskim klinikama ili samokontrolom. Znanstveni dokazi govore u prilog tome da se najbolje vrijednosti TTR-a ostvaruju samokontrolom INR-a (pomoću kućnih uređaja) i samopodešavanjem doza varfarina. Ovaj način kontrole TTR-a zahtjeva edukaciju bolesnika, te brigu o uređajima za mjerenje INR-a, radi čega nije pogodan za sve bolesnike (177).

Intervali periodičkog mjerenja PV/INR-a ovise o stabilnosti (ujednačenosti) izmjerenih vrijednosti kroz određeni vremenski period kao i o promjenama u kliničkom statusu bolesnika. Hospitaliziranim bolesnicima se obično svakodnevno mjeri PV/INR zbog višestrukih faktora koji za vrijeme hospitalizacije mogu utjecati na apsorpciju i metabolizam varfarina. Kao kod bolesnika u kojih je tek započeta terapija varfarinom, bolesnici čije su vrijednosti PV/INR-a izvan terapijskog intervala zahtijevaju često mjerenje istog (npr. svaki dan, svaki drugi dan, 2-3 puta tjedno), što ovisi o protokolima institucije koja kontrolira PV/INR. Isto vrijedi za bolesnike u kojih je došlo do promjene u kliničkom statusu. Jednom kada dođe do stabilizacije antikoagulacijskog učinka (tj. stabilizacije PV/INR vrijednosti) kroz razdoblje od barem 1–2 tjedna, PV/INR vrijednosti se mogu početi rjeđe kontrolirati, u intervalima od 2–4 tjedna. Često se koristi praćenje u intervalima od 4 tjedna (177). Za

bolesnike koji imaju kontinuirano ujednačene vrijednosti PV/INR-a neki eksperti savjetuju da im se interval mjerenja može povećati i do 12 tjedana (183).

Treba uvijek imati na umu da novu promjenu doze varfarina ne bi trebalo raditi ukoliko nije prošlo barem 3 dana od zadnje promjene doze varfarina, odnosno mjerenja PV/INR-a nakon 3 dana od uvođenja nove doze varfarina (177).

Dakle, periodičko mjerenje INR-a će detektirati puno bolesnika s prekomjerno izraženim antikoagulacijskim učinkom (INR iznad referentnih vrijednosti) prije nego se dogodi krvarenje kao posljedica antikoagulacije varfarinom. Ali ipak, periodičko praćenje INR-a nije u potpunosti protektivno budući da može postojati kratak vremenski period za vrijeme kojeg je INR blago povišen (iznad gornje granice referentnog intervala) što predviđa potencijalni hemoragijski događaj, a kada INR neće biti izmjeren i korigiran na vrijeme (177).

To se jasno vidi iz jednog preglednog rada gdje je prikazano 32 pacijenata s krvarenjem izazvanim primjenom varfarina. Izmjereni prosječni INR u trenutku krvarenja kod tih bolesnika je bio 5.9, dok je prosječni izmjereni INR kod zadnjeg mjerenja (prije krvarenja) iznosio 3.0 (188). Osim toga, bitna činjenica jest da će u puno slučajeva krvarenje izazvano varfarinom nastupiti i kod bolesnika s INR-om unutar referentnih vrijednosti (177).

#### **4.2.4.1.5. Promjenjivi faktori pri lošoj vrijednosti TTR-a**

Dva velika promjenjiva faktora koji utječu na stabilnost antikoagulacijskog učinka su loša adherencija i vrlo niske količine dnevnog unosa vitamina K putem hrane (177).

- **Adherencija** – Više različitih faktora može utjecati na adherenciju pri antikoagulacijskoj terapiji s VKA. Bolesnici se često zabune kada je riječ o doziranju VKA. Ispravno doziranje otežava različito doziranje unutar istog tjedna, promjena režima doziranja VKA između dva različita mjerenja PV/INR-a. Osim toga, bolesnici ponekad ne razumiju upute kako pravilno primijeniti lijek. Ovakvi problemi se mogu izbjeći dodatnom edukacijom bolesnika (177).
- **Dnevni unos vitamina K ili deficijencija vitamina K** - Dnevni unos vitamina K putem hrane, tj. veličina tjelesne zalihe vitamina K utječu na učinkovitost VKA. Ovu činjenicu ne treba protumačiti na način da bi trebalo smanjiti unos vitamina K putem hrane već da bi vitamin K trebalo unositi ravnomjerno. Upravo u određenom broju slučajeva loš rezultat INR vrijednosti može biti posljedica niskog unosa vitamina K. Nizak dnevni unos vitamina K putem prehrane kao i deficijencija vitamina K može učiniti bolesnikov odgovor na VKA izrazito varijabilnim kroz određeni vremenski period. Ovom problemu su naročito izloženi pothranjeni bolesnici (177). Upravo radi navedenoga, suplementacija niskim dozama vitamina K (K1) je provedena putem nekoliko kliničkih studija, od kojih su dvije bile randomizirane kontrolirane studije (189). U sustavnom pregledu iz 2016. godine, koji je

uključivao 15 studija (sveukupno 1838 ispitanika), je zaključeno da suplementacija vitamina K pri jako niskim dozama (100 – 500 µg dnevno) može dovesti do klinički značajnog poboljšanja TTR vrijednosti (190). Podaci iz nekoliko kliničkih studija govore da suplementacija niskim dozama vitamina K (100 – 200 µg dnevno) dovodi do bolje kontrole INR-a (191). Čini se da je ovakva intervencija najprikladnija u bolesnika u kojih potencijalno postoji deficijencija vitamina K kao posljedica niskog unosa putem hrane i u kojih druge mjere za poboljšanje TTR-a nisu dale dobre rezultate (npr. stariji bolesnici s neadekvatnim unosom hrane) (177). S druge strane, za populaciju bolesnika s dovoljno visokom vrijednosti TTR-a ne postoje dokazi o koristi rutinske suplementacije vitaminom K (183). Dakle, ukoliko se preporuča suplementacija vitaminom K (K1), doza vitamina K ne smije biti prevelika, ali mora biti dovoljna da isključi utjecaj dnevnih varijacija u unosu vitamina K putem hrane na antikoagulacijski učinak VKA. Ukoliko se daju prevelike doze vitamina K pacijent može postati rezistentan na djelovanje, primjerice varfarina, i dulje od jednog tjedna radi stvaranja velikih zaliha vitamina K (175, 177).

#### **4.2.4.1.6. Klinički značajne interakcije lijekova s varfarinom**

Varfarin stupa u brojne interakcije s drugim lijekovima čija se klinička značajnost međusobno razlikuje (192).

Što se tiče klinički značajnih interakcija, one koje dovode do pojačanog učinka varfarina se obično temelje na inhibiciji metabolizma varfarina (uglavnom inhibicijom CYP2C9 i/ili CYP3A4) ili prisutnošću sinergističkog antitrombotičkog učinka što bi moglo dovesti do potencijalnog krvarenja. Lijekovi koji stupaju u takve, klinički značajne interakcije s varfarinom uključuju: amiodaron, alopurinol, tamoksifen, antiagregacijske lijekove, antikoagulanse, fibrinolitike, fenofibrat, flukonazol, mikonazol, imatinib, kapecitabin, sulfonamide, fusidatnu kiselinu, cimetidin, piskavicu i androgene. Budući da se amiodaron često kombinira s varfarinom u bolesnika s FA, na ovu interakciju treba obratiti posebnu pozornost. Lexicomp kod istodobne primjene ovih dvaju lijekova savjetuje eventualno empirijsko smanjenje doze održavanja varfarina za 30–50 %. (192).

S druge strane, lijekovi koji stupaju u klinički značajne interakcije s varfarinom uslijed kojeg se smanjuje njegov antikoagulantni učinak uključuju: barbiturate, estrogene, progesterone, tireostatike, enzalutamid, dabrafenib, sukralfat i gospinu travu. Mehanizmi iza interakcija uključuju indukciju citokroma 450 koji metabolizira varfarin ili neke druge, ponekad i nepoznate mehanizme. Za većinu navedenih interakcija se preporuča učestalije praćenje PV/INR-a pri početku i završetku istodobne terapije s navedenim lijekovima i varfarinom (192).

#### **4.2.4.2. Novi oralni antikoagulansi (NOAK) u indikaciji tromboembolijske profilakse u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske**

Tijekom zadnjih godina za prevenciju tromboembolijskih događaja u bolesnika s isključivo nevalvularnom fibrilacijom atrijske (NVFA) postali su dostupni i novi oralni antikoagulansi: NOAC (*engl. non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, novel oral anticoagulants, new(er) oral anticoagulants*), DOAC (*engl. direct oral anticoagulants*), TSOAC (*engl. target-specific oral anticoagulants*) i ODI (*engl. oral direct inhibitors*). Svi navedeni akronimi podrazumijevaju direktne inhibitore trombina (dabigatran) i direktne inhibitore faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban). Od navedenih NOAK-a jedino betriksaban nije registriran za tromboprolifaksu u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske (193).

##### **4.2.4.2.1. Klinička učinkovitost NOAK-a u liječenju nevalvularne fibrilacije atrijske**

Kao i VKA, NOAK su također učinkoviti u prevenciji IMU u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. Kako bi se usporedile ove dvije vrste oralnih antikoagulansa napravljena je meta analiza koja je uključivala ključne kliničke studije gdje su se visoke doze NOAK-a (42 411 ispitanika) uspoređivale s VKA (29 272 ispitanika). Rezultati metaanalize pokazuju da NOAK-i u visokim dozama statistički značajno smanjuju incidenciju moždanog udara za 19% u usporedbi s varfarinom (RR 0.81; 95 % CI 0.73 – 0.91; P<0.0001). Ova razlika u incidenciji moždanog udara je uglavnom radi smanjene incidencije hemoragijskog moždanog udara u grupi liječenoj NOAK-ima (RR 0.49; 95% CI 0.38 – 0.64; P<0.0001). Smrtnost je bila manja za 10% u skupini liječenoj NOAK-ima (RR 0.90; 95% CI 0.85 – 0.95; P = 0.0003), a intrakranijalno krvarenje upola manje (RR 0.48; 95% CI 0.39 – 0.59; P<0.0001). S druge strane, stopa krvarenja iz gastrointestinalnog trakta je bila veća u grupi liječenoj NOAK-ima (RR 1.25; 95% CI 1.01 – 1.55; P = 0.04). Smanjenje stope moždanog udara u skupini liječenoj NOAK-ima je bilo zastupljeno u svim subpopulacijama ispitanika, dok je trend prema većem relativnom smanjenju incidencije krvarenja s NOAK-ima primijećen u ispitanika na varfarinu s lošijom kontrolom PV/INR-a. Ipak, treba napomenuti da je statistički značajno smanjenje intrakranijalnog krvarenja u grupi liječenoj NOAK-ima, po svemu sudeći, neovisno o kvaliteti kontrole INR-a, tj. vrijednosti TTR-a (4, 194). Ukoliko je to indicirano, ESC daje prednost primjeni NOAK-a u odnosu na VKA (razred preporuke I, razina dokaza A) (Tablica 18.) (4).

##### **4.2.4.2.2. Karakteristike lijekova iz skupine NOAK-a koji su indicirani u liječenju NVFA**

Razlike u farmakološkim karakteristikama lijekova iz skupine NOAK-a prikazane su u Tablici 17.

**Tablica 17. Farmakokinetika NOAK-a i interakcije sa drugim lijekovima.**

Priredeno po referenci (162).

Lijek	Bioraspoloživost	Metabolizam i klirens*¶	Poluvrijeme eliminacije	Potencijal za farmakokinetičku interakciju s drugim lijekovima*¶
<b>Dabigatran</b>	3 – 7%; hrana ne utječe na apsorpciju; kapsula se mora uzeti cijela; apsorpcija ovisi o gastričnoj kiselosti	Preko 80% lijeka se izlučuje preko bubrega; supstrat je P-gp-a	12–17 sati; produljeno kod oštećenja renalne funkcije i starijih bolesnika	P-gp inhibitori mogu pojačati, a inhibitori smanjiti antikoagulacijski učinak, moguća potreba za izbjegavanjem takvih interakcija ili prilagodbom doze
<b>Apiksaban</b>	50%; hrana ne utječe na apsorpciju	27% lijeka se izlučuje preko bubrega; metabolizira se primarno putem CYP 3A4 enzima; supstrat je P-gp-a	12 sati; produljeno u starijih bolesnika	Jaki CYP 3A4 inhibitori i/ili jaki P-gp inhibitori mogu pojačati, dok induktori mogu smanjiti antikoagulacijski učinak; moguća potreba za izbjegavanjem takvih interakcija ili prilagodbom doze
<b>Edoksaban</b>	62%; hrana ne utječe na apsorpciju	50% lijeka se izlučuje putem bubrega; potencijalno smanjena učinkovitost u bolesnika s CrCl >95 mL/min; minimalno se metabolizira putem CYP enzima; supstrat je P-gp-a	10–14 sati; produljeno kod oštećenja renalne funkcije	P-gp inhibitori mogu pojačati, a induktori smanjiti antikoagulacijski učinak
<b>Rivaroksaban</b>	Doza od 10 mg/dan ima bioraspoloživost od 80 do 100% i neovisna je o	36% lijeka se izlučuje putem bubrega; metabolizira se primarno	7–11 sati; produljeno kod oštećenja renalne funkcije i	Jaki CYP 3A4 inhibitori i/ili jaki P-gp inhibitori mogu pojačati, dok induktori mogu

hrani; doza od 20 mg/dan ima bioraspoloživost od 66% kada se uzima natašte; bioraspoloživost se povećava kada se lijek uzima uz hranu	putem CYP 3A4 enzima; supstrat je P-gp-a	starijih bolesnika	smanjiti antikoagulacijski učinak; moguća potreba za izbjegavanjem takvih interakcija ili prilagodbom doze
---	--	--------------------	--

P-gp = P-glikoprotein; CYP3A4 = citokrom P450 3A4 izoforma; CrCl = klirens kreatinina izračunat preko Cockroft-Gault jednadžbe;

\*Primjeri P-gp inhibitora koji smanjuju metabolizam NOAK-a i vode do povećanih koncentracija istih su: klaritromicin, ombitasvir, ritonavir i verapamil. Primjeri P-gp induktora koji povećavaju metabolizam NOAK-a i vode do smanjenih koncentracija istih su: fenitoin, rifampicin i gospina trava.

¶Primjeri jakih CYP 3A4 inhibitora koji smanjuju metabolizam NOAK-a i vode do povećanih koncentracija istih su: klaritromicin, ombitasvir, ritonavir. Primjeri jakih CYP 3A4 induktora koji povećavaju metabolizam NOAK-a i vode do povećanih koncentracija istih su: karbamazepin, fenitoin i rifampicin.

1. **Dabigatran** - Dabigatran je jedini izravni inhibitor trombina (faktor IIa) koji je registriran za profilaksu tromboembolijskih događaja u bolesnika s NVFA. S obzirom da je trombin zadnji enzim u kaskadi koagulacije koji producira fibrin, jasno je da dabigatran djeluje na jako važan faktor u hemostazi (193).

Dabigatran dolazi u obliku prolijeka dabigatran eteksilata koji se u jetri konvertira u dabigatran, aktivni oblik koji inhibira trombin iz cirkulacije kao i trombin vezan u trombu (za razliku od heparina). Poluvrijeme eliminacije ovog lijeka je otprilike 12–17 sati u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, a apsorpcija iz probavnog sustava ne ovisi o hrani. Budući da je kapsulirani oblik ovog lijeka jako osjetljiv na vlagu iz zraka, potrebno je obratiti pažnju na uvjete čuvanja ovog lijeka (npr. izbjegavati pakiranje kapsula u dozatore lijekova) kako lijek ne bi izgubio na potentnosti (193).

Dabigatran se, kao i ostali NOAK primjenjuje u fiksnim dozama, bez periodičkog praćenja koagulacijskih parametara. Maksimalni antikoagulacijski učinak nastupa 2–3 sata od uzimanja lijeka, a lijek se pretežito izlučuje bubrežima (193, 195).

Ovisno o karakteristikama bolesnika, daje se u dozama od 110 mg dva puta dnevno (bolesnici stariji od 80 godina, bolesnici koji istodobno uzimaju verapamil) ili 150 mg dva puta dnevno. U bolesnika između 75 i 80 godina starosti, s umjerenim oštećenjem bubrega, gastritisom, ezofagitisom, gastroezofagealnim refluksom ili u onih pod povećanim rizikom od krvarenja, po SPC-u dabigatran eteksilata, savjetuje se na osnovu individualne procjene rizika od tromboembolije i krvarenja odabrati jedno od dva doziranja (2 x 110 mg/dan ili 2 x 150mg/dan). (196).

Dabigatran se ne metabolizira putem CYP 450 sustava pa ne stupa u klinički značajne interakcije s induktorima i inhibitorima ovih enzima, ali jer je supstrat P-gp, pozornost treba obratiti na istovremenu primjenu lijekova koji utječu na aktivnost P-gp-a (Tablica 17.)(193).

Podaci o učinkovitosti i sigurnosti dabigatrana su ograničene kod pretilih osoba. Kod osoba s indeksom tjelesne mase  $>40 \text{ kg/m}^2$  ili u onih  $\geq 120 \text{ kg}$  tjelesne težine, međunarodno društvo *International Society of Hemostasis and Thrombosis* (ISTH) preporučuje izbjegavanje uporabe dabigatrana. Također, kliničko iskustvo je ograničeno u bolesnika  $<50 \text{ kg}$  tjelesne težine (196, 197).

Prije samog početka terapije se preporučuje napraviti koagulacijske pretrage (broj trombocita u krvi, PV, aPTT) kako bi se isključile bilo kakve abnormalnosti u koagulacijskom sustavu bolesnika. Također, preporučuje se i procjena bubrežne funkcije (193).

Kao što je već rečeno, rutinsko praćenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana za sada se ne smatra potrebnim zbog predvidljivih koncentracija lijeka u krvi pri standardnom doziranju. No ukoliko bi to bilo potrebno u određenoj situaciji (krvarenje, predoziranje dabigatranom, potreba za hitnom kirurškom operacijom), postoje testovi koji bi mogli dati informaciju o trenutnom antikoagulacijskom učinku dabigatrana. Najbolja metoda za procjenu rizika od krvarenja uslijed primjene dabigatrana jest ekarinsko vrijeme zgrušavanja (*engl. ecarin clotting time = ECT*), no ovaj test nije široko dostupan. Drugi koagulacijski testovi čija se vrijednost povećava dabigatranom primjenjenim u terapijskim dozama su: razrijeđeno trombinsko vrijeme (*engl. dilute thrombin time*), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) i aktivirano vrijeme zgrušavanja (*engl. activated clotting time = ACT*). PV se ne može koristiti kao pouzdani test za procjenu antikoagulacijske aktivnosti dabigatrana (193). Podaci iz jedne studije pokazuju da je razrijeđeno trombinsko vrijeme, u odnosu na PV i aPTT, najosjetljiviji test za otkrivanje niskih razina dabigatrana u krvi (198). S druge strane, neki kliničari preferiraju uporabu aPTT-a jer smatraju da je razrijeđeno trombinsko vrijeme preosjetljiv test za otkrivanje prisutnosti dabigatrana u kliničkoj praksi (193).

Nuspojava dabigatrana (tj. dabigatran eteksilata) koja se često javlja jest dispepsija i to s incidencijom od 12-33% u nekim studijama (199). U RE-LY studiji učestalost dispepsije, dismotiliteta i gastroezofagealnog refluksa je bila otprilike dvostruko veća u grupi ispitanika liječenog dabigatranom u odnosu na varfarin, što bi moglo utjecati na adherenciju bolesnika (200).

Što se tiče kliničke učinkovitosti dabigatrana u bolesnika sa fibrilacijom atrijske, u ključnoj studiji RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno, je smanjio incidenciju moždanog udara i sustavne embolije za 35% u usporedbi s varfarinom, bez značajne razlike u stopi velikog krvarenja. U dozi od 110 mg dva puta dnevno, dabigatran je bio neinferoran (*engl. non-inferiority*) u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije, s 20% manjom incidencijom velikog krvarenja u odnosu

na varfarin. Dabigatran, primjenjen u oba navedena doziranja, je znatno smanjio stopu hemoragijskog moždanog udara i intrakranijalnog krvarenja. U režimu doziranja od 150 mg dva puta dnevno, dabigatran je također smanjio učestalost ishemijskog moždanog udara za 24% i smrtnost od vaskularnog uzroka za 12%, dok je stopa krvarenja iz gastrointestinalnog trakta bila povećana za 50% (201). Osim toga, pokazan je trend (bez statističke značajnosti) povećane stopa infarkta miokarda s oba režima doziranja dabigatrana koji nije zabilježen u postmarketinškim analizama (202).

Za razliku od drugih NOAK-a, za dabigatran je trenutno dostupan specifični antidot, idaricizumab (specifični antidot za Xa inhibitor još nije registriran u EU). To je monoklonsko protutijelo koje ima Fab fragment sa specifičnim afinitetom za dabigatran, bez poznate aktivnosti za izravne inhibitore faktora Xa (203, 204).

Uporaba idaricizumaba u poništavanju antikoagulacijskog učinka dabigatrana je pokazana u studiji RE-VERSE AD (*Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*), čije je finalno izvješće nedavno objavljeno. Studija je uključivala 503 ispitanika liječena idaricizumabom u indikaciji krvarenja (gastrointestinalnog, intrakranijalnog i traumatskog) ili preoperativnog poništavanja antikoagulacijskog učinka dabigatrana. Doza primjenjenog idaricizumaba je iznosila dvije uzastopne infuzije od 50 ml dane u razmaku ne većem od 15 minuta, gdje je svaka sadržavala 2.5 g idaricizumaba (ukupno 5g lijeka). Većina ispitanika (prosječne dobi od 78 g) su primali dabigatran u profilaksi tromboembolije zbog FA. Od 203 ispitanika koja su liječena radi krvarenja, 68% (134 ispitanika) je imalo zabilježen prestanak krvarenja unutar 24 sata. Od 197 ispitanika koji su bili određeni za invazivni zahvat ili operaciju, normalna hemostaza je uspostavljena u 93% ispitanika, blago smanjena u 5% i umjereno smanjena u 2% ispitanika. Nitko od ispitanika iz ove skupine nije doživio neko abnormalno krvarenje. Laboratorijski testovi kojima se određivala antikoagulacijska aktivnost dabigatrana (razrijeđeno trombinsko vrijeme, ekarinsko vrijeme zgrušavanja) su pokazali da je 92% ispitanika imalo neki stupanj antikoagulacijske aktivnosti dabigatrana prije aplikacije idaricizumaba. Potpuno poništavanje antikoagulacijskog učinka (po tim istim laboratorijskim testovima) je nastupilo unutar 15 minuta od primjene idaricizumaba u gotovo svih ispitanika te je taj učinak bio održan 24 sata u većine ispitanika. Križno reaktivna antitijela na idaricizumab su bila prisutna u 19 ispitanika prije primjene istog te je njih još 9 razvilo antitijela nakon aplikacije idaricizumaba. Titar tih antitijela je bio nizak, a pristunost križno reaktivnih antitijela nije utjecala na učinkovitost idaricizumaba (205).

2. **Rivaroksaban** – Rivaroksaban je izravni inhibitor faktora Xa s poluvremenom eliminacije od 5 do 13 sati. Kao i ostali NOAK-i dozira se u fiksnim dnevnim dozama bez periodičkog praćenja koagulacijskih parametara. Doze za profilaksu tromboembolije u bolesnika s FA iznose 15 mg (CrCl  $\leq$ 50 ml/min) ili 20 mg (CrCl  $>$ 50 ml/min) na dan u jednokratnoj dozi. U ovim dozama rivaroksaban je potrebno uzeti s hranom kako bi se osigurala odgovarajuća apsorpcija lijeka.



Za bolesnike s CrCl 15-29 ml/min su ograničeni klinički podaci, te je zabilježeno da su kod takvih bolesnika povišene koncentracije rivaroksabana u plazmi pa se po SPC-u lijeka savjetuje oprez prilikom primjene u te skupine bolesnika. U bolesnika s CrCl < 15 ml/min se ne preporučuje primjena rivaroksabana. (207).

Rivaroksaban stupa u interakcije s lijekovima koji su potentni dualni inhibitori CYP 3A4 i P-gp-a (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posokonazol, ritonavir). Lijekovi koji su samo inhibitori CYP3A4 ili P-gp-a čini se ne utječu značajno na koncentraciju rivaroksabana u krvi (207). Potentni induktori CYP 3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, gospina trava) sustava mogu smanjiti učinkovitost rivaroksabana (208).

Prije početka terapije ovim lijekom se preporučuje, osim koagulacijskih pretraga (broj trombocita u krvi, PV, aPTT), odrediti klirens kreatinina te funkcionalne testove jetre. Primjena rivaroksabana je kontraindicirana u bolesnika sa bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom jetre, Child-Pugh stadija B i C (193, 206). Inače, postoje prijavljeni slučajevi oštećenja jetre nakon primjene rivaroksabana, što nije zabilježeno u velikim randomiziranim studijama. Učestalost ove komplikacije nije poznata (211).

U slučaju potrebe, praćenje antikoagulacijske aktivnosti se može ostvariti mjerenjem PV-a, aPTT-a i mjerenjem anti-Xa aktivnosti, iako je promjena navedenih parametara u jednoj studiji slabo odražavala koncentracije rivaroksabana u krvi u odnosu na funkcionalne testove poput mjerenja nastajanja trombina (209). Od navedenih koagulacijskih testova, aPTT je možda najpouzdaniji za određivanje antikoagulacijske aktivnosti rivaroksabana (210).

U ključnoj studiji ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), rivaroksaban se uspoređivao s varfarinom u tromboprolaksi bolesnika s FA. Doziranje rivaroksabana je bilo istovjetno onom koje se preporučuje po SPC-u rivaroksabana. Rivaroksaban se pokazao neinferiornim u odnosu na varfarin u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije u „intention-to-treat“ analizi, dok je u „per-protocol on-treatment“ analizi pokazao statističku superiornost sa smanjenjem stope moždanog udara ili sustavne embolije od 21% u odnosu na varfarin. U usporedbi s varfarinom, rivaroksaban nije smanjio mortalitet, incidenciju IMU i incidenciju velikog krvarenja. Incidencija gastrointestinalnog krvarenja je bila veća s rivaroksabanom dok je stopa hemoragijskog moždanog udara i intrakranijalnog krvarenja bila manja u odnosu na varfarin. U analizama koje su izvršene na temelju podataka iz postmarketinške faze, zabilježeni su slični ishodi (212).

3. **Apiksaban** – Apiksaban je izravni inhibitor faktora Xa s poluvremenom eliminacije od oko 12 sati. Preporučeno doziranje po SPC-u u indikaciji profilakse tromboembolije u bolesnika s nevalvularnom FA jest 5 mg dva puta na dan. Doziranje od 2.5 mg dva puta na dan se preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl 15-29 ml/min ) ili

barem dvije od sljedećih značajki: dob  $\geq$  80 godina, tjelesna težina  $\leq$  60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu  $\geq$  1,5 mg/dl (133  $\mu$ mol/l). U bolesnika s CrCl  $<$ 15 ml/min primjena apiksabana se ne preporučuje (213).

Prije početka terapije ovim lijekom se preporučuje, kao i kod rivaroksabana, osim koagulacijskih pretraga (broj trombocita u krvi, PV, aPTT) odrediti klirens kreatinina te funkcionalne testove jetre kako bi se doza prilagodila renalnoj i hepatičkoj funkciji. Apiksaban je kontraindiciran u bolesnika s bolešću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre se njegova primjena po SPC-u ne preporučuje (213).

Periodičko praćenje koagulacijske aktivnosti apiksabana se ne smatra potrebnim, no ukoliko je nužno se može provesti mjerenjem anti-Xa aktivnosti (214).

U ARISTOTLE studiji (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation*) apiksaban, u dozi od 5mg dva puta na dan, se uspoređivao po učinkovitosti i sigurnosti u odnosu na varfarin, u indikaciji tromboprotekcionike u bolesnika s fibrilacijom atrijske. U odnosu na varfarin, apiksaban je doveo do statistički značajnog smanjenja incidencije moždanog udara i sustavne embolije za 21%, smanjenja stope velikog krvarenja za 31% te smanjenja smrtnosti od svih uzroka za 11%. U ispitanika liječenih apiksabanom nije zabilježena smanjena stopa IMU u odnosu na varfarin, ali je zabilježena smanjena incidencija hemoragijskog moždanog udara te intrakranijalnog krvarenja. Učestalost krvarenja iz gastrointestinalnog sustava je bila slična u ispitanika liječenih varfarinom i apiksabanom (215).

4. **Edoksaban** – Edoksaban je izravni inhibitor faktora Xa s poluvremenom eliminacije 10 – 14 sati. Preporučeno doziranje po SPC-u je 60 mg, jednom na dan. Kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 15 -50 ml/min), tjelesnom težinom  $\leq$  60 kg, istovremenom primjenom inhibitora P-glikoproteina (ciklosporina, dronedarona, eritromicina i ketokonazola) se preporučuje primjeniti dozu od 30 mg edoksabana na dan (216). Budući da je opažen trend prema smanjenju djelotvornosti edoksabana s povećanjem klirensa kreatinina (CrCl  $>$ 95 ml/min) u usporedbi s dobro titriranim varfarinom, po SPC-u se savjetuje da se edoksaban kod takvih bolesnika primjenjuje samo nakon pažljive procjene rizika od tromboembolijskih događaja i rizika od krvarenja (216, 217).

Ukoliko je potrebno, praćenje antikoagulacijske aktivnosti edoksabana se može ostvariti mjerenjem anti-Xa aktivnosti jer su farmakodinamički učinci mjereni na ovaj način predvidljivi te koreliraju s dozom i koncentracijom edoksabana u krvi. Parametri poput PV-a i aPTT-a su podložni velikom stupnju varijabilnosti usred primjene edoksabana te stoga nisu korisni u praćenju antikoagulacijskog učinka ovog lijeka (216).

Studija ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) je uspoređivala varfarin i

edoksaban u indikaciji prevencije troboembolije u bolesnika s FA. Edoksaban je korišten u dozi od 60 mg ili 30 mg jednom dnevno. Doza je prepolovljena ukoliko je bolesnik imao barem jednu od sljedećih karakteristika: umjereno oštećenje funkcije bubrega (CrCl 30–50 ml/min), niska tjelesna težina ( $\leq 60$  kg) ili istovremenu primjena određenih inhibitora P-gp-a (verapamil, kinidin, dronedaron). Rezultati studije pokazuju da je u dozi od 60 mg na dan edoksaban bio neinferoran u odnosu na varfarin. Po „*on-treatment*“ analizi, edoksaban od 60 mg jednom dnevno je značajno smanjio stopu moždanog udara ili sustavne embolije za 21% te stopu velikog krvarenja za 20% u odnosu na varfarin. Po istoj analizi, edoksaban u dnevnoj dozi od 30 mg se pokazao neinferornim u odnosu na varfarin za prevenciju moždanog udara i sustavne embolije te je u odnosu na varfarin smanjio učestalost velikog krvarenja za 53%. U usporedbi sa skupinom liječenom varfarinom, u skupinama liječenim s obje doze edoksabana stopa kardiovaskularne smrtnosti je smanjena (218).

Svi inhibitori faktora Xa inhibiraju taj faktor bilo da se nalazi u sistemske cirkulaciji ili vezan unutar ugruška. Trenutno ne postoji niti jedan parantalni oblik izravnog inhibitora faktora Xa. Svi predstavnici ove skupine antikoagulansa se eliminiraju preko bubrega (25- 35%) i jetre, radi čega bi moglo doći do njihove akumulacije usred teškog oštećenja jetre. Što se tiče primjene kod pretilih osoba, ne postoji puno podataka. ISTH ne preporučuje njihovu uporabu u osoba s indeksom tjelesne mase  $>40$  kg/m<sup>2</sup> ili u onih  $\geq 120$  kg tjelesne težine što se razlikuje od SPC-a ovih lijekova. U osoba s indeksom tjelesne mase  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup> isto društvo preporučuje standardno doziranje. Nedavno objavljeni sustavni pregled upućuje na to da se rivaroksaban može davati u standardnim dozama u bolesnika s indeksom tjelesne mase  $>40$  kg/m<sup>2</sup> ili u onih  $\geq 120$  kg tjelesne težine (219).

Trenutno ne postoji registriran specifični antidot u Europskoj uniji koji bi neutralizirao antikoagulacijski učinak izravnih inhibitora Xa faktora.

Iako trenutno po smjernicama relevantnih društava i SPC-a nije preporučeno periodično praćenje antikoagulacijskog učinka NOAK-a, treba napomenuti da postoji znanstvena osnova na temelju kojih bi takvo praćenje ipak dovelo do sigurnije i učinkovitije primjene ovih lijekova (220).

Kada govorimo o nevalvularnoj fibrilaciji atrija, pod tim se podrazumijeva FA koja postoji u odsustvu prostetičkih srčanih zalistaka i umjerene do teške mitralne stenozе (obično reumatske etiologije). Za bolesnike s FA i drugim valvularnim stanjima se smatra da imaju nevalvularnu FA. Pacijenti s valvularnom FA su bili isključeni iz kliničkih studija s NOAK-ima (221). Neki bolesnici s valvularnim lezijama (bez zatajivanja srca) poput prolapsa mitralnog zaliska, nereumatske umjerene mitralne regurgitacije, rekonstrukcije mitralnog zaliska (osim prvih 3-6 mjeseci postoperativno) ili manje do umjerene bolesti aortnog zaliska, su bili uključeni u kliničke studije s NOAK-ima. Ove studije su također uključivale bolesnike (sa ili bez zatajivanja srca) koji su imali teške native valvularne bolesti, ali koji nisu bili predviđeni za postavljanje prostetičkih srčanih zalistaka (162). Adekvatnost primjene NOAK-a u bolesnika s biološkim prostetičkim zaliscima je zapravo nejasna. U ovih bolesnika, kao i u

bolesnika s rekonstrukcijom mitralnog zaliska te umjerenom do teškom valvularnom bolesti (uključujući bolest aortne valvule i blagu mitralnu stenozu) se, po preporuci EHRA, mogu koristiti NOAK-i. EHRA također napominje da se korist tromboembolijske profilakse mora usporediti s rizikom od krvarenja uslijed primjene ovih lijekova kod ove skupine bolesnika (221). S druge strane, smjernice nekih američkih društava ne perporučuju primjenu NOAK-a u bolesnika s biološkim umjetnim zaliscima, kao i u bolesnika s rekonstrukcijom srčanih zalistaka (222).

Općenito, EHRA ne preporučuje primjenu NOAK-a unutar prvih 3-6 mjeseci iza operacije srčanih zalistaka (221).

Što se tiče bolesnika s mehaničkim srčanim zaliscima, s obzirom na rezultate studije RE-ALIGN (povećan broj IMU u bolesnika liječenih dabigatranom u odnosu na one liječene varfarinom) i manjkom drugih podataka, EHRA smatra (kao i ESC) da primjena NOAK-a u takvih bolesnika, do daljnjega treba ostati strogo kontraindicirana (4, 221). U ovih se bolesnika, kao i u onih s umjerenom do teškom mitralnom stenozom, preporučuje uporaba VKA s ciljnom vrijednosti INR-a od 2.0 do 3.0 ili više (ESC razred preporuke I, razina dokaza B) (Slika 15.) (4).

**Tablica 18. Usporedba karateristika kliničke uporabe varfarina i NOAK-a.** Priređeno prema referenci (193).

<u>PARAMETRI</u>	<u>VARFARIN</u>	<u>NOAK</u>
<b><u>Doza</u></b>	Jednom dnevno.	1 – 2 puta dnevno.
<b><u>Utjecaj hrane</u></b>	Treba osigurati relativno ujednačen unos vitamina K putem hrane.	Rivaroksaban bi trebalo uzeti s hranom u dozama od 15 i 20 mg/dan jednokratno.
<b><u>Periodično praćenje terapije</u></b>	Potrebno je periodično mjeriti PV/INR	Nije potrebno. Nedostatak je nemogućnost praćenja adherencije.
<b><u>Interakcije s lijekovima</u></b>	Mnoge.	Rivaroksaban i apiksaban stupaju u interakciju s dvostrukim inhibitorima i induktorima CYP 3A4 i P-gp-a. Edoksaban stupa u interakciju s inhibitorima P-gp-a. Dabigatran stupa u interakciju s inhibitorima i induktorima P-gp-a.
<b><u>TTR</u></b>	Oko 65% na osnovu kliničkih studija	Očekuje se da je veće od onog u varfarina, iako vrijednosti granica terapijskog raspona nisu definirane.
<b><u>Antidot (reverzija antikoagulacijskog učinka)</u></b>	Nekoliko ih je dostupno (npr. vitamin K, FFP, PCC, rFVIIa).	Idaricizumab je dostupan kao antidot za dabigatran. Za

	Vitaminu K treba otprilike nekoliko sati maksimalnog učinka.	ostale NOAK-e nisu trenutno dostupni specifični antidoti. Aktivni ugljen, antifibrinolitici i PCC se mogu koristiti kod životno ugrožavajućeg krvarenja. Dabigatran se može ukloniti hemodijalizom.
<b><u>Mogućnost praćenja antikoagulacijske aktivnosti</u></b>	Može se koristiti PV/INR.	TT se može koristiti kod dabigatrana, anti-faktor Xa kod apiksabana.
<b><u>Utjecaj komorbiditeta</u></b>	-	Renalna funkcija utječe na farmakokinetiku. Nejasan potencijalni utjecaj pretilosti na doziranje lijeka.

**FFP** = svježe smrznuta plazma (*engl. fresh frozen plasma*); **INR** = internacionalni normirajući omjer (*engl. INR - international normalized ratio*); **PCC** = koncentrat protrombinskog kompleksa (*engl. prothrombin complex concentrates*); **P-gp** = P-glikoprotein; **PV** = protrombinsko vrijeme; **rFVIIa** = rekombinantni aktivirani faktora VII; **TT** = trombinsko vrijeme.

#### 4.2.4.3. Antiagregacijski lijekovi u prevenciji tromboembolijskih događaja kao posljedice FA

U indikaciji prevencije tromboembolijskih događaja u bolesnika s FA, antiagregacijski lijekovi se u pravilu ne preporučuju (ESC, UpToDate) (ESC razred preporuke III, razina dokaza A) (4, 162).

Monoterapija acetilsalicilatnom kiselinom nije ispitana u odnosu na placebo u ovoj indikaciji na odgovarajući način. Metanaliza objavljena 2007. godine je pokazala da ASK kao monoterapija smanjuje incidenciju moždanih udara u bolesnika s nevalvularnom FA za 20%, što nije statistički značajno (223).

U odnosu na monoterapiju s ASK ili dvojni antiagregacijsku terapiju (ASK + klopidoogrel), varfarin u većoj mjeri smanjuje incidenciju moždanog udara, sustavne embolije, infarkta miokarda i smrti od vaskularnog uzroka (godišnja stopa rizika 5.6% kod dvojne antiagregacijske terapije, 3.9% kod monoterapije varfarinom) (224).

Čak i bolji ishodi se mogu vidjeti u bolesnika liječenih varfarinom i visokim vrijednostima TTR-a (225).

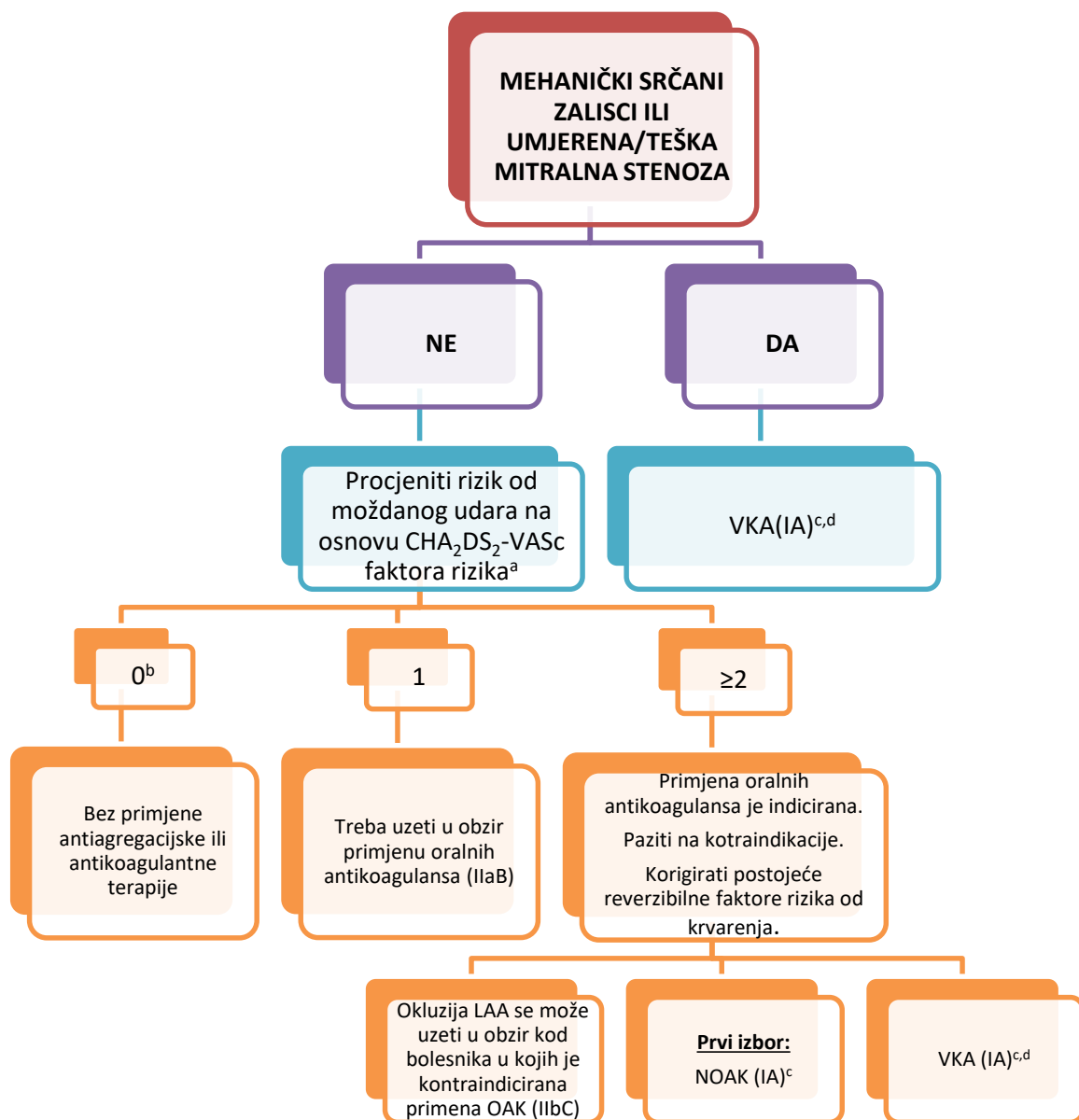
Antiagregacijska terapija povećava rizik od krvarenja, naročito dvojni antiagregacijska terapija uslijed kombinacije lijekova (2.0% kod dvojne antiagregacijske terapije vs. 1.3% kod monoterapije antiagregacijskim lijekom,  $P < 0.001$ ) i to učestalošću koja je otprilike jednaka onoj koja se javlja kod primjene oralnih antikoagulanasa u istoj indikaciji (226).

U odnosu na monoterapiju s ASK, dvojni antiagregacijska terapija ne pokazuje ukupnu klinički značajnu korist za bolesnika (*engl. net clinical benefit*) (227).

Što se tiče direktne usporedbe NOAK-a i ASK, apiksaban je jedini NOAK koji je uspoređivan s ASK u indikaciji prevencije tromboembolijskih događaja u bolesnika s FA (AVERROES studija). Rezultati ove studije pokazuju da je apiksaban, u odnosu na ASK, značajno smanjio incidenciju moždanog udara ili sustavne tromboembolije za 55%. Učestalost velikog krvarenja ili intrakranijalnog krvarenja se nije značajno razlikovala među ispitanicima liječenim bilo kojim od ta dva lijeka (228).

Osim kao alternativa oralnim antikoagulansima, ASK se ispitivala također u kombinaciji s varfarinom u indikaciji prevencije tromboembolije usred FA. U usporedbi sa standardnom dozom varfarina (INR = 2.0 – 3.0), niska doza varfarina (INR = 1.2 – 1.5) primijenjena s 325 mg ASK dovodi do većeg morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s nevalvularnom FA, što je i pokazala SPAF-III studija (229).

Kombinacija standardne doze varfarina (INR = 2.0 – 3.0 ) i ASK u odnosu na monoterapiju varfarinom u standardnoj dozi, u navedenoj indikaciji, je slabo ispitana. U post-hoc analizi SPORTIF studija u kojima je veliki udio ispitanika imao dokumentiranu kardiovaskularnu bolest ili visoki rizik od iste, kombinacija varfarina u standardnoj dozi ili ksimegatrana (inhibitor faktora Xa) s ASK, u usporedbi s monoterapijom varfarinom u standardnoj dozi, nije smanjila učestalost moždanog udara ili sustavne embolije. U grupi liječenoj kombiniranom terapijom stopa krvarenja je bila veća (kombinacija ASK i varfarina) ili ista (kombinacija ASK i ksimegatrana) u odnosu na grupu liječenoj monoterapijom varfarinom (230).



Slika 15. Dijagram preporuka ESC-a za trombemboličku profilaksu u bolesnika s FA (4). LAA = aurikula lijevog atrija (engl. *left atrial appendage*); NOAK = novi oralni antikoagulans (engl. *novel oral anticoagulant*); OAK = oralni antikoagulans (engl. *oral anticoagulant*); VKA = antagonist vitamina K (engl. *vitamin K antagonist*).

a = kongestivno zatajivanje srca, hipertenzija, dob  $\geq 75$  godina (2 boda); dijabetes; moždani udar u anamnezi (2 boda); vaskularna bolest, dob 65 – 74; ženski spol.

b = uključuje i žene bez još jednog dodatnog faktora rizika.

c = razred preporuke IIa, razina dokaza B za žene sa još jednim dodatnim faktorom rizika.

d = razred preporuke I, razina dokaza B za bolesnike sa mehaničkim srčanim zaliscima ili mitralnom stenozom.

Priređeno prema ESC smjernicama (4).

#### 4.2.5. Prevencija tromboembolijskih događaja u bolesnika s FA i kroničnom bubrežnom bolesti

Kronična bolest bubrega (KBB) je povezana s povećanom incidencijom moždanog udara kao i krvarenja (231). Moždani udari koji se javljaju u bolesnika s KBB su uglavnom ishemijski te su 4-6 puta češći od hemoragijskih. Nastaju radi promjena u normalnim hemostatskim mehanizmima i zbog drugih faktora koji dovode do protrombotskog učinka, a naročito su izraženi u onih bolesnika koji su na hemodijalizi. Ukupni rizik od moždanog udara i smrtnosti od svih uzroka se povećava s padom renalne funkcije (232). Da li prisutnost fibrilacije atriya povećava smrtnost u bolesnika s KBB je teško izmjeriti radi povezanosti FA sa strukturnom bolesti srca, koja se dovodi u vezu s povećanim mortalitetom (233).

Osim povećanja učestalosti moždanog udara, s povećanjem stupnja KBB-a se povećava i učestalost krvarenja (najčešće iz gastrointestinalnog trakta), naročito u bolesnika na hemodijalizi. Incidencija krvarenja je povećana putem brojnih patofizioloških mehanizama poput disfunkcije trombocita uslijed uremije, abnormalnog metabolizma arahidonske kiseline, promijenjenog von Willebrandovog faktora, redukcije koncentracije intracelularnog adenzin difosfata (ADP) i serotoninina, kao i krvarenja izazvanog povećanom potrebom za invazivnim zahvatima (235, 236).

- **Bolesnici s eGFR od 30 do 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>** – stav ESC-a je da se antikoagulantna terapija može sigurno provoditi u bolesnika s umjerenom ili umjereno do teškom KBB (4). U ovih se bolesnika po UpToDate-u preporučuje propisati antikoagulantnu terapiju. Po njima se u bolesnika s 0 bodova po CHADS<sub>2</sub> modelu također se preporučuje OAC ili ASK (u bolesnika koji mogu imati manju korist od liječenja kako bi se omogućio manji rizik od krvarenja) (235).  
Od antikoagulansa u ovom stadiju KBB-a (neovisno o bodovima po CHADS<sub>2</sub> modelu) UpToDate preporučuje NOAK-e budući da ovi lijekovi po dostupnim studijama imaju jednako dobar sigurnosni profil i potencijalno veću učinkovitost od varfarina u bolesnika s 3. stadijem KBB-a (235). ESC ne daje nikakve specifične preporuke o izboru OAC-a kod ove skupine bolesnika već samo napominje da se u bolesnika liječenim NOAK-ima mora redovito kontrolirati bubrežna funkcija kako bi se osigurala primjerena uporaba ovih lijekova (4).
- **Bolesnici s eGFR od 15 do 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>** - za razliku od bolesnika s eGFR >30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, u bolesnika s eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ne postoji toliko kvalitetnih znanstvenih dokaza o uporabi oralnih antikoagulansa. Bez obzira na to, UpToDate smatraju da primjena antikoagulantne terapije u bolesnika s 4. stadijem KBB-a ima veću korist od rizika kojem bi ona doprinjela (*engl. net clinical benefit*) te da je se propiše u bolesnika koji nemaju veliki rizik od krvarenja, neovisno o bodovima po CHADS<sub>2</sub> modelu. S druge strane, za bolesnike s 0 bodova po CHADS<sub>2</sub> modelu ne daju postoji konkretnu



preporuku. Kao izbor antikoagulansa preporučuju uporabu varfarina s ciljnim INR-om 2-3. NOAK-ima ne daju prednost radi malog broja ispitanika koji su imali 4. stupanj KBB-a u studijama koje su uspoređivale NOAK i varfarin. S druge strane, kod uporabe varfarina u ove skupine bolesnika postoji dugotrajno kliničko iskustvo. Također navode da je u bolesnika s 4. stadijem KBB-a veća vjerojatnost da dođe do brzog i nepredvidivog smanjenja bubrežne funkcije što bi kod uporabe NOAK-a moglo predstavljati problem zbog smanjenog klirensa tih lijekova (235). S druge strane, renalni klirens ne utječe na antikoagulantni učinak varfarina (237). U bolesnika koji ne mogu iz bilo kojeg razloga uzimati varfarin (npr. loše vrijednosti TTR-a), preporučuje se uporaba apiksabana, s obzirom da je on NOAK čiji je klirens najmanje ovisan o bubrežnoj funkciji, dok se primjena dabigatrana ne preporučuje (235). ESC i za ovu skupinu bolesnika navodi da se u njih može sigurno primijeniti antikoagulantna terapija (4).

- **Bolesnici s eGFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> koji nisu na dijalizi (5. stupanj KBB-a)** – kod ove skupine bolesnika postoji jako malo znanstvenih dokaza na temelju kojih bi UpToDate mogli dati konkretne preporuke. Predlaže se isti princip kao i u bolesnika s eGFR-om od 15 do 29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> uz individualnu procjenu koristi i rizika od ovakve terapije (235). U zajedničkim smjernicama američkih društava *American Heart Association, American College of Cardiology, Heart Rhythm Society*, iz 2014. godine, ipak se preporuča primjena antikoagulantne terapije (238).
- **Bolesnici na dijalizi (eGFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)** – fibrilacija atriya je u ove skupine bolesnika povezana s povećanom smrtnošću (239). Randomiziranih kliničkih studija koje su ispitivale ishode vezane za primenu OAC-a u svrhu prevencije tromboembolijskih događaja u ove skupine bolesnika za sada nema, kao ni kontroliranih studija koje prate ishode vezane uz primjenu NOAK-a (4). Znanstveni dokazi koji se bave primjenom varfarina u ove skupine bolesnika daju oprečne rezultate gdje je uporaba varfarina povezana s povećanom incidencijom moždanog udara, manjkom utjecaja na incidenciju moždanog udara ili sa smanjenjem incidencije moždanog udara (240). ESC u ove skupine bolesnika ne daje konkretne preporuke (4). Na osnovu ograničene količine znanstvenih dokaza, UpToDate savjetuju se da se u većine bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya na dijalizi ne provodi antikoagulantna terapija u svrhu prevencije tromboembolijskih događaja. Doduše u spomenutim zajedničkim smjernicama američkih društava *American Heart Association, American College of Cardiology i Heart Rhythm Society* se daje slaba preporuka za provođenje antikoagulantne terapije u ove skupine bolesnika jer, kako se navodi, postoje ograničeni znanstveni dokazi koji upućuju da je korist od ovakve terapije manja nego rizik (238). Usprkos nedostatku podataka iz randomiziranih studija, u bolesnika s FA i faktorima rizika koji su povezani s vrlo visokim rizikom od tromboembolijskih događaja poput dokazane prisutnosti tromba u atriju,

valvularne i/ili reumatske srčane bolesti, umjetnih srčanih zalistaka, moždanog udara/tranzitorne ishemijske atake u anamnezi, UpToDate preporučuju uporabu varfarina (ciljni INR = 2 – 3) (235).

- **Bolesnici s transplantiranim bubregom** – trenutno nema provedenih randomiziranih studija koje ispituju uporabu NOAK-a u bolesnika nakon transplantacije bubrega. ESC savjetuje da se propisivanje NOAK-a u ove skupine bolesnika provodi na osnovu eGFR-a transplantiranog bubrega. Također napominje da treba pripaziti na farmakokinetičke interakcije između OAC-a i imunosupresiva (4).

Treba napomenuti da je po UpToDate-u u određenih bolesnika sa eGFR-om <30 ml/1.73m<sup>2</sup> prihvatljivo uskratiti antikoagulantnu terapiju s obzirom na nedovoljno znanstvenih podataka. Ova se preporuka odnosi konkretno na bolesnike s:

- Osobnim stavom da ne žele NOAK nakon savjetovanja s kliničarom;
- Velikim rizikom od pada;
- Životno ugrožavajućim krvarenjem u anamnezi;
- Loše kontroliranom arterijskom hipertenzijom;
- Malom vjerojatnošću postizanja adekvatne kontrole INR-a (TTR-a).

Niže vrijednosti eGFR-a u bolesnika liječenih varfarinom su povezane s lošijom kontrolom INR-a i s povećanom incidencijom krvarenja (RR 3.7, 95% CI 1.8-7.2, kada se uspoređuje teška KBB s umjerenom) (235).

Tijekom prvih 30–90 dana korištenja varfarina, rizik od krvarenja je značajno povećan u bolesnika sa umjerenom KBB. Razlog ovome može biti preagresivan početak terapije varfarinom što dovodi do supraterapijskih vrijednosti INR-a (241). Postoji mogućnost da se ova krvarenja javljaju uglavnom u bolesnika s prethodno stečenim faktorima rizika za krvarenje (npr. mikroangiopatija cerebralnih arterija). U tom slučaju, bolesnici koji su koristili varfarin barem 90 dana bez pojave velikog krvarenja bi mogli biti oni s niskim rizikom od krvarenja, odnosno s niskim rizikom od krvarenja u budućnosti (242). Na temelju navedenog preporučuje se započeti terapiju varfarinom s manjom dozom (do 2.5 mg) prva dva dana u bolesnika s FA i eGFR-om <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Također preporučuje se češće periodično praćenje INR-a u ove skupine bolesnika (nekoliko puta tjedno), barem prvih nekoliko tjedana od početka terapije varfarinom (235). Postoje podaci koji upućuju da bi se sigurnosni ishodi mogli poboljšati u ovom razdoblju (prvih 30–90 dana) ukoliko bi se kontrola INR-a provodila samokontrolom pomoću kućnih uređaja za mjerenje INR-a (241).

### **4.3. Prevencija i liječenje kardiomiopatije izazvane aritmijom**

Iako prevencija ovog entiteta nije dobro istražena, smatra se da nije vjerojatno da se kardiomiopatija izazvana aritmijom pojavi u bolesnika s FA ukoliko se ventrikularna frekvencija drži ispod 110 otkucaja/min u mirovanju. Neki kliničari rade ultrazvuk srca svakih 2 do 3 godine u asimptomatskih

bolesnika s FA koji imaju visoku prosječnu vrijednost ventrikularne frekvencije kako bi detektirali kardiomiopatiju, dok drugi smatraju da to nije potrebno (92).

Ukoliko se ova kardiomiopatija prezentira simptomatski, tj. kao zatajivanje srca, liječi se kao zatajivanje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (npr. ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora, beta blokatorima, diureticima) i tahiaritmijom (npr. kontrola ventrikularne frekvencije, kontrola srčanog ritma primjenom antiaritmika i/ili električna konverzija u sinusni ritam). U svakom slučaju, s obzirom na reverzibilnu prirodu kardiomiopatije izazvane aritmijom, neki kliničari preporučuju da se u bolesnika s ovom kardiomiopatijom napravi agresivna kontrola ventrikularne frekvencije kako bi se na taj način pokušala izliječiti kardiomiopatija prije nego se bolesnika počne liječiti invazivnijim metodama (64, 243).

Navodi se i da kod svake početne prezentacije bolesnika s visokom ventrikularnom frekvencijom i novotkrivenim smanjenjem ejekcijske frakcije postoji sumnja da je aritmija barem dijelom uzrok tome smanjenju, odnosno da je riječ barem dijelom o kardiomiopatiji izazvanoj aritmijom. Ovo može biti naročito izraženo u mlađih bolesnika s teškim simptomima uslijed FA te se kod njih savjetuje provođenje električne konverzije u SR s naknadnim praćenjem kardiološke funkcije (243).

U svakom slučaju, u bolesnika s FA i kardiomiopatijom za koju se sumnja da bi mogla biti uzrokovana aritmijom (FA), kontrola ventrikularne frekvencije može biti jako učinkovita u poboljšanju kardiološke funkcije bolesnika, bez obzira kojom se strategijom provodi (strategijom kontrole ventrikularne frekvencije ili strategijom kontrole ritma) (244).

#### **4.4. Mjerenje adherencije u skupine ispitanika s FA**

##### **4.4.1. Ispitanici**

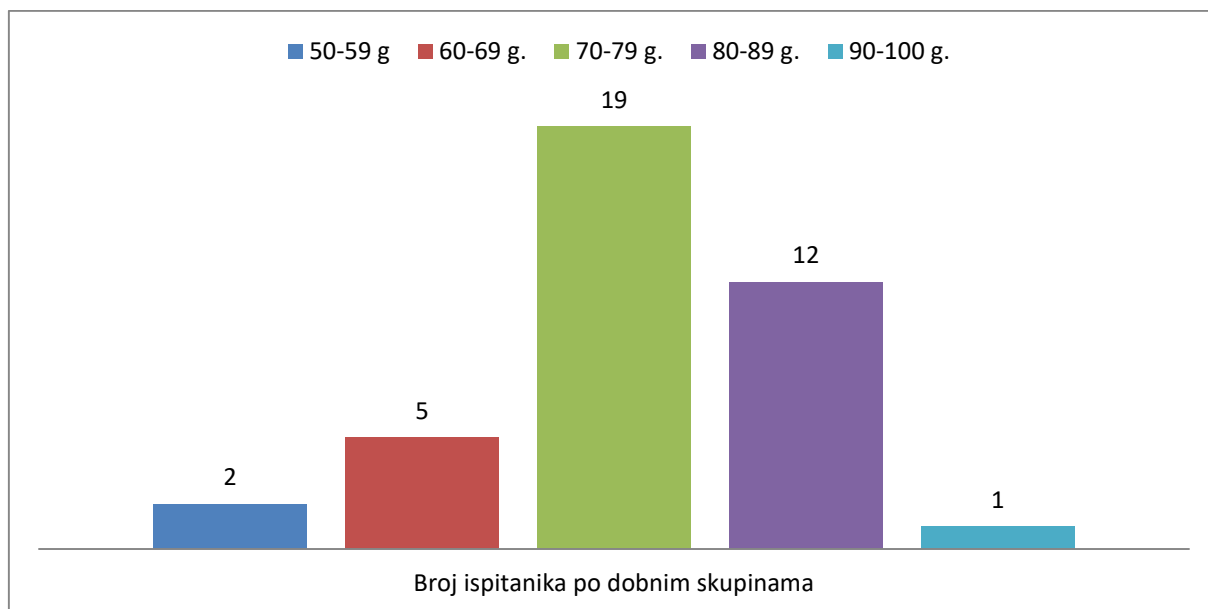
U ovo istraživanje bili su uključeni bolesnici s postavljenom dijagnozom fibrilacije atriya (MKB I48). Bolesnici su pozvani za sudjelovanje u istraživanju prilikom redovnog podizanja lijekova u ZU Ljekarne Perković, a koje koristite za liječenje FA.

U ispitivanje nisu uključeni bolesnici kojima je dijagnosticirana fibrilacija atriya unutar zadnjih 6 mjeseci, bolesnici kod kojih je došlo do ozbiljne promjene zdravstvenog stanja, trenutno hospitalizirani bolesnici, maloljetne osobe, bolesnici s demencijom u anamnezi i oni koji nisu sposobni za samostalno odlučivanje i/ili život.

Svi sudionici ispitivanja su zamoljeni da potpišu Informirani pristanak koji ih obavještava o svrsi istraživanja koje se provodi uz poštivanje etičkih načela i sukladno Helsinškoj deklaraciji. Istraživanje je odobreno od Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

#### 4.4.2. Rezultati

U istraživanje je bilo uključeno 39 ispitanika, prosječne dobi od  $76 \pm 8.3$  godina (53-92 godina), 24 žene i 15 muškaraca (Slika 16.). Ispitanici osim fibrilacije atrijske u prosjeku su imali  $4.6 \pm 2.1$  komorbiditeta (raspon 1-9), a u kroničnoj farmakoterapiji ispitanika se nalazilo prosječno  $11.5 \pm 4.89$  lijekova (raspon 4–31).



Slika 16. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama.

Od 39 ispitanika, visoku adhezenciju (8 bodova) je po MMAS-8 ljestvici imalo 19 ispitanika (48.7%). Djelomična adhezencija (6 do <8 bodova) se pokazala kod 12 ispitanika (30.8 %) dok se niska adhezencija (0 do <6 bodova) pokazala kod 8 ispitanika (20.5 %) (tablica 19).

Tablica 19. Adherentnost ispitanika prema rezultatima MMAS-8 upitnika

RAZINA ADHERENCIJE PO MMAS-8	BROJ (UDIO PACIJENATA)*
Visoka adhezencija (8 bodova)	19 (48.7%)
Djelomična adhezencija (6 do <8 bodova)	12 (30.8 %)
Niska adhezencija (0 do <6 bodova)	8 (20.5 %)

\*N = 39

**Tablica 21. Zastupljenost neadherentnosti po pitanjima MMAS-8 ljestvice**

PITANJE	BROJ (UDIO) ISPITANIKA S BODOM <1*
Da li nekada zaboravite uzeti lijek za fibrilaciju atriya?	10 (25.6%)
Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove, iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti da li ste propustili uzeti neki lijek fibrilaciju atriya tijekom zadnja dva tjedna?	10 (25.6%)
Da li ste kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova i to niste rekli svojem liječniku, zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	9 (23.1%)
Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti lijekove fibrilaciju atriya?	6 (15.4)
Jeste li uzeli svoj lijek fibrilaciju atriya jučer?	2 (5.1%)
Kada osjećate da je fibrilaciju atriya pod kontrolom, da li nekada prestanete uzimati lijekove?	2 (5.1%)
Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Da li ste se ikada osjećali kao da patite kada je Vaša terapija fibrilaciju atriya u pitanju?	9 (23.1%)
Koliko često imate problema da se sjetite uzeti sve svoje lijekove?	8 (20.51%)

\*N= 39

#### **4.4.3. Rasprava o rezultatima istraživanja**

Rezultati istraživanja ukazuju na to da 50,3% ispitanika ima određeni stupanj neadherencije na propisanu farmakoterapiju dok 20,5 % ima nisku adherenciju po MMAS-8 ljestvici. Polifarmacija kao i postojanje više komorbiditeta u ispitanika je bila znatno zastupljena, a pristunost takvih faktora može negativno utjecati na adherenciju (4). Neadherentnost radi zaboravljivosti, osjećaj da pate kada je njihova terapija u pitanju, kao i neuzimanje lijekova bez obavještanje liječnika bili su najčešće isticali odgovori među ispitanim bolesnicima s FA. Rezultati ovog istraživanja pokazuju visok stupanj neadherentnosti prema farmakoterapiji FA, što također ukazuje na potrebu za uključivanjem ljekarnika u praćenje adherentnosti u svrhu njezinog poboljšanja i kvalitetnijeg (učinkovitijeg i sigurnijeg) liječenja bolesnika s FA.

## 5. ZAKLJUČAK

Ovim radom su prezentirani modaliteti liječenja fibrilacije atrijske kao i problematika koja prati takvo liječenje. Primjena lijekova s uskom terapijskom širinom u liječenju FA te česta prisutnost polifarmacije u ovih bolesnika bi mogli predstavljati naročit izazov za ljekarničku skrb. Također je identificiran potencijalni problem s adherencijom na propisanu farmakoterapiju za FA kod ispitanika. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da bi podizanje stupnja adherencije u bolesnika s FA moglo biti potencijalno mjesto djelovanja ljekarnika što bi možda dovelo do kvalitetnije zdravstvene skrbi u ovih bolesnika i time unaprijedilo zdravstveni sustav.

## 6. LITERATURA

1. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-and-risk-factors-for-atrial-fibrillation>. Accessed August 20, 2017.
2. Available at: <http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/arrhythmias-and-conduction-disorders/atrial-fibrillation>. Accessed August 20, 2017.
3. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-electrocardiogram-in-atrial-fibrillation>. Accessed August 21, 2017.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37:2893-2962.
5. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050–3056.
6. Gillis AM, Rose MS. Temporal patterns of paroxysmal atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2000;85:1445–1450.
7. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation>. Accessed August 21, 2017.
8. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, i sur. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;30:2969–2977c.
9. Israel CW, Grönfeld G, Ehrlich JR, i sur. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:47.
10. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-atrial-fibrillation>. Accessed August 22, 2017.
11. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbuchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005;67:655–666.
12. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinines. *Eur Heart J* 2013;36:795–805a.
13. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with

- structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:606–615.
14. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:3697–3706.
  15. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428–436.
  16. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:1180–1184.
  17. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265–325.
  18. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XH, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2014;129:145–156.
  19. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014;114: 1500–1515.
  20. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339: 659–666.
  21. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, Wu R, Po S. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1067–1075.
  22. Atienza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, Arenal A, Villacastin JP, Torrecilla EG, Sanchez A, Ploutz-Snyder R, Jalife J, Berenfeld O. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation* 2006;114:2434–2442.
  23. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, Takahashi Y, Hocini M, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Hsu LF, Jonsson A, O’Neill MD, Jais P, Haissaguerre M. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:965–972.
  24. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59–70.
  25. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping



- and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406–426.
26. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:917–921.
  27. Olesen MS, Nielsen MW, Haunso S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet* 2014;22:297–306.
  28. Parvez B, Shoemaker MB, Muhammad R, Richardson R, Jiang L, Blair MA, Roden DM, Darbar D. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion. *Heart Rhythm* 2013;10: 849–855.
  29. Kajstura J, Zhang X, Liu Y, et al. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. *Circulation* 1995; 92:2306.
  30. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89:2241.
  31. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Meyer LM, et al. Ventricular remodeling during development and recovery from modified tachycardia-induced cardiomyopathy model. *Am J Physiol* 1996; 271:R1529.
  32. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1714.
  33. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation* 2014; 129:2371.
  34. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129:837.
  35. HISS RG, LAMB LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962; 25:947.
  36. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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.
  37. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131:2176.
  38. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949.

39. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86:284.
40. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104:1534.
41. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-and-risk-factors-for-atrial-fibrillation>. Accessed August 28, 2017.
42. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96:2455.
43. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98:476.
44. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042.
45. Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000; 140:878.
46. Probst P, Goldschlager N, Selzer A. Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis. Factors influencing their relationship. *Circulation* 1973; 48:1282.
47. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 77:96.
48. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2016; 133:484.
49. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840.
50. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101:2271.
51. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29: S71–78.
52. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015; 131:1648.
53. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327:94.
54. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1675.

55. Arnsdorf MF, Childers RW. Atrial electrophysiology in experimental hyperthyroidism in rabbits. *Circ Res* 1970; 26:575.
56. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249.
57. Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142:838.
58. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156:2221.
59. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95:555.
60. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, et al. Drug-induced atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2117.
61. Varriale P, Ramaprasad S. Aminophylline induced atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16:1953.
62. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127:417.
63. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:999.
64. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/catheter-ablation-to-prevent-recurrent-atrial-fibrillation-clinical-applications>. Accessed September 01, 2017.
65. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/rhythm-control-versus-rate-control-in-atrial-fibrillation>. Accessed September 01, 2017.
66. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825.
67. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834.
68. 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.
69. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. 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.

70. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004; 126:476.
71. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73:242.
72. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825.
73. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109:1509.
74. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834.
75. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003; 139:1009.
76. Zimetbaum P, Josephson ME. Is there a role for maintaining sinus rhythm in patients with atrial fibrillation? *Ann Intern Med* 2004; 141:720.
77. AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002; 143:991.
78. Dewland TA, Marcus GM. Rate vs rhythm control in atrial fibrillation: can observational data trump randomized trial results? *Arch Intern Med* 2012; 172:983.
79. Zarembski DG, Nolan PE Jr, Slack MK, Caruso AC. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995; 155:1885.
80. Antonielli E, Pizzuti A, Pálincás A, et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1443.
81. Botto GL, Padeletti L, Santini M, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:241.
82. Warraich HJ, Gandhavadi M, Manning WJ. Mechanical discordance of the left atrium and appendage: a novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45:1481.

83. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. 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.
84. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-atrial-fibrillation-in-patients-with-heart-failure>. Accessed September 03, 2017.
85. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:258.
86. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 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.
87. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:913.
88. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, et al. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:193.
89. Singh SN, Tang XC, Singh BN, et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:721.
90. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008; 10:21.
91. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139:1018.
92. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/control-of-ventricular-rate-in-atrial-fibrillation-pharmacologic-therapy>. Accessed September 05, 2017.
93. Dorian P. Rate control in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1439.
94. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363.
95. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ, RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935–942.

96. Available at: [http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-15-02-261.pdf](http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-261.pdf). Accessed September 07, 2017.
97. Available at: <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-08.pdf>. Accessed September 07, 2017.
98. Available at: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-document](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document). Accessed September 07, 2017.
99. Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990; 63:225.
100. Klein HO, Pauzner H, Di Segni E, et al. The beneficial effects of verapamil in chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1979; 139:747.
101. Lundström T, Rydén L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:86.
102. Böhm M, Schwinger RH, Erdmann E. Different cardiodepressant potency of various calcium antagonists in human myocardium. *Am J Cardiol* 1990; 65:1039.
103. Hori R, Okamura N, Aiba T, Tanigawara Y. Role of P-glycoprotein in renal tubular secretion of digoxin in the isolated perfused rat kidney. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266:1620.
104. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:1063.
105. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-cardioversion-to-sinus-rhythm>. Accessed September 23, 2017.
106. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-class-i-antiarrhythmic-drugs>. Accessed September 23, 2017.
107. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:304.
108. Sarter BH, Marchlinski FE. Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 69:71G.
109. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, et al. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75:693.
110. Davey MJ, Teubner D. A randomized controlled trial of magnesium sulfate, in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2005; 45:347.
111. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22:35.

112. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-with-digoxin-initial-dosing-monitoring-and-dose-modification>. Accessed September 21, 2017.
113. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 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.
114. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199.
115. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
116. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238–246.
117. Available at: [https://crediblemeds.org/files/7413/9568/0020/Antiarrhythmic\\_drug\\_actions.pdf](https://crediblemeds.org/files/7413/9568/0020/Antiarrhythmic_drug_actions.pdf). Accessed February 18, 2018.
118. Available at: <http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/arrhythmias-and-conduction-disorders/drugs-for-arrhythmias>. Accessed February 18, 2018.
119. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001215/WC500097154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf). Accessed February 18, 2018.
120. Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL, et al. Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol* 1999; 83:788.
121. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-embolization-prior-to-and-after-restoration-of-sinus-rhythm-in-atrial-fibrillation>. Accessed September 25, 2017.
122. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35:3346.
123. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-of-thrombogenesis-in-atrial-fibrillation>. Accessed September 25, 2017.

124. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1535.
125. Gentile F, Elhendy A, Khandheria BK, et al. Safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:897.
126. Oltrona L, Broccolino M, Merlini PA, et al. Activation of the hemostatic mechanism after pharmacological cardioversion of acute nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 95:2003.
127. Abe, Y, Kim, et al. Evidence for the intravascular hyperclotting state induced by atrial fibrillation itself (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(Suppl A):35A.
128. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647–649.
129. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199.
130. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70:69.
131. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351:2384.
132. Alp NJ, Bell JA, Shahi M. Randomised double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the cardioversion of acute atrial fibrillation. *Heart* 2000; 84:37.
133. Stroobandt R, Stiels B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997; 79:418.
134. Conti A, Del Taglia B, Mariannini Y, et al. Management of patients with acute atrial fibrillation in the ED. *Am J Emerg Med* 2010; 28:903.
135. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:542.
136. Abi-Mansour P, Carberry PA, McCowan RJ, et al. Conversion efficacy and safety of repeated doses of ibutilide in patients with atrial flutter and atrial fibrillation. Study Investigators. *Am Heart J* 1998; 136:632.



137. Patsilidakos S, Christou A, Kafkas N, et al. Effect of high doses of magnesium on converting ibutilide to a safe and more effective agent. *Am J Cardiol* 2010; 106:673.
138. Abraham JM, Saliba WI, Vekstein C, et al. Safety of oral dofetilide for rhythm control of atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:772.
139. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199.
140. Clemon HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 81:594.
141. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-uses-of-amiodarone>. Accessed September 25, 2017.
142. Desai AD, Chun S, Sung RJ. The role of intravenous amiodarone in the management of cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1997; 127:294.
143. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:313.
144. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/monitoring-and-management-of-amiodarone-side-effects>. Accessed September 29, 2017.
145. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/antiarrhythmic-drugs-to-maintain-sinus-rhythm-in-patients-with-atrial-fibrillation-recommendations>. Accessed October 01, 2017.
146. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome>. Accessed October 02, 2017.
147. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139:1018.
148. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:719.
149. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/09/ne](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/ne)

*ws\_detail\_001344.jsp&murl=menus/news\_and\_events/news\_and\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed October 03, 2017.*

150. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm264204.htm>. Accessed October 03, 2017.
151. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/antiarrhythmic-drugs-to-maintain-sinus-rhythm-in-patients-with-atrial-fibrillation-clinical-trials>. Accessed October 04, 2017.
152. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-major-side-effects-of-sotalol>. Accessed October 04, 2017.
153. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352:1861.
154. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:20.
155. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/ace-inhibitors-angiotensin-receptor-blockers-and-atrial-fibrillation>. Accessed October 09, 2017.
156. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1744–1753.
157. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/fish-oil-and-marine-omega-3-fatty-acids>. Accessed October 10, 2017.
158. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/stroke-in-patients-with-atrial-fibrillation>. Accessed October 12, 2017.
159. Anderson DC, Kappelle LJ, Eliasziw M, et al. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33:1963.
160. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32:392.
161. Cullinane M, Wainwright R, Brown A, et al. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study. *Stroke* 1998; 29:1810.
162. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>. Accessed October 12, 2017.

163. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019.
164. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-risk-of-embolization>. Accessed October 13, 2017.
165. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, et al. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9:39.
166. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124.
167. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107:1172.
168. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-warfarin-associated-bleeding-or-supratherapeutic-inr>. Accessed October 16, 2017. 250
169. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/anticoagulation-in-older-adults>. Accessed October 17, 2017.
170. Pisters, R. A novel-user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138:1093.
171. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139.
172. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981.
173. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883.
174. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093.
175. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/biology-of-warfarin-and-modulators-of-inr-control>. Accessed October 21, 2017.
176. Available at: <http://www.rcpe.ac.uk/resources/tools/same-tt2r2.html>. Accessed October 21, 2017.
177. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/warfarin-and-other-vkas-dosing-and-adverse-effects>. Accessed October 21, 2017.

178. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1330.
179. Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015; 114:768.
180. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154:311.
181. Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs. medical staff dosage. *J Thromb Haemost* 2008; 6:935.
182. Available at: <http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>. Accessed October 25, 2017.
183. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e152S.
184. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999; 159:46.
185. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:714.
186. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012; 126:2309.
187. Jones M, McEwan P, Morgan CL, et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91:472.
188. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, et al. International normalized ratio increase before warfarin-associated hemorrhage: brief and subtle. *Arch Intern Med* 2004; 164:2176.
189. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Roberts NW. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD009917.

190. Dentali F, Crowther M, Galli M, et al. Effect of Vitamin K Intake on the Stability of Treatment with Vitamin K Antagonists: A Systematic Review of the Literature. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42:671.
191. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, et al. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1746.
192. Available at: [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-analyze](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze). Accessed October 28, 2017.
193. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-and-parenteral-direct-thrombin-inhibitors-dosing-and-adverse-effects>. Accessed October 30, 2017.
194. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955–962.
195. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116.
196. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf). Accessed October 30, 2017.
197. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1308.
198. Dager WE, Gosselin RC, Kitchen S, Dwyre D. Dabigatran effects on the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, thrombin time, and fibrinogen: a multicenter, in vitro study. *Ann Pharmacother* 2012; 46:1627.
199. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013; 11:1295.
200. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:246.
201. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
202. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular,

- bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131: 157–164.
203. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/761025lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf) (Accessed on October 19, 2015). Accessed November 01, 2017.
204. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121:3554.
205. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377:431.
206. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf). Accessed November 02, 2017.
207. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:326.
208. Altena R, van Roon E, Folkeringa R, et al. Clinical challenges related to novel oral anticoagulants: drug-drug interactions and monitoring. *Haematologica* 2014; 99:e26.
209. Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res* 2011; 127:457.
210. Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69:1473.
211. Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100:550.
212. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG, XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145–1153.
213. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf). Accessed November 02, 2017.
214. Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost* 2008; 6:820.
215. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients

- with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141–2147.
216. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf). Accessed November 07, 2017.
217. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/206316s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206316s004lbl.pdf). Accessed November 07, 2017.
218. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Morrow DA, Murphy SA, Kuder JF, Deenadayalu N, Jarolim P, Betcher J, Shi M, Brown K, Patel I, Mercuri M, Antman EM. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288–2295.
219. Moore KT, Kröll D. Influences of Obesity and Bariatric Surgery on the Clinical and Pharmacologic Profile of Rivaroxaban. *Am J Med* 2017; 130:1024.
220. Powell JR. Are new oral anticoagulant dosing recommendations optimal for all patients? *JAMA* 2015; 313:1013.
221. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015. 17:1467-1507.
222. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130: e199–267.
223. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857.
224. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. 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;367:1903–1912.
225. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S, ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by

- centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029–2037.
226. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, Koudstaal PJ, Petersen P, Perez-Gomez F, Knottnerus JA, Boode B, Ezekowitz MD, Singer DE. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009;40:1410–1416.
227. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, et al. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011; 155:579.
228. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012;43:3291–3297.
229. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633.
230. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006; 152:967.
231. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1329–1336.
232. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases, 2006.
233. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296.
234. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:705.
235. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-thromboembolic-risk-in-patients-with-atrial-fibrillation-and-chronic-kidney-disease?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/management-of-thromboembolic-risk-in-patients-with-atrial-fibrillation-and-chronic-kidney-disease?source=history_widget). Accessed November 18, 2017.



236. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1339.
237. Available at: [http://almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-14-01-130.pdf](http://almp.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-01-130.pdf). Accessed November 18, 2017.
238. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130:e199.
239. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
240. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–2482.
241. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2223.
242. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115:2689.
243. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/arrhythmia-induced-cardiomyopathy>. Accessed November 21, 2017.
244. Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:9.
245. Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol*. 2014 Mar; 38(1):55-62.
246. Morisky DE, Alfonso A, Krousel-Wood M. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(5): 348–354.

## 7. POPIS SKRAĆENICA

ACE = angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *Angiotensin-converting enzyme*)  
ACT = aktivirano vrijeme zgrušavanja (engl. *Activated Clotting Time*)  
AIM = akutni infarkt miokarda  
AKS = akutni koronarni sindrom  
ALT = alanin aminotransferaza  
aPTT = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*)  
ARB = antagonisti receptora angiotenzina II (engl. *Angiotensin II Receptor Blockers*)  
ASK = acetilsalicilatna kiselina  
AST = aspartat aminotransferaza  
AV = atrioventrikularni  
AZCERT = Arizona Center for Education and Research on Therapeutics  
BB = beta blokator  
BPM = broj otkucaja srca po minuti (engl. *Beats Per Minute*)  
CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)  
CYP = citokrom P450  
DC = istosmjerna struja (engl. *Direct Current*)  
DOAC = Direct Oral Anticoagulants  
ECT = ekarinsko vrijeme zgrušavanja (engl. *Ecarin Clotting Time*)  
EHRA = European Heart Rhythm Association  
EKG = elektrokardiogram  
EMA = European Medicines Agency  
ESC = European Society of Cardiology  
EU = Europska unija  
FA = fibrilacija atrijska  
FDA = Food and Drug Administration  
FFP = svježe smrznuta plazma (engl. *Fresh Frozen Plasma*)  
HR = omjer rizika (engl. *Hazard Ratio*)  
IKK = intrakranijalno krvarenje  
IMU = ishemijski moždani udar  
INR = internacionalni normirajući omjer (engl. *International Normalized Ratio*)  
ISTH = International Society of Hemostasis and Thrombosis  
KBB = kronična bubrežna bolest  
KBS = koronarna bolest srca

LV = lijevi ventrikul (engl. *Left Ventricle*)  
LVEF = ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (engl. *Left Ventricular Ejection Fraction*)  
LVH = hipertrofija lijevog ventrikula (engl. *Left Ventricular Hypertrophy*)  
MKB = međunarodna klasifikacija bolesti  
MMAS = Morisky Medication Adherence Scale  
NDBKK = nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala  
NOAK = novi oralni antikoagulansi  
NSAID = nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*)  
NVFA = nevalvularna fibrilacija atrija  
NYHA = New York Heart Association  
OAK = oralni antikoagulans  
OR = omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*)  
PAB = periferna arterijska bolest  
PCC = koncentrat protrombinskog kompleksa (engl. *Prothrombin Complex Concentrate*)  
PV = protrombinsko vrijeme  
RAAS = renin-angiotenzin-aldosteronski sustav  
SA = sinoatrijski  
SNP = polimorfizam jednog nukleotida (engl. *Single Nucleotide Polymorphism*)  
SPC = sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*)  
SR = sinusni ritam  
TE = tromboembolija  
TED = tromboembolijski događaj  
TEU = transezofagealni ultrazvuk  
TIA = tranzitorna ishemijska ataka  
TSH = tireotropin (engl. *Thyroid-Stimulating Hormone*)  
TT = trombinsko vrijeme (engl. *Thrombin Time*)  
TTR = postotak vremena u terapijskom intervalu (engl. *Time in Therapeutic Range*)  
UZ = ultrazvuk  
VF = ventrikularna fibrilacija  
VKA = antagonist vitamina K (engl. *Vitamin K Antagonist*)  
VKORC 1= vitamin K epoksid reduktaza kompleks, podjedinica 1 (engl. *Vitamin K epOxide Reductase Complex subunit 1*)  
WPW = Wolff-Parkinson-White  
ZS = zatajivanje srca  
ZU = zdravstvena ustanova

## 8. PRILOZI

Prilog I. Morisky ljestvica za mjerenje adhezencije u ispitanika (MMAS-8)

### ZAOKRUŽITE JEDAN ODGOVOR PORED PITANJA.

<b>PITANJE</b>		
1. Da li nekada zaboravite uzeti lijek za fibrilaciju atriya?	<b>DA</b>	<b>NE</b>
2. Ljudi nekada ne uzmu svoje lijekove, iz nekog drugog razloga, ne zbog toga što su to zaboravili. Možete li se sjetiti da li ste propustili uzeti neki lijek za fibrilaciju atriya tijekom zadnja dva tjedna?	<b>DA</b>	<b>NE</b>
3. Da li ste kada smanjili ili prekinuli uzimanje lijekova i to niste rekli svojem liječniku, zbog toga što ste se osjećali lošije kada ste lijek redovito uzimali?	<b>DA</b>	<b>NE</b>
4. Kada putujete ili odlazite od kuće, zaboravite li ponekad ponijeti lijekove za fibrilaciju atriya?	<b>DA</b>	<b>NE</b>
5. Jeste li uzeli svoj lijek za fibrilaciju atriya jučer?	<b>DA</b>	<b>NE</b>
6. Kada osjećate da je za fibrilaciju atriya pod kontrolom, da li nekada prestanete uzimati lijekove?	<b>DA</b>	<b>NE</b>
7. Svakodnevno uzimanje lijekova za neke je ljude zaista nepogodno. Da li ste se ikada osjećali kao da patite kada je Vaša terapija za fibrilaciju atriya u pitanju?	<b>DA</b>	<b>NE</b>

8. Koliko često imate problema da se sjetite uzeti sve svoje lijekove? (**Zaokružite jedan odgovor**)

- Nikada/rijetko
- S vremena na vrijeme
- Ponekad
- Često
- Stalno