

KARDIOVASKULARNA MEDICINA: PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE

Glavni i odgovorni urednik:
Petar M. Seferović



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY



American Heart
Association. 



KARDIOLOŠKA SEKCIJA
SRPSKOG LEKARSKOG
DRUŠTVA

Američki koledž za kardiologiju, Američko udruženje za srce
i Evropsko udruženje kardiologa

PREPORUKE ZA LEČENJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

Komisija koja je izradila preporuke za atrijalnu fibrilaciju

V. Fuster, MD, PhD, FACC, *Chair*;
L. E. Rydén, MD, PhD, FACC, FESC, *Co-Chair*; R. W. Asinger, MD, FACC;
D. S. Cannom, MD, FACC; H. J. Crijns, MD, FESC; R. L. Frye, MD, MACC;

Radna grupa Evropskog kardiološkog društva za atrijalnu fibrilaciju

W. W. Klein, MD, FACC, FASC, *Chair*;
A. Alonso-Garcia, MD, FACC, FESC; C. Blomstrand-Lundqvist, MD, PhD, FESC;
G. De Backer, MD, PhD, FACC, FESC; M. Flather, MD, FESC; J. Hradec, MD, FESC;
A. Oto, MD, FACC, FESC; A. Parkhomenko, MD, FESC;
S. Silber, MD, PhD, FESC; A. Torbicki, MD, FESC

Radna grupa Američkog koledža za kardiologiju i Američkog udruženja za srce za atrijalnu fibrilaciju

R. J. J. Gibbons, MD, FACC, *Chair*;
E. M. Antman, MD, FACC, *Vice Chair*; J. S. Alpert, MD, FACC; D. P. Faxon, MD, FACC;
V. Fuster, MD, PhD, FACC; G. Gregoratos, MD, FACC; L. F. Hiratzka, MD, FACC;
A. K. Jacobs, MD, FACC; R. O. Russell*, MD, FACC; S. C. Smith, Jr, MD, FACC

Prevod uz saglasnost Evropskog udruženja kardiologa

Tatjana Potpara, Nebojša M. Mujović, Miodrag Ž. Grujić

Original objavljen u *Eur Heart J* 2001; 22: 1852–1923

Sadržaj

| | | | |
|---|----|---|----|
| Uvod | 3 | Održavanje sinusnog ritma | 27 |
| Definicija | 3 | Farmakološka terapija za prevenciju rekurentne atrijalne fibrilacije | 27 |
| Atrijalna fibrilacija (pretkomorsko treperenje) | 3 | Načelni pristup antiaritmjskoj terapiji | 28 |
| Srodne aritmije | 3 | Farmakološki agensi za održavanje sinusnog ritma | 29 |
| Klasifikacija | 4 | Započinjanje antiaritmjske terapije kod bolesnika s AF u vanbolničkim uslovima | 32 |
| Epidemiologija i prognoza | 4 | Rekurentna AF posle kardioverzije: implikacije za medikamentno lečenje | 33 |
| Prevalencija | 4 | Izbor antiaritmika kod bolesnika sa određenim srčanim oboljenjima | 34 |
| Incidencija | 6 | Preporuke za farmakološku terapiju u održavanju sinusnog ritma | 36 |
| Prognoza | 6 | Nefarmakološka terapija atrijalne fibrilacije | 36 |
| Patofiziološki mehanizmi | 6 | Kontrola srčane frekvencije kod bolesnika sa AF | 38 |
| Pretkomorski faktori | 6 | Farmakološki pristup | 38 |
| Patoanatomske promene pretkomora kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom | 6 | Nefarmakološka regulacija AV provođenja i pejsing | 40 |
| Mehanizmi atrijalne fibrilacije | 7 | Nefarmakološka ablacija AV čvora | 41 |
| Atrioventrikularno sprovođenje | 10 | Preporuke za kontrolu srčane frekvencije kod bolesnika sa AF | 41 |
| Opšta razmatranja | 10 | Prevenција tromboembolizma | 42 |
| AV sprovođenje u WPW sindromu | 10 | Stratifikacija rizika | 42 |
| Posledice atrijalne fibrilacije na miokard i hemodinamski status | 11 | Antitrombotična terapija za prevenciju ishemijskog moždanog udara i sistemskog embolizma | 46 |
| Tromboembolizam | 11 | Preporuke za antitrombotičnu terapiju kod bolesnika sa AF | 48 |
| Patofiziologija nastanka tromba | 11 | Konverzija u sinusni ritam i tromboembolizam | 50 |
| Kliničke posledice | 12 | Preporuke za antitrombotičnu terapiju radi prevencije ishemijskog moždanog udara i sistemskih embolija kod bolesnika sa AF kod kojih je planirana kardioverzija | 51 |
| Pridružena stanja, kliničke manifestacije i kvalitet života | 13 | Posebna razmatranja | 52 |
| Uzroci i pridružena stanja | 13 | Postoperativna AF | 52 |
| Akutni uzroci atrijalne fibrilacije | 13 | Preporuke za prevenciju i lečenje postoperativne AF | 53 |
| Atrijalna fibrilacija bez pridruženog srčanog oboljenja | 13 | Akutni infarkt miokarda | 54 |
| Atrijalna fibrilacija sa pridruženim srčanim oboljenjem | 13 | Preporuke za lečenje bolesnika sa AF i akutnim infarktom miokarda | 54 |
| Neurogena atrijalna fibrilacija | 13 | WPW sindromi preekscitacije | 55 |
| Kliničke manifestacije | 14 | Preporuke za lečenje AF i preekscitacije komora | 55 |
| Kvalitet života | 14 | Hipertireodizam | 55 |
| Klinička procena | 15 | Preporuke za lečenje AF kod bolesnika sa hipertireozom | 55 |
| Rutinska procena bolesnika s atrijalnom fibrilacijom | 15 | Trudnoća | 56 |
| Klinička anamneza i fizikalni pregled | 15 | Preporuke za lečenje AF tokom trudnoće | 56 |
| Ispitivanja | 16 | Hipertrofična kardiomiopatija | 56 |
| Dodatna ispitivanja kod odabranih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom | 16 | Preporuke za lečenje AF kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom | 57 |
| Holter-monitoring i test opterećenjem | 16 | Plućna oboljenja | 57 |
| Transezofagealna ehokardiografija | 16 | Preporuke za lečenje AF kod bolesnika sa oboljenjima pluća | 57 |
| Elektrofiziološko ispitivanje | 17 | Primarna prevencija | 57 |
| Terapija | 18 | Predložene terapijske strategije | 58 |
| Kontrola ritma nasuprot kontroli srčane frekvencije | 18 | Pregled algoritama za lečenje bolesnika sa AF | 58 |
| Kardioverzija | 18 | Novootkrivena AF | 58 |
| Osnova kardioverzije atrijalne fibrilacije | 18 | Rekurentna paroksizmalna AF | 58 |
| Metode kardioverzije | 18 | Rekurentna perzistentna AF | 59 |
| Farmakološka kardioverzija | 18 | Permanentna AF | 59 |
| Lekovi dokazane delotvornosti | 19 | | |
| Manje delotvorni i nepotpuno ispitani lekovi | 21 | | |
| Električna kardioverzija | 22 | | |
| Terminologija | 22 | | |
| Tehnička razmatranja | 22 | | |
| Klinička razmatranja | 24 | | |
| Transvenozna električna kardioverzija | 25 | | |
| Električna kardioverzija kod bolesnika s ugrađenim pejsmejerom i defibrilatorom | 25 | | |
| Rizici i komplikacije | 25 | | |
| Preporuke za farmakološku i električnu kardioverziju atrijalne fibrilacije | 26 | | |

Uvod

Atrijalna fibrilacija je najčešći dugotrajni poremećaj ritma. Njena prevalencija se povećava sa povećanjem životnog doba stanovništva. Atrijalna fibrilacija je često udružena sa strukturnim srčanim oboljenjem, ali se kod znatnog broja bolesnika ne može detektovati organsko oboljenje srca. Hemodinamski poremećaji i tromboembolijske komplikacije atrijalne fibrilacije veoma povećavaju morbiditet, mortalitet i troškove zdravstvenog osiguranja. Shodno tome, američka kardiološka udruženja (American College of Cardiology - ACC i American Heart Association) i Evropsko udruženje kardiologa (European Society of Cardiology - ESC) formirali su odbor koji je izradio preporuke za poboljšanje lečenja ove složene aritmije.

Ovaj odbor je detaljno pregledao svu relevantnu literaturu u periodu od 1980. do juna 2000. godine.

Preporuke su izvedene na osnovu objavljenih podataka i njihova pouzdanost ima različit stepen. Preporuke sa **najvećim stepenom pouzdanosti (A)** su zasnovane na podacima iz više randomiziranih kliničkih studija. Preporuke **srednjeg stepena pouzdanosti (B)** zasnovane su na ograničenom broju randomiziranih studija, nerandomiziranim studijama i zabeleženim opservacijama. **Najnižim stepenom pouzdanosti (C)** označene su preporuke dobijene konsenzusom eksperata.

Indikacije za primenu odgovarajućih terapijskih mera klasifikovane su u uobičajenoj formi koju koriste navedena američka kardiološka udruženja, a koja se zasniva na dokazanim podacima i na mišljenju eksperata:

- Klasa I: stanja za koja postoji dokaz i/ili opšta saglasnost da su odgovarajuća procedura ili lečenje korisni i uspešni.
- Klasa II: stanja za koja su postojeći dokazi protivurečni i/ili postoji razilaženje u stručnim mišljenjima oko koristi/uspešnosti određene procedure ili lečenja.
- Klasa IIa: značaj dokaza ili stručnog mišljenja podržava primenu određene procedure ili lečenja.
- Klasa IIb: korisnost/efikasnost određene procedure ili lečenja je manje utvrđena raspoloživim dokazima ili stručnim mišljenjem.
- Klasa III: stanja za koja postoji dokaz i/ili opšta saglasnost da određena procedura ili lečenje nije korisno / nije uspešno, i da u određenim situacijama može biti i štetno.

S obzirom na to da atrijalni flater može prethoditi atrijalnoj fibrilaciji ili postojati istovremeno sa njom, u svakom poglavlju ovog teksta posebno je razmatrana i ova aritmija. Velike su razlike u mehanizmu atrijalne fibrilacije i atrijalnog flatera, a različiti su i podaci o terapijskom pristupu ovim aritmijama. U ovim preporukama, atrijalni flater nije sveobuhvatno razmatran, ali će biti razmatran u narednim ACC/AHA/ESC preporukama za lečenje supraventrikularnih aritmija.

Definicija

Atrijalna fibrilacija (pretkomorsko treperenje)

Atrijalna fibrilacija je pretkomorska tahiaritmija koju odlikuje neusklađena depolarizacija pretkomora, sa posledičnim poremećajem mehaničke funkcije pretkomora. Elektrokardiografski se, tokom atrijalne fibrilacije, umesto postojanih P-talasa, beleže brze oscilacije ili fibrilatorni talasi koji variraju u veličini, obliku i vremenu pojavljivanja. Kada postoji očuvano atrioventrikularno sprovođenje, ovaj pretkomorski poremećaj ritma je udružen sa nepravilnim, često brzim komorskim odgovorom^[1]. Komorski odgovor pri treperenju pretkomora zavisi od elektrofizioloških osobina AV čvora, vagalnog i simpatičkog tonusa i delovanja lekova^[2] (slika 1). Pravilni RR intervali ukazuju na mogućnost AV bloka ili istovremene komorske tahikardije ili tahikardije AV regije. Kod bolesnika sa pejsmekerom (veštačkim vodičem srčanog ritma) dijagnoza pretkomorskog treperenja može zahtevati privremeno obustavljanje njegovog rada, kako bi se prikazala fibrilacija pretkomora^[3]. Brza, nepravilna i neprekidna tahikardija sa širokim QRS kompleksima ubedljivo ukazuje na pretkomorsko treperenje sa sprovođenjem preko aberantnog puta ili atrijalnu fibrilaciju sa stalnim blokom grane. Veoma brza frekvencija (preko 200 udara u minuti) ukazuje na postojanje aberantnog puta.

Srodne aritmije

Pretkomorsko treperenje se može javiti izolovano ili udruženo sa drugim aritmijama, najčešće pretkomorskim lepršanjem i pretkomorskom tahikardijom. Pretkomorsko lepršanje (atrijalni flater) može nastati tokom lečenja antiaritmijским lekovima upotrebljenim za prevenciju ponavljane (rekurentne) atrijalne fibrilacije. Pretkomorski flater je „organizovanija” aritmija u poređenju sa pretkomorskom fibrilacijom i elektrokardiografski se odlikuje pravilnom pretkomorskom aktivnošću testerasto-zupčastog oblika, koja se označava flaterskim (f) talasima, najjasnijim u odvodima II, III i aVF, bez izoelektrične linije između njih (slika 2). Bez farmakološke intervencije, pretkomorska frekvencija je tipično u opsegu od 240 do 320 udara u minuti, sa negativnim f talasima u odvodima II, III, aVF i pozitivnim u odvodu V₁. Talas depolarizacije u desnoj pretkomori (DP) može biti i obrnutog smera, što za posledicu ima f talase koji su pozitivni u odvodima II, III, aVF i negativni u odvodu V₁. Pri pretkomorskom flateru uobičajena je pojava AV bloka 2:1, sa posledičnom komorskom frekvencijom od 120 do 160, a tipično je oko 150 udara u minuti. Razlikuje se nekoliko tipova pretkomorskog flatera, ali nijedna nomenklatura nije opšteprihvaćena. Pretkomorski flater može preći u pretkomorsku fibrilaciju, a pretkomorska fibrilacija može započeti pretkomorski flater, ili se pretkomorski flater i

fibrilacija mogu smenjivati, odražavajući promenljivu pretkomorsku električnu aktivnost.

Pretkomorske aritmije, kao što su paroksizmalna AV reentry i AV nodalna reentry tahikardija, takođe, mogu započeti atrijalnu fibrilaciju. Kod drugih pretkomorskih tahikardija postoje jasni P-talasi razdvojeni izoelektričnom linijom u jednom ili više EKG odvoda. Morfologija P-talasa pomaže u određivanju ishodišta tahikardije. Nedavno je ustanovljen redak oblik atrijalne tahikardije koja obično ima ishodište u plućnim venama (ali može nastati i na bilo kom drugom mestu^[4], brza je (tipično preko 250 udara u minuti), i često prelazi u atrijalnu fibrilaciju. Elektrofiziološke studije sa intrakardijalnim mappingom mogu pomoći u razlikovanju tipa atrijalnih aritmija i rasvetliti njihov mehanizam.

Klasifikacija

Atrijalna fibrilacija se klinički ispoljava na različite načine i javlja se kod dokazanog ili nedokazanog srčanog oboljenja, sa odgovarajućim simptomima ili bez njih. Za atrijalnu fibrilaciju predlagani su različiti klasifikacioni sistemi. Jedna klasifikacija se zasniva na elektrokardiografskom nalazu^[1-3]. Druga se bazira na epikardijalnom^[5] i endokardijalnom mappingu pretkomorske električne aktivnosti. Predloženo je nekoliko kliničkih klasifikacija, ali nijedna ne odgovara u potpunosti svim aspektima atrijalne fibrilacije^[6-9]. Da bi bio klinički upotrebljiv, klasifikacioni sistem mora biti zasnovan na dovoljnom broju kliničkih karakteristika, i mora biti takav da se iz njega moraju izvoditi specifični terapijski zaključci.

Epizoda atrijalne fibrilacije se može spontano prekinuti ili za njeno zaustavljanje može biti neophodna medicinska intervencija. Oblik atrijalne fibrilacije definiše se brojem epizoda, trajanjem, učestalošću, načinom započinjanja, mogućim „pokretačima” i odgovorom na terapiju. Ove osobine je nemoguće odrediti kada se prvi put postavlja dijagnoza atrijalne fibrilacije. Iako se oblik aritmije može menjati tokom vremena, opisivanje aritmije u datom trenutku ima klinički značaj.

Korišćeni su brojni termini za označavanje različitih oblika atrijalne fibrilacije, kao što su akutna, hronična, paroksizmalna, intermitentna, konstantna, perzistentna i permanentna atrijalna fibrilacija. Nepreciznost ovakvih definicija otežava poređenje uspešnosti terapije u raznim studijama. U ovom tekstu se preporučuje klasifikacija koja pretenduje da bude jednostavna i lako primenljiva.

Klinički je važno otkriti karakteristike prve epizode atrijalne fibrilacije, bez obzira da li je ona praćena simptomima i da li se spontano zaustavlja. Ovo može biti teško zbog različitog trajanja prve epizode atrijalne fibrilacije, kao i zbog nezabeleženih predhodnih epizoda atrijalne fibrilacije (slika 3). Kada je bolesnik imao dve ili više epizoda, atrijalnu fibrilaciju označavamo ponavljanom (rekurentnom). Ako se aritmija zaustavlja spontano, rekurentna atrijalna fibrilacija se označava kao paroksizmalna; kada je neprekidna, atrijalna fibrilacija se označava kao perzistentna. Ako je atrijalna fibrilacija

perzistentna, uspešna terapija lekovima ili električnom kardioverzijom ne menja nomenklaturu. Perzistentna atrijalna fibrilacija može biti ili prva prezentacija aritmije ili predstavlja progresiju povratnih (rekurentnih) epizoda paroksizmalne atrijalne fibrilacije. U perzistentnu atrijalnu fibrilaciju spada i dugotrajna atrijalna fibrilacija (trajanja preko jedne godine), tokom koje kardioverzija nije bila indikovana ili pokušana, što obično vodi ka permanentnoj atrijalnoj fibrilaciji (slika 3).

Termini, definisani u prethodnom pasusu, primenjuju se na epizode atrijalne fibrilacije koje traju preko 30 sekundi i koje nisu izazvane reverzibilnim uzrokom. Sekundarna atrijalna fibrilacija, koja se javlja u sklopu akutnog infarkta miokarda, kardiohirurških zahvata, perikarditisa, miokarditisa, hipertireoidizma, plućne embolije, pneumonije ili akutne plućne bolesti, razmatrana je posebno, zato što postoji manja verovatnoća da se atrijalna fibrilacija ponovi kada se jednom precipitirajuće stanje otkloni. U ovim situacijama, atrijalna fibrilacija nije primarni problem z, i lečenje osnovnog poremećaja, uporedno sa lečenjem epizode atrijalne fibrilacije, obično dovodi do zaustavljanja aritmije bez njenog ponavljanja .

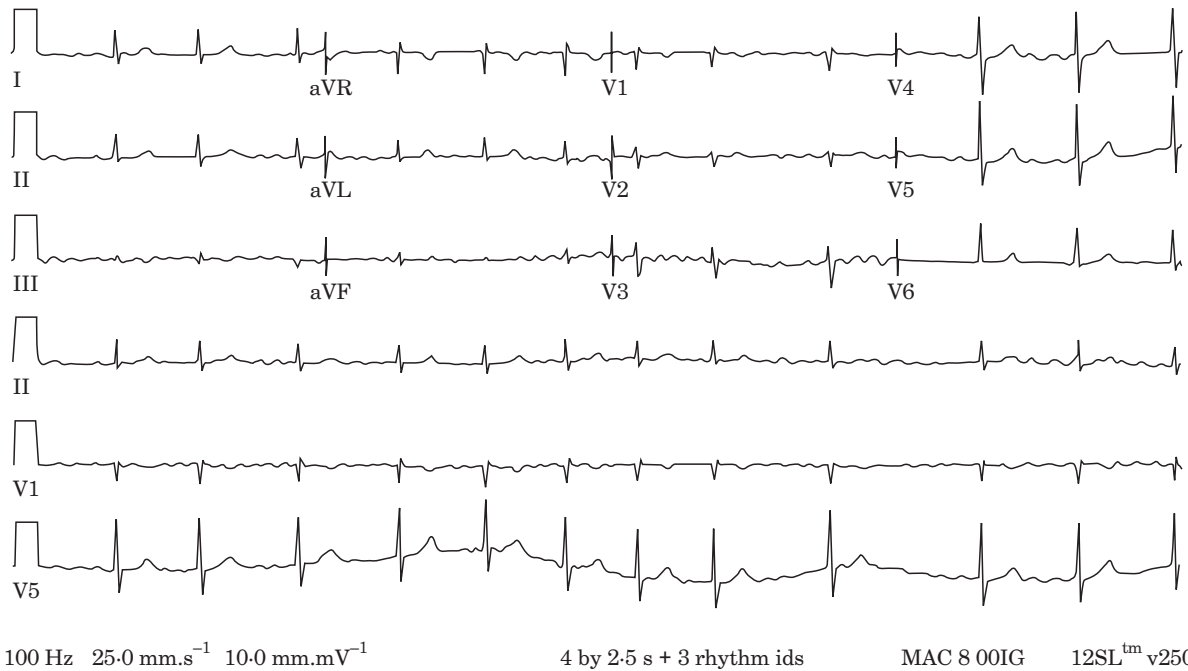
Termin „lone AF” bio je različito definisan, ali se generalno primenjuje na osobe mlađe od 60 godina, bez kliničkih i ehokardiografskih dokaza kardiopulmonarnog oboljenja^[10]. Kod ovih bolesnika je povoljna prognoza tromboembolizma i mortaliteta. Međutim, starenjem i razvojem srčanih abnormalnosti, kao što je uvećanje leve pretkomore, bolesnici više ne spadaju ovu kategoriju, a rizik od tromboembolizma i smrtnost se povećavaju. „Lone AF” se razlikuje od ostalih oblika idiopatske atrijalne fibrilacije po životnom dobu bolesnika i odsustvu strukturnih kardiovaskularnih promena. Nevalvularna atrijalna fibrilacija označava pojavu ovog poremećaja ritma kada ne postoji reumatska bolest mitralne valvule i vestačka srčana valvula .

Epidemiologija i prognoza

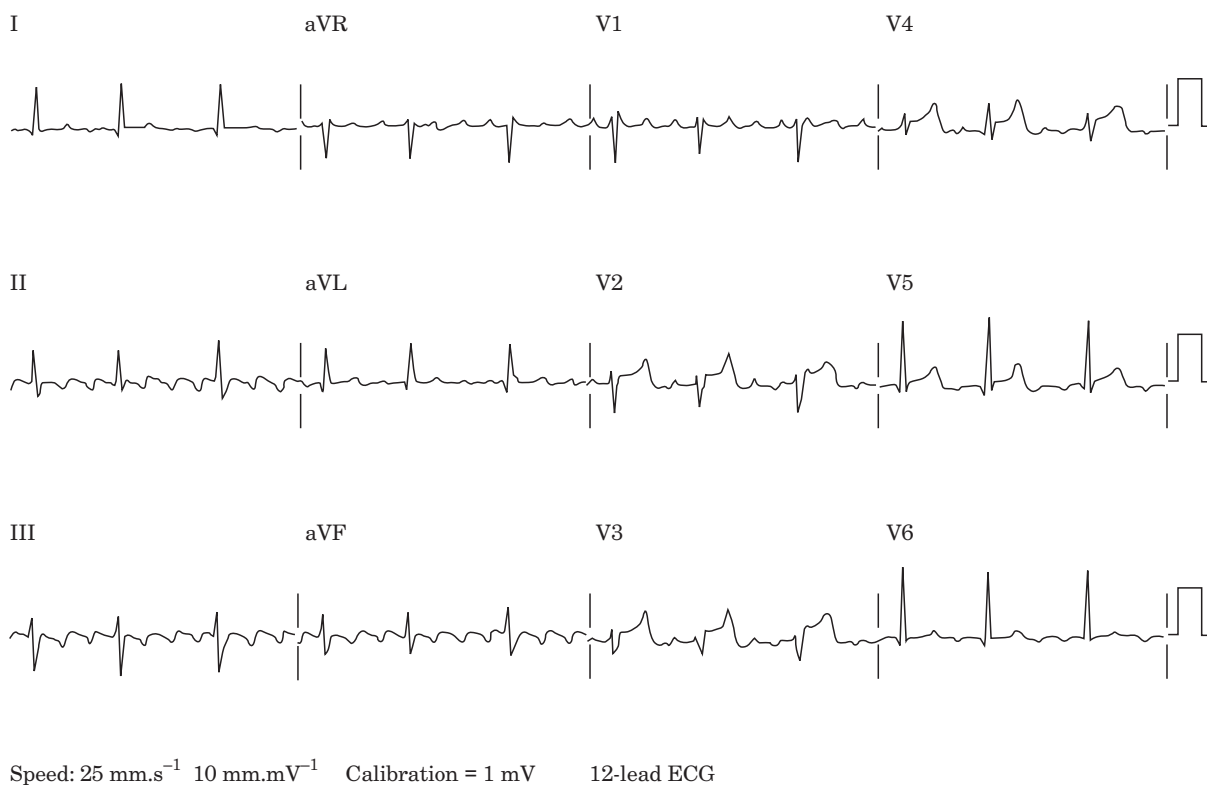
Atrijalna fibrilacija je najčešća aritmija u kliničkoj praksi, odgovorna za oko trećinu hospitalizacija zbog poremećaja srčanog ritma. Procenjeno je da oko 2,2 miliona Amerikanaca ima paroksizmalnu ili perzistentnu atrijalnu fibrilaciju^[11]. Većina podataka o epidemiologiji, prognozi i kvalitetu života bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom potiče iz Severne Amerike i Zapadne Evrope .

Prevalencija

Prevalencija atrijalne fibrilacije procenjena je na 0,4 odsto u opštoj populaciji i povećava se sa životnom dobi^[12]. Studije su pokazale da je prevalencija manja od jedan odsto kod mladih od 60 godina, i veća od šest odsto kod starijih od 80 godina^[13-15] (slika 4). Prevalencija ove aritmije je veća kod muškaraca nego kod žena iste starosti^[15,16]. Na osnovu ograničenih podataka, izgleda da je rizik od razvoja atrijalne fibrilacije, prema životnom dobu, upola manji kod crnaca nego kod belaca^[17,18].



Slika 1 Standardni 12-kanalni elektrokardiogram koji pokazuje atrijalnu fibrilaciju sa kontrolisanim komorskim odgovorom



Slika 1 Standardni 12-kanalni elektrokardiogram koji pokazuje tipični atrijalni flater sa promenljivim atrioventrikularnim sprovođenjem

Prema podacima iz populacionih studija, učestalost atrijalne fibrilacije bez ranije kardiopulmonalne bolesti („lone AF”) je manja od 12 odsto svih slučajeva atrijalne fibrilacije (slika 5)^[10,15,19,20]. Međutim, u nekim serijama je uče-

stalost „lone AF” bila preko 30 odsto^[21,22]. Atrijalna fibrilacija je česta kod bolesnika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom i valvularnim bolestima srca, a njena prevalencija se povećava sa težinom ovih oboljenja (tabela 1).

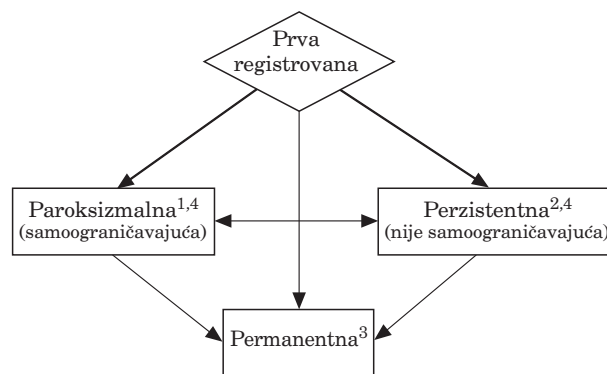
Incidencija

U prospektivnim studijama, incidencija atrijalne fibrilacije se povećava od 0,1 odsto godišnje kod mlađih od 40 godina do preko 1,5 odsto godišnje kod žena starijih od 80 godina i preko dva odsto godišnje kod muškaraca iznad 80 godina života (slika 6)^[17,23,24]. Incidencija prilagođena prema životnom dobu povećala se tokom 30-godišnjeg perioda u Framingamskoj studiji^[23]. Na osnovu toga se može zaključiti kakav će biti značaj atrijalne fibrilacije u budućnosti. U tridesetogodišnjem trajanju Framingamske studije pokazano je da je učestalost srčane insuficijencije na početku, u muškaraca kod kojih se razvila atrijalna fibrilacija, bila 20,6 odsto, dok je samo 3,2 odsto bolesnika bez ovog poremećaja ritma imalo kongestivnu srčanu insuficijenciju; a analogna incidencija među ženama bila je 26,0 odsto, odnosno 2,9 odsto^[25]. Među bolesnicima upućenim na lečenje srčane insuficijencije, incidencija atrijalne fibrilacije tokom dve do tri godine praćenja bila je 5–10 odsto^[17,26,27]. Incidencija atrijalne fibrilacije može biti manja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom lečenom inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima^[28].

Proгноза

Učestalost ishemijskog moždanog udara među bolesnicima sa nereumatskom atrijalnom fibrilacijom prosečno je pet odsto godišnje, što je između dva i sedam puta više nego kod osoba bez atrijalne fibrilacije^[13,14,21,23,24,28] (slika 7). Jedan od šest moždanih udara javlja se kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom^[29]. Kada se uzmu u obzir i tranzitorni ishemijski ataci i klinički skriveni, „nemi” moždani udari (radiografski otkriveni), stopa moždane ishemije koja prati nevalvularnu atrijalnu fibrilaciju prelazi sedam odsto godišnje^[25,30–33]. U bolesnika sa reumatskom bolešću srca i atrijalnom fibrilacijom, praćenih u Framingamskoj studiji^[34], rizik od moždanog udara bio je 17 puta veći u poređenju sa odgovarajućom starosnom kontrolnom grupom, dok je ovaj rizik bio pet puta veći u odnosu na bolesnike sa nereumatskom atrijalnom fibrilacijom^[14]. Atrijalna fibrilacija udvostručava rizik od moždanog udara, nezavisno od ostalih faktora rizika u Manitoba Follow-up studiji^[24]. Relativni rizik za moždani udar pri nereumatskoj atrijalnoj fibrilaciji bio je 6,9 odsto u Whitehall studiji i 2,3 odsto u Regional Heart studiji. Francuska ALFA studija je, među bolesnicima sa atrijalnom fibrilacijom, tokom srednjeg vremena praćenja od 8,6 meseci^[21], utvrdila incidenciju tromboembolizma od 2,4 odsto. Rizik od moždanog udara povećava se sa starenjem; u Framingamskoj studiji godišnji rizik od moždanog udara koji se pripisuje atrijalnoj fibrilaciji povećao se, od 1,5 odsto u životnom dobu od 50 do 59 godina, na 23,5 odsto u životnom dobu između 80 i 89 godina^[14].

Stopa smrtnosti bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom udvostručena je u odnosu na bolesnike u sinusnom ritmu i povezana je sa težinom osnovnog srčanog oboljenja^[13,16,24] (slika 7). Tokom 8,6 meseci praćenja, ALFA



Slika 3 Oblici atrijalne fibrilacije. (1) epizode koje uglavnom traju do 7 dana (najčešće kraće od 24 h); (2) obično duže od 7 dana; (3) kardioverzija nije uspešla ili nije ni pokušana; i (4) i paroksizmalna i perzistentna atrijalna fibrilacija mogu biti rekurentne

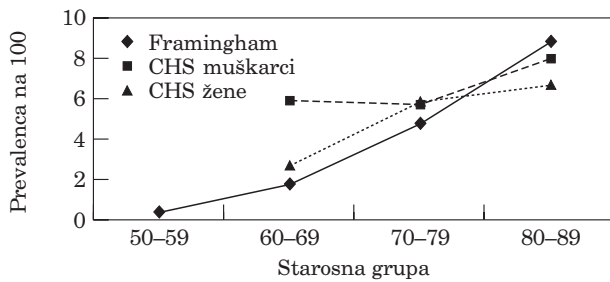
studija je utvrdila da je mortalitet 3,7 odsto, a od toga je oko dve trećine smrti bilo izazvano kardiovaskularnim oboljenjima^[21]. Kod bolesnika sa blagom do umerenom srčanom insuficijencijom podaci su neujednačeni. U studiji V-HeFT (Veterans Administration Heart Failure Trials) nije pronađeno povećanje smrtnosti među bolesnicima sa atrijalnom fibrilacijom^[35]. U SOLVD studiji (Studies of Left Ventricular Dysfunction) mortalitet je bio 34 odsto kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, nasuprot 23 odsto kod bolesnika u sinusnom ritmu ($p < 0,001$)^[36]. Ova razlika se može objasniti većom smrtnošću od srčane insuficijencije nego od tromboembolizma.

Patofiziološki mehanizmi

Prekomorski faktori

Patoanatomske promene pretkomora kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Većina studija o patološkim promenama obuhvata bolesnike sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom, tako da su podaci o anatomskim promenama u vezi sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom nepotpuni. Pretkomore bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom imaju strukturalne abnormalnosti koje prevazilaze promene uzrokovane osnovnim srčanim oboljenjem^[38]. Histološki pregled je pokazao mestimičnu fibrozu sa susednim normalnim i obolelim pretkomorskim mišićnim vlaknima, što može biti uzrok nehomogene atrijalne refrakternosti^[39,40]. Fibroza i masna degeneracija mogu, takođe, zahvatiti sinusni čvor i mogu predstavljati reakciju na zapaljenske ili degenerativne procese koje je teško utvrditi. Uloga zapaljenskog procesa u patogenezi atrijalne fibrilacije još uvek nije utvrđena. Histološke promene koje odgovaraju miokarditisu utvrđene su u 66 odsto uzorka atrijalne biopsije kod bolesnika sa „lone AF”^[40]. Infiltracija pretkomorskog miokarda može se pojaviti kod amiloidoze, sarkoidoze, i hemohromatoze.



Slika 4 Prevalenca atrijalne fibrilacije u dve američke epidemiološke studije. Framingham - Framingham Heart Study^[14], CHS - Cardiovascular Heart Study^[15]

Hipertrofija pretkomorskih vlakana je opisivana kao osnovna karakteristika, a ponekad i kao izolovana histološka promena u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom^[39]. Hipertrofija i dilatacija pretkomora mogu biti ili uzrok ili posledica perzistentne atrijalne fibrilacije, s obzirom na ehokardiografski opis progresivnog uvećanja pretkomora kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom^[41]. Nedavnom eksperimentalnom studijom pokazano je da srčana insuficijencija, posredstvom izražene intersticijalne fibroze, olakšava započinjanje i održavanje atrijalne fibrilacije^[42]. Ipak, kod većine bolesnika nije moguće identifikovati osnovni anatomske proces odgovoran za aritmiju. Visoka serumska koncentracija antitela protiv teških miozinskih lanaca kod bolesnika sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom bez utvrđenog srčanog oboljenja^[43], ukazuje na moguću ulogu autoimunih mehanizama kod genetski predodređenih bolesnika. Ovo objašnjava manju prevalenciju strukturnog srčanog oboljenja kod bolesnika sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na bolesnike sa permanentnom atrijalnom fibrilacijom.

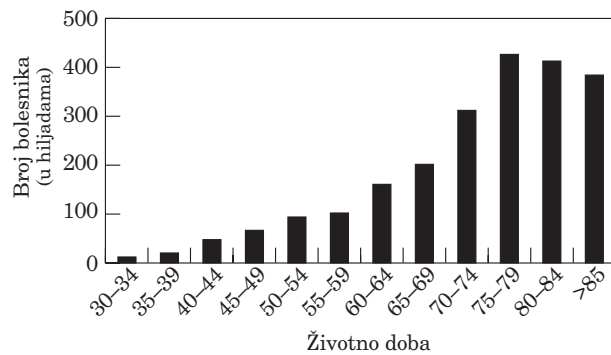
Mehanizmi atrijalne fibrilacije

Teorije o mehanizmu atrijalne fibrilacije obuhvataju dva osnovna procesa: povećan automatizam jednog ili više

Tabela 1 Prevalenca atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom

| NYHA klasa | Prevalenca AF u % | Studija, godine |
|------------|-------------------|--|
| I | 4 | SOLVD-prevention (1992) |
| II-III | 10-26 | SOLVD-treatment (1991) CHF-STAT (1995) MERIT-HF (1999) Diamond (1999) |
| III-IV | 20-29 | Middlekauff (1991) Stevenson (1996) GESICA (1994) |
| IV | 50 | CONSENSUS (1987) |

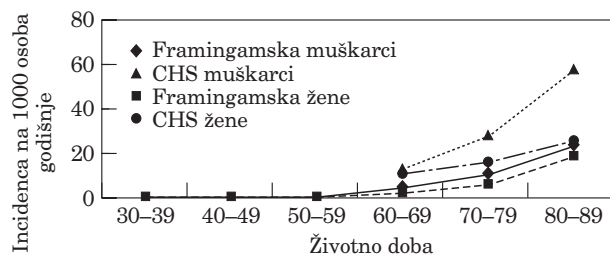
NYHA, New York Heart Association; AF označava atrijalnu fibrilaciju; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; CHF - STAT, Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure; MERIT - HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; Gesica, Grupo Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (V); CONSENSUS, Co-operative North Scandinavian Enalapril Survival Study.



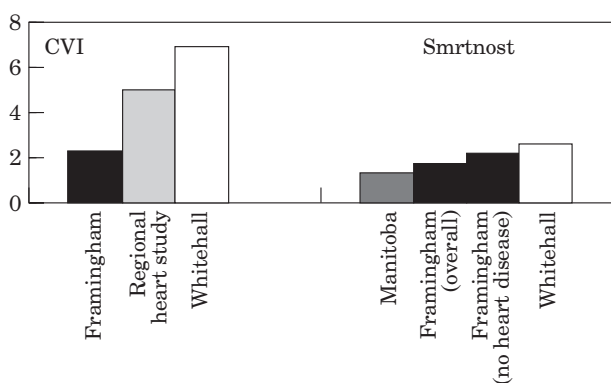
Slika 5 Procenjena prevalenca atrijalne fibrilacije u odnosu na životno doba u SAD, na osnovu četiri studije. Srednje životno doba je oko 75 godina. Približno 70% je između 65 i 85 godina. Ukupan broj muškaraca i žena sa AF je skoro jednak, ali približno 60% bolesnika sa AF preko 75 godina su žene. AF - atrijalna fibrilacija

brzo depolarizujućih fokusa, i kružno kretanje draži (reentry) u jednom ili više krugova^[44,45] (slika 8). Fokalno poreklo atrijalne fibrilacije podržavaju podaci dobijeni iz eksperimentalnih modela atrijalne fibrilacije indukovane akonitinom i elektrostimulacijom^[46,47], u kojima se aritmija održavala samo u izolovanim regionima pretkomorskog miokarda. Atrijalni fokusi povećanog automatizma, koji su najčešće smešteni u gornjim plućnim venama, mogu započeti atrijalnu fibrilaciju kod predisponiranih bolesnika^[4,48]. Bolesnici mogu imati više fokusa u predelu plućnih vena, sposobnih da izazovu atrijalnu fibrilaciju^[48]. Fokusi se takođe mogu nalaziti u desnoj pretkomori I, retko, u gornjoj šupljnoj veni i koronarnom sinusu^[4,48,49]. Histološke studije su pokazale postojanje pretkomorskog miokardnog tkiva očuvanih elektrofizioloških osobina, koje se proteže i u plućne vene^[50-55]. Nije jasno da li ovo predstavlja poseban oblik atrijalne fibrilacije ili pokretačku aritmiju, a nije ni dovoljno utvrđen značaj ovog mehanizma indukcije među raznim podgrupama bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Izgleda da je fokalni nastanak atrijalne fibrilacije važniji kod bolesnika sa paroksizmalnom u odnosu na bolesnike sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom, i da ablacija ovakvih fokusa može biti način lečenja^[4] (videti odeljak o nefarmakološkom lečenju atrijalne fibrilacije).

Moe i saradnici su prvi uveli hipotezu višestrukog kružnog kretanja draži kao mehanizma reentry atrijalne fibrilacije^[44,56]. Oni su predložili da posledica frakcionisanja osnovnog talasa depolarizacije, u toku njegove propagacije kroz pretkomore, bude nastanak više samoodržavajućih „talasića-potomaka” koji se kružno kreću. Broj kružnih tokova draži u svakom trenutku zavisi od refrakternog perioda, mase miokarda i brzine sprovođenja u različitim delovima pretkomora. Povećana masa pretkomora sa kratkim refrakternim periodom i usporenim sprovođenjem može omogućiti istovremeno postojanje većeg broja kružnih puteva draži, podržavajući dugotrajnu atrijalnu fibrilaciju. Istovremeno beleženje električne aktivnosti putem više elektroda potvrdilo je ovu hipotezu u analizi



Slika 6 Incidencija atrijalne fibrilacije u dvama američkim epidemiološkim studijama. Framingham – Framingham Heart Study^[23], CHS – Cardiovascular Health Study^[17]



Slika 7 Relativni rizik od moždanog udara (CVI) i smrtnost kod bolesnika sa AF, u poređenju sa bolesnicima bez AF. Izvor podataka iz Framingham Heart Study^[16], Regional Heart Study^[13], Whitehall study^[13] i Manitoba study^[24]

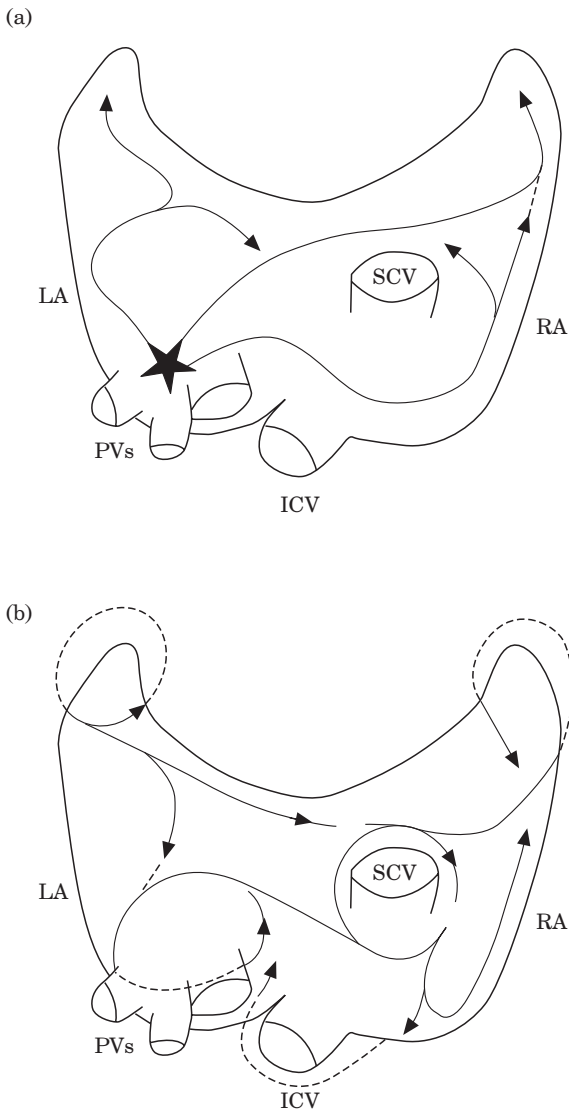
pretkomora psa^[45,57], a slična aktivnost je zapažena i kod ljudi^[58,59].

Iako su oblici depolarizacije, odgovornih za nepravilnu pretkomorsku električnu aktivnost u atrijalnoj fibrilaciji, tradicionalno opisivani kao neorganizovani i slučajni, skorašnji dokazi pokazuju da je atrijalna fibrilacija prostorno organizovana. Visokorezolutivni video prikaz, elektrokardiogram i spektralne analize tokom propagacije atrijalne fibrilacije u srcu ovcе otkrili su nizove depolarizacionih talasa sa vremenskom periodikom i prostornim oblicima propagacije, koji, čini se, potiču od reentry kružnog kretanja impulsa u anatomski ili funkcionalno određenim krugovima^[60]. Za razliku od drugih aritmija, kod kojih je tipično identifikovano pojedinačno kruženje reentry, atrijalna fibrilacija se može sastojati od nekoliko kružnih puteva^[5,61]. Dužina puta koji talas depolarizacije mora preći, kao i brzina njegovog sprovođenja i refrakternost, zavise od uvećanja pretkomora, koje može predisponirati razvoju atrijalne fibrilacije. Na osnovu mapping studija kod bolesnika koji su bili podvrgnuti hirurškoj intervenciji zbog Wolff-Parkinson-White (WPW) sindroma, identifikovana su tri načina indukcije atrijalne fibrilacije^[5]. Tip I atrijalne fibrilacije čini jedan talas depolarizacije koji se širi preko desne pretkomore. Tip II atrijalne fibrilacije sačinjavaju jedan ili dva depolarizaciona talasa. Tip

III atrijalne fibrilacije odlikuje se višestrukim aktivacionim talasima koji se propagiraju u različitim pravcima. Anizotropija je, zbog prostorne orijentacije atrijalnih vlakana i prugastih pretkomorskih mišića, istraživana raznim metodama vizuelizacije i mappingom^[62]. U ovim studijama su uočeni heterogeni fenomeni na epikardu, kolizije talasa depolarizacije i nekompletno kruženje reentry. Očekuje se da će razvoj nefluoroskopskih trodimenzionalnih sistema beleženja pružiti dodatne informacije o mehanizmima koji uzrokuju atrijalnu fibrilaciju, što će omogućiti precizniji opis njenog elektrofiziološkog nastanka^[63] (tabela 2). Konačno, bolje razumevanje različitih elektrofizioloških mehanizama, odgovornih za nastanak i održavanje atrijalne fibrilacije, vodiće razvoju uspešnih preventivnih mera.

Električno remodelovanje pretkomora Farmakološka i električna kardioverzija atrijalne fibrilacije uspešnije su kada je atrijalna fibrilacija trajala kraće od 24 sata^[65], dok duže trajanje aritmije smanjuje verovatnoću uspostavljanja i održavanja sinusnog ritma. Iz ovih opažanja proistekao je izraz da »atrijalna fibrilacija stvara atrijalnu fibrilaciju«. Ova opservacija (da atrijalna fibrilacija teži da održi samu sebe) od skora je našla i potvrdu u eksperimentalnom modelu na jaretu u kome je korišćen automatski atrijalni fibrilator za detekciju spontanog prekida indukovane atrijalne fibrilacije i ponovljenu indukciju aritmije oslobođanjem salve električnih impulsa^[66]. U početku se indukovana atrijalna fibrilacija zaustavljala spontano. Nakon ponovljenih indukcija, epizode su postajale progresivno sve duže, do pojave perzistentne atrijalne fibrilacije sa znatno bržom atrijalnom frekvencijom^[66]. Veća učestalost atrijalne fibrilacije, pri dužem trajanju njenih epizoda, bila je povezana sa progresivnim skraćenjem efektivnog refrakternog perioda. Taj fenomen je poznat kao elektrofiziološko remodelovanje. Ova merenja podržavaju i klinička zapažanja^[67] da je efektivni refraktorni period pretkomora kod bolesnika sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom kratak i da refrakternost ne zavisi od frekvencije, posebno tokom bradikardije. Podaci dobijeni beleženjem akcionih potencijala u izolovanom tkivu fibrilirajućih pretkomora, kao i u bolesnika posle kardioverzije^[68], potvrđuju ovu teoriju. Trajanje atrijalnog monofaznog akcionog potencijala kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom bilo kraće je posle kardioverzije i korelira sa nestabilnošću sinusne aktivnosti^[69]. Smanjena ulazna struja kroz kalcijumske kanale L-tipa verovatno igra važnu ulogu u skraćenju trajanja akcionog potencijala^[70].

Elektrofiziološko remodelovanje koje zahvata pretkomore, u toku prva 24 časa od početka atrijalne fibrilacije, podrazumeva skraćenje efektivnog refrakternog perioda pretkomora. Promptna kardioverzija atrijalne fibrilacije obnavlja električnu refrakternost i može objasniti veći procenat uspešnosti rane intervencije^[66]. Blokada kalcijumskih kanala može da spreči atrijalno remodelovanje koje se javlja tokom atrijalne fibrilacije^[71-73]. Produženi periodi atrijalne fibrilacije mogu, takođe, poremetiti i pretkomorsku kontraktilnu funkciju. I oporavak atrijalne



Slika 8 Osnovni elektrofiziološki mehanizmi atrijalne fibrilacije. (a) Fokalna aktivacija. Inicirajući fokus (označen zvezdicom) često je smešten u oblasti plućnih vena. Rezultat je fibrilatorna pretkomorska aktivnost. (b) Višestruki reentry. Depolarizacioni talasi nasumice ponovo ulaze u tkivo, koje je prethodno bilo aktivirano njima ili nekim drugim depolarizacionim talasom. Putanja depolarizacionog talasa varira. LA=leva pretkomora; PV=plućna vena; ICV=donja šuplja vena; RA=desna pretkomora.

mehaničke funkcije može zavisiti od trajanja atrijalne fibrilacije. Nakon dugog perioda perzistentne atrijalne fibrilacije, oporavak pretkomorske kontraktilnosti može biti odložen danima, ili čak nedeljama, nakon uspostavljanja sinusnog ritma. To ima bitne posledice na dužinu primene antikoagulantne terapije posle kardioverzije (videti poglavlje o prevenciji tromboembolizma). Elektrofiziološke studije u pasa i preliminarni podaci kod ljudi ukazuju da dugotrajna atrijalna fibrilacija može produžiti vreme oporavka sinusnog čvora^[74,75], što je značajno kod nekih bolesnika sa tahikardno-bradikardim sindromom

kod kojih atrijalna fibrilacija može biti delom odgovorna za disfunkciju sinusnog čvora.

Ostali elektrofiziološki faktori Drugi faktori, odgovorni za indukciju i održavanje atrijalne fibrilacije, jesu supraventrikularne ekstrasistole, aktivnost autonomnog nervnog sistema, ishemija pretkomora^[76], istezanje pretkomora^[77], nehomogeno sprovođenje^[78] i proces starenja. Eksperimenti na životinjama pokazuju da indukcija atrijalne fibrilacije povećava potrošnju kiseonika u pretkomorskom miokardu^[76]. U studijama na ljudima, refrakterni periodi i brzine sprovođenja nisu homogeni kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, a disperzija refrakternosti povezana je sa lakom indukcijom i održavanjem atrijalne fibrilacije^[70]. Sporije sprovođenje je odgovorno za disperziju atrijalne refrakternosti, posebno kod organskog srčanog oboljenja⁸⁰, a prekid simpatičkih i parasimpatičkih vlakana povećava osetljivost pretkomorskog tkiva prema kateholaminima i acetilholinu^[77].

Izgleda da je za održavanje atrijalne fibrilacije neophodna određena (kritična) masa pretkomorskog tkiva. Ova opservacija može objasniti uspešnost »maze-operacije«^[58,81,82] i kateter ablacije atrijalnog miokarda sa stvaranjem linearnih lezija. Obe metode smanjuju masu pretkomorskog tkiva do stepena koji onemogućava održavanje atrijalne fibrilacije. Kada jednom započne, atrijalna fibrilacija za svoje održavanje ima specifične zahteve u pogledu veličine pretkomora i udaljenosti između depolarizacionih talasa. Kada dužina depolarizacionog talasa^[45] prevazilazi dužinu puta, aritmija se prekida. Da bi se električna draž širila oko nekog područja bloka, sprovođenje mora biti dovoljno sporo da vlaknima ispred sebe omogući oporavak nadražljivosti. Kratak refrakterni period ili usporeno sprovođenje skraćuje dužinu depolarizacionog talasa i tako se održava kružno kretanje draži.

Atrijalna fibrilacija može nastati kao posledica povećanog vagalnog tonusa koji dovodi do pojave epizoda aritmije tokom spavanja ili nakon obroka, i to najčešće kod bolesnika bez strukturnog oboljenja srca. Na eksperimentalnom modelu psa, vagalna denervacija pretkomora sprečava indukciju atrijalne fibrilacije^[83]. Nasuprot tome, fizički napor, emocije, stres, kod hirurških intervencija ili infuzija izoproterenola, mogu provocirati atrijalnu fibrilaciju indukovanu kateholaminima. U određenog bolesnika jedan od ova dva mehanizma može dominirati, ali način započinjanja atrijalne fibrilacije može i da se menja tokom određenog vremenskog perioda, što stvara teškoću pri razlikovanju ovih tipova atrijalne fibrilacije, na osnovu anamnestičkih podataka o samo jednoj izolovanoj epizodi. Uloga autonomnog nervnog sistema kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom procenjivana je merenjem varijabilnosti srčane frekvencije, koja ukazuje na vagalnu ili adrenergičku dominaciju^[84].

Supraventrikularne ekstrasistole su važan uslov za započinjanje atrijalne fibrilacije, u većini slučajeva^[4,85,86]. Isto kao što se brza komorska tahikardija može progredirati u komorsku fibrilaciju, tako i drugi tipovi pretkomorskih tahikardija mogu izazvati atrijalnu fibrilaciju (ta-

Tabela 2 *Anatomske i elektrofiziološke faktori koji pogoduju nastanku i/ili održavanju atrijalne fibrilacije*

| Anatomske faktori | Elektrofiziološki |
|--|---|
| Ekspresija jonskih kanala | Skraćen atrijalni efektivni refrakterni period |
| Izmenjena distribucija međućelijskih pukotinastih veza | Preopterećenje atrijalnih miocita kalcijumom |
| Izmenjena inervacija simpatikusom | Pokretačka aktivnost ili povećan automatizam atrijalnih miocita |
| Dilatacija pretkomora | Smanjena brzina atrijalnog sprovođenja |
| Dilatacija plućnih vena | Neujednačenost atrijalne refrakternosti |
| Apoptoza atrijalnih miocita | Neujednačenost brzine sprovođenja |
| Intersticijalna fibroza | Preosetljivost na kateholamine i acetilholin |

hikardijom izazvana tahikardija^[87]. Važno je prepoznati ovaj mehanizam započinjanja atrijalne fibrilacije, i to zato što se eliminacijom inicirajuće aritmije može otkloniti atrijalna fibrilacija. Atrioventrikularna nodalna reentry i atrioventrikularna reentry tahikardija su primeri aritmija koje uzrokuju atrijalnu fibrilaciju, a često se jednostavno leče radiofrekventnom kateter-ablacijom^[88-90].

Atrioventrikularno sprovođenje

Opšta razmatranja

U odsustvu aberantnog puta i disfunkcije His Purkinjeovog sistema, AV čvor ograničava sprovođenje tokom atrijalne fibrilacije^[90]. Izgleda da postoje dva odvojena pretkomorska ulaza u AV čvor, jedan koji je usmeren posteriorno preko terminalnog grebena (crista terminalis), i drugi, anteriorno usmeren preko međupretkomorskog septuma. Eksperimenti na zečevima su pokazali da, tokom atrijalne fibrilacije, propagacija impulsa kroz AV čvor do Hisovog snopa delom zavisi od relativnih vremenskih odnosa aktivacionih impulsa koji pristižu u AV čvor preko anteriornog i posteriornog ulaza^[91]. Drugi faktori koji utiču na sprovođenje kroz AV čvor jesu njegova refrakternost, skriveno sprovođenje i tonus autonomnog nervnog sistema. Skriveno sprovođenje, koje se javlja kada pretkomorska draž pređe deo AV čvora ali se ne sprovede do komora, ima važnu ulogu u određivanju komorskog odgovora tokom atrijalne fibrilacije^[56,92,93]. Ovi impulsi menjaju refrakternost AV čvora, i tako usporavaju ili blokiraju sprovođenje narednih atrijalnih impulsa. Moe i saradnici^[56] objasnili su da je nepravilnost komorskog odgovora tokom pretkomorske fibrilacije delom uzrokovana skrivenim sprovođenjem u AV čvoru. Kada je pretkomorska frekvencija tokom atrijalne fibrilacije relativno spora, komorska frekvencija je brza. Obrnuto, povećana pretkomorska frekvencija je udružena sa sporijim komorskim odgovorom.

Sprovođenje kroz AV čvor je, takođe, pod uticajem tonusa autonomnog nervnog sistema^[92-94,95]. Povećan tonus parasimpatikusa i snižen tonus simpatikusa ispoljavaju negativni dromotropni efekat na sprovođenje kroz AV čvor. Suprotno se dešava u stanjima smanjenog parasimpatičkog i povećanog simpatičkog tonusa. Vagalni tonus, isto tako, pojačava negativne dromotropne efekte skrivenog sprovođenja u AV čvoru^[94,95]. Velika kolebanja tonusa autonomnog nervnog sistema mogu prouzrokovati različite komorske odgovore tokom atrijalne fibrilacije kod istog bolesnika. Na primer, bolesnik može imati sporu

komorsku frekvenciju tokom spavanja, ali ubrzan komorski odgovor tokom fizičke aktivnosti. Digitalis, koji usporava komorsku frekvenciju tokom atrijalne fibrilacije, pre svega povećavajući tonus vagusa, može kontrolisati srčanu frekvenciju u mirovanju, ali je znatno manje efikasan tokom aktivnosti. Ti široki otkloni u komorskoj frekvenciji, usled varijacija autonomnog nervnog tonusa, često predstavljaju terapijski izazov.

Sprovedeni QRS kompleksi su tokom atrijalne fibrilacije uski, ukoliko ne postoji stalni ili frekventno zavisni blok grane, ili aberantni put (vidi ispod). Aberantno sprovođenje se često vidi u toku atrijalne fibrilacije, a njegova pojava je olakšana nepravilnošću komorskog odgovora. Neregularnost komorskog odgovora često izaziva pojavu dugog RR intervala, kojem sledi relativno kratki interval sa slikom širokog QRS kompleksa usled aberantno sprovedenog impulsa (Ashmanov fenomen)^[96].

AV sprovođenje u WPW sindromu

Aberantni put je mišićna spojnicica između pretkomore i komore, koja kod mnogih osoba ima sposobnost brzog sprovođenja električnog impulsa. Za razliku od sprovođenja kroz AV čvor, sprovođenje preko aberantnog puta tokom atrijalne fibrilacije može dovesti do vrlo brzog komorskog odgovora, koji može biti fatalan^[2,97]. Skriveno sprovođenje preko aberantnog puta^[98] je verovatno manje značajno u ograničenju komorske frekvencije u odnosu na AV čvor. Značajni porast simpatičkog tonusa može povećati stepen preekscitacije, međutim, promene vagalnog tonusa izgleda da imaju mali uticaj na sprovođenje preko aberantnog puta.

Transformacija atrioventrikularne reentry tahikardije u atrijalnu fibrilaciju, kod bolesnika sa WPW sindromom, može prouzrokovati brzi komorski odgovor koj se ponekad pretvori u komorsku fibrilaciju, što dovodi do naprasne srčane smrti^[97,99]. Lekovi, kao što su digitalis, antagonisti kalcijumskih kanala, i beta adrenergički blokatori, koji se tokom atrijalne fibrilacije uobičajeno daju radi usporenja sprovođenja kroz AV čvor, ne blokiraju već mogu i ubrzati sprovođenje preko aberantnog puta, što rezultira hipotenzijom ili hemodinamskim kolapsom^[100]. Tokom atrijalne fibrilacije sa povremenim sprovođenjem preko aberantnog puta, lekovi, kao što su kalcijumski antagonisti koji usporavaju sprovođenje kroz AV čvor, mogu izazvati ubrzanje komorskog odgovora, odnosno povećanje anterogradnog sprovođenja preko aberantnog puta zbog toga što je njegovo skriveno retrogradno sprovođenje izgubljeno.

Posledice atrijalne fibrilacije na miokard i hemodinamski status

Tokom atrijalne fibrilacije tri faktora mogu uticati na kardiovaskularnu hemodinamiku: gubitak usaglašene pretkomorske mehaničke aktivnosti, nepravilnost komorskog odgovora i brza srčana frekvencija. Gubitkom pretkomorske kontrakcije može doći do značajnog smanjenja minutnog volumena srca, posebno kod bolesnika sa poremećenim dijasolnim punjenjem komora, npr. kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, mitralnom stenozom, hipertrofičnom i restriktivnom kardiomiopatijom. Varijacije RR intervala tokom atrijalne fibrilacije takođe mogu izazvati hemodinamsko pogoršanje. Kod pasa je eksperimentalno pokazano da se, pri kompletnom srčanom bloku i veštačkom vodiču srčanog ritma, minutni volumen srca dodatno smanjuje za oko devet odsto ako je komorska stimulacija nepravilna, u odnosu na volumen sa pravilnom komorskom stimulacijom iste prosečne frekvencije^[101]. Važno je naglasiti da je mitralna regurgitacija uočena samo tokom nepravilne srčane stimulacije. Nepravilnost srčanog ciklusa tokom atrijalne fibrilacije, takođe, može smanjiti minutni volumen srca i kod ljudi^[102]. Kontraktilnost srčanog mišića nije ujednačena tokom atrijalne fibrilacije. Kada su kod šest bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom kontinuirano mereni volumen i pritisak u levoj komori, od ciklusa do ciklusa su uočene promene miokardne kontraktilnosti, kao posledica promenljivog odnosa sile i intervala pri različitoj dužini srčanog ciklusa^[103]. Prema tome, i gubitak atrioventrikularne usklađenosti i nepravilnost komorskog ciklusa nepovoljno utiču na hemodinamiku u toku atrijalne fibrilacije. Iako se može učiniti da bi uspostavljanje sinusnog ritma trebalo da poboljša hemodinamske parametre, to nije uvek slučaj^[104,105].

Neprekidno brza atrijalna frekvencija može nepovoljno uticati na pretkomorsku mehaničku funkciju (tahikardijom indukovana atrijalna kardiomiopatija)^[2,106]. Kod pasa, podvrgnutih dugotrajnoj brznoj atrijalnoj elektrostimulaciji, tokom vremena su se pojavile elektrofiziološke, anatomske i patološke promene, kao što su povećanje mitohondrija, prekidi sarkoplazmatskog retikuluma, uvećanje pretkomora i skraćanje atrijalne refrakternosti^[106]. Eksperimentalno veštačko održavanje atrijalne fibrilacije u pretkomorama jarca bilo je povezano sa izraženim strukturalnim abnormalnostima atrijalnih miocita i progresivnim, ali reverzibilnim elektrofiziološkim promenama, tako da se dugotrajna atrijalna fibrilacija razvijala mnogo lakše^[66,106,107]. Ove promene u pretkomorskom tkivu mogu objasniti odložen oporavak pretkomorske kontraktilnosti posle kardioverzije u sinusni ritam. Prema jednoj studiji koja je pratila perzistentnu atrijalnu fibrilaciju, srednji volumen leve pretkomore se tokom vremena povećao sa 45 na 64 cm³, a volumen desne pretkomore sa 49 na 66 cm³^[108]. Prema drugoj studiji, uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma praćeno je smanjenjem volumena leve i desne pretkomore^[109]. Osim toga, transezofagealna ehokardiografija (TEE) je pokazala da se brzina krvnog protoka i kontraktilna funkcija aurikule leve pretkomore oporavi tokom

vremena nakon kardioverzije, što ukazuje na reverzibilnu atrijalnu kardiomiopatiju^[110,111].

Osim efekata na atrijalnu funkciju, stalno povećana komorska frekvencija tokom atrijalne fibrilacije (prema jednoj studiji^[112] frekvencija jednaka ili veća od 130 udara u minuti) može prouzrokovati dilatativnu komorsku kardiomiopatiju (tahikardijom indukovana kardiomiopatija)^[2,112-115]. Presudno je prepoznavanje ovog uzroka kardiomiopatije, jer kontrola komorskog odgovora može voditi delimičnom ili potpunom oporavku miopatskog procesa. Prva klinička manifestacija atrijalne fibrilacije može da bude srčana insuficijencija; prema tome, u određenim slučajevima, srčano popuštanje može biti posledica nego uzrok atrijalne fibrilacije, omogućavajući značajno poboljšanje funkcije leve komore. U jednoj studiji, srednja vrednost ejeckione frakcije leve komore se odgovarajućom kontrolom srčane frekvencije povećala sa 25% na 52%^[113]. To ima znatne implikacije pri utvrđivanju optimalnog vremenskog trenutka za procenu funkcije leve komore, kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom nakon regulisanja srčane frekvencije, zbog toga što snižena ejeckiona frakcija tokom tahikardije, ili danima i nedeljama posle tahikardije, često nije prava slika komorske funkcije. Ponuđene su različite hipoteze za objašnjenje kardiomiopatije izazvane tahikardijom, kao što su iscrpljenost energetskih depoa u miokardu, ishemija, abnormalnosti u regulaciji metabolizma kalcijuma i remodelovanje, ali mehanizmi nastanka ovog poremećaja još uvek nisu jasni^[116].

Tromboembolizam

Iako se pojava ishemijskog moždanog udara i sistemskih arterijskih okluzija u atrijalnoj fibrilaciji uglavnom pripisuje emboliji trombom koji potiče iz leve pretkomore, patogeneza tromboembolizma je složena^[117]. Do 25 odsto moždanih udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom može nastati usled osnovne cerebrovaskularne bolesti, drugih srčanih izvora embolizma ili ateromatoze luka aorte^[118,119]. Učestalost moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom povećava se sa životnim dobom na čak 36 odsto kod bolesnika starih od 80 do 89 godina^[14]. Polovina starijih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom ima hroničnu arterijsku hipertenziju (osnovni faktor rizika za cerebrovaskularnu bolest), i približno 12 odsto ima klinički skrivenu stenozu karotidne arterije. Ateroskleroza karotidnih arterija nema znatno veću prevalenciju kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i moždanim udarom, u poređenju sa bolesnicima sa moždanim udarom bez atrijalne fibrilacije, i relativno je manje značajan faktor^[120].

Patofiziologija nastanka tromba

Stvaranje tromba u levoj pretkomori počinje Virchowljevom trijadom koju sačinjavaju staza, endotelna disfunkcija i hiperkoagulabilno stanje. Hemodinamski i hemostatski mehanizmi odgovorni za kliničke tromboembolijske događaje u atrijalnoj fibrilaciji delimično su razjašnjeni ispitivanjem poremećaja koagulacije kod ovih bolesnika.

Tromb, povezan sa atrijalnom fibrilacijom, najčešće se stvara u aurikuli leve pretkomore, koja se ne može u potpunosti prikazati transtorakalnim ehokardiogramom^[121]. Transezofagealna Doppler ehokardiografija je senzitivna i specifičan metod za procenu funkcije aurikule leve pretkomore^[122] i za otkrivanje trombotičkog materijala. Trombi se češće sreću kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i ishemijskim moždanim udarom nego kod onih bez moždanog udara^[123]. Serijska transezofagealna ispitivanja leve pretkomore^[124] i njene aurikule^[125], tokom konverzije atrijalne fibrilacije u sinusni ritam, pokazala su smanjenje brzine protoka u levoj aurikuli usled gubitka organizovane mehaničke kontrakcije u atrijalnoj fibrilaciji. Smanjenje brzine protoka u levoj pretkomori i njenoj aurikuli udruženo je sa pojavom spontanog eho kontrasta, sa stvaranjem tromba i embolijskim događajima^[126–132]. Brzina protoka u levoj aurikuli je manja kod bolesnika sa atrijalnim flaterom u poređenju s brzinom protoka kod normalnog sinusnog ritma, ali je veća nego pri atrijalnoj fibrilaciji. Neizvesno je da li su zbog toga prevalenca tromba u levoj aurikuli i stopa tromboembolijskih događaja nešto niže kod atrijalnog flatera. Iako se opšteprihvaćeni terapijski pristup zasniva na pretpostavci da nastanak tromba zahteva neprekidno trajanje atrijalne fibrilacije, oko 48 sati, transezofagealnim ehokardiogramom su identifikovani trombi i u kraćem vremenskom periodu^[133,134] (vidi odeljak o terapijskim implikacijama).

Teško je dokazati da je poremećaj funkcije endotela zaseban mehanizam, odgovoran za nastanak tromba kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, iako je koncentracija von Willebrandovog faktora u serumu i pretkomorskom tkivu povećana kod nekih bolesnika^[135–138]. Slično tome, atrijalna fibrilacija je udružena sa biohemijskim markerima koagulacije i aktivacije trombocita, koji možda odražavaju sistemsko hiperkoagulabilno stanje^[135,136,139–141]. I perzistentna i paroksizmalna atrijalna fibrilacija udružene su sa povećanjem serumskih koncentracija fibrinogena i fibrinskog D-dimera, koji ukazuju na aktivnu intravaskularnu trombogenezu^[135,136,140–142]. Povećanje koncentracije tromboglobulina i trombocitnog faktora 4, kod odabranih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, ukazuju na aktivaciju trombocita^[135,140,143], ali su ovi podaci manje pouzdani, u skladu sa manjom efikasnošću antitrombocitne terapije u prevenciji tromboembolijskih komplikacija, što je pokazano kliničkim studijama. Ovi biohemijski markeri koagulacije i aktivacije trombocita ne omogućavaju razlikovanje sekundarnog reaktivnog procesa usled intravaskularnog zgrušavanja od primarnog hiperkoagulabilnog stanja. Neki od ovih markera koagulacije normalizuju se tokom antikoagulantne terapije^[139], a neki se povećavaju neposredno nakon konverzije u sinusni ritam i zatim vraćaju na normalu^[144].

Kod bolesnika sa reumatskom mitralnom stenozom, koji su bili podvrgnuti transseptalnoj kateterizaciji radi mitralne balon-valvuloplastike, dokazan je regionalni oblik koagulopatije u levoj pretkomori. Koncentracije fibrinopeptida A, kompleksa trombin-antitrombin III, i protrombinskog fragmenta F1,2, bile su povećane u levoj

pretkomori u odnosu na koncentracije ovih markera u desnoj pretkomori i femoralnoj veni, što ukazuje na regionalnu aktivaciju kaskadnih reakcija koagulacije^[145,146]. Još uvek nije utvrđeno da li je ova pojava u atrijalnoj fibrilaciji hemodinamski posredovana visokim pritiskom u levoj pretkomori, ili su odgovorni neki drugi mehanizmi, ali je pokazano da je regionalna koagulopatija udružena sa nalazom spontanog eho kontrasta u levoj pretkomori^[146]. Suprotno tome, insuficijencija mitralne valvule umanjuje stazu u levoj aurikuli i udružena je sa nižim stepenom aktivacije koagulacije^[147].

Spontani eho kontrast je složen fenomen koji in vitro zavisi od brzine krvnog protoka, hematokrita i serumskih proteina, uključujući fibrinogen^[148]. Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, nezavisni predskazatelji pojave spontanog eho kontrasta jesu: veličina leve pretkomore, brzina protoka u levoj aurikuli^[126,149], disfunkcija leve komore, koncentracija fibrinogena^[132], hematokrit^[131,132] i ateroskleroza aorte^[131,132,148,150]. Ovaj hemoreološki fenomen predstavlja ehokardiografski odraz regionalne koagulopatije i ima klinički značaj pri otkrivanju bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji su pod visokim rizikom od tromboembolijskih komplikacija^[148]. Ipak, još uvek nije utvrđena prednost ovog nalaza u odnosu na uobičajenu kliničku procenu pri prospektivnoj stratifikaciji rizika od tromboembolije. Nasuprot rasprostranjenom shvatanju da sistemska antikoagulantna terapija tokom četiri nedelje dovodi do endokardijalne adherencije i organizacije tromba u levoj aurikuli, transezofagealna proučavanja su potvrdila nestanak tromba kod većine bolesnika^[151]. Slična zapažanja su ukazala na dinamičnu prirodu poremećaja funkcije leve pretkomore i njene aurikule tokom konverzije atrijalne fibrilacije, što logično uzrokuje potrebu za antikoagulantnom terapijom, nekoliko nedelja pre i posle uspešne kardioverzije. Suprotno tome, povećan protok u levoj pretkomori kod bolesnika sa mitralnom regurgitacijom udružen je sa manjom prevalencijom spontanog eho kontrasta u levoj pretkomori^[152,153] i manjom učestalosti tromboembolijskih događaja, čak i kada je leva pretkomora uvećana^[154].

Kliničke posledice

Pošto patofiziologija tromboembolizma kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom nije sa sigurnošću utvrđena, mehanizmi koji povezuju faktore rizika sa ishemijskim moždanim udarom u atrijalnoj fibrilaciji, takođe, nisu potpuno definisani. Čvrsta povezanost između hipertenzije i moždanog udara kod atrijalne fibrilacije verovatno je posredovana pre svega embolijom poreklom iz leve aurikule^[119], ali hipertenzija takođe povećava rizik od neembolijskih moždanih udara u atrijalnoj fibrilaciji^[119,155]. Hipertenzija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom povezana je sa smanjenom brzinom protoka u levoj aurikuli, pojavom spontanog eho kontrasta, i nastankom tromba^[148,149,156]. Uticaj hipertenzije na hemodinamiku leve pretkomore može biti posledica poremećene dijastolne komorske funkcije, ali ovaka povezanost je još uvek spekulativna^[157,158]. Osnovno pitanje je da li dugotrajno lečenje hipertenzije

smanjuje rizik od embolijskih moždanih udara pri atrijalnoj fibrilaciji, zato što su komorske dijasolne abnormalnosti koje prate hipertenziju kod starih osoba često multifaktorijalne i teško su reverzibilne^[158,159].

Odmaklo životno doba ima višestruki uticaj na povećanje rizika od moždanog udara. Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, proces starenja je udružen sa pojavom fenomena koji predisponiraju stvaranju tromba^[41,148,149], kao što su uvećanje leve pretkomore, smanjenje brzine protoka u levoj aurikuli i pojava spontanog eho kontrasta. Pored toga, starije životno doba je faktor rizika za aterosklerozu, sa nastankom složenih aterosklerotskih plakova na luku aorte, a udruženo je i sa moždanim udarom nezavisno od atrijalne fibrilacije^[150]. Koncentracija protrombinskog aktivacijskog fragmenta F1.2, pokazatelja stvaranja trombina, povećava se sa životnim dobom u opštoj populaciji^[160-162], kao i kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom^[11,163], što ukazuje na protrombinsku dijatezu u starijem životnom dobu. Prema SPAF studiji (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation), starije životno doba predstavlja mnogo veći faktor rizika kada se kombinuje sa ostalim rizičnim faktorima, kao što su hipertenzija ili ženski pol^[163] - kod žena starijih od 75 godina posebno je visok rizik od embolijskog moždanog udara^[164].

Poremećaj funkcije leve komore, na koji ukazuju anamnestički podaci o srčanom popuštanju ili transtorakalni ehokardiografski pregled, povećava rizik od ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, a koji ne uzimaju antitrombotsku terapiju^[165-168], ali ne i kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i umerenim rizikom, koji uzimaju aspirin^[163-169]. Izvedeni zaključci su kontradiktorni; disfunkcija leve komore je udružena i sa nastankom tromba u levoj pretkomori i sa neembolijskim moždanim udarima kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom^[119,170].

Ukratko, tokom atrijalne fibrilacije deluju složeni tromboembolijski mehanizmi, koji uključuju međudejstvo faktora koji se odnose na stazu krvi u levoj pretkomori i levoj aurikuli, poremećaj funkcije endotela i sistemsku, a moguće je i lokalnu, hiperkoagulabilnost.

Pridružena stanja, kliničke manifestacije i kvalitet života

Uzroci i pridružena stanja

Akutni uzroci atrijalne fibrilacije

Atrijalna fibrilacija može biti izazvana akutnim, privremenim uzrocima, kao što su konzumiranje alkoholnih pića, hirurške intervencije, infarkt miokarda, perikarditis, miokarditis, plućna embolija i druge bolesti pluća i hipertireoza ili drugi metabolički poremećaji. U ovakvim situacijama, uspešno lečenje osnovnog poremećaja može otkloniti atrijalnu fibrilaciju. Atrijalna fibrilacija nastala u sklopu akutnog infarkta miokarda upućuje na nepovoljnu prognozu u poređenju sa atrijalnom fibrilacijom nastalom pre infarkta i akutnim infarktomiokarda sa očuvanim

sinusnim ritmom^[171]. Atrijalna fibrilacija može biti udružena sa drugim supraventrikularnim tahikardijama, kao što su one u WPW sindromu ili atrioventrikularna nodalna reentry tahikardija, i lečenjem ovih primarnih aritmija smanjuje se incidenca rekurentne atrijalne fibrilacije^[87]. Atrijalna fibrilacija je česta rana postoperativna komplikacija u kardijalnoj i torakalnoj hirurgiji.

Atrijalna fibrilacija bez pridruženog srčanog oboljenja

U prilog opštem stavu da atrijalna fibrilacija nije sama po sebi bolest, već samo znak osnovnog srčanog oboljenja, govori i činjenica da postoji toliko mnogo uzroka ove aritmije. Nasuprot tome, razuveravaju nas podaci da se skoro 30 do 45 odsto paroksizmalnih i 20 do 25 odsto perzistentnih atrijalnih fibrilacija javlja kod mladih bolesnika, bez dokazanog osnovnog organskog oboljenja srca (lone AF)^[19,21,22]. Atrijalna fibrilacija može biti izolovana^[48] ili porodična^[172] aritmija, iako se vremenom može pojaviti osnovno srčano oboljenje. I pored toga što može smanjiti relativnu incidencu lone atrijalne fibrilacije u odmaklom životnom dobu, razvoj srčanog oboljenja kod starijih bolesnika može biti slučajan i nepovezan sa atrijalnom fibrilacijom.

Atrijalna fibrilacija sa pridruženim srčanim oboljenjem

Specifična kardiovaskularna stanja udružena sa atrijalnom fibrilacijom jesu: valvularna bolest srca (najčešće bolest mitralnog zaliska), koronarna arterijska bolest i hipertenzija, posebno kada je prisutna hipertrofija leve komore. Osim toga, atrijalna fibrilacija može biti udružena sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i dilatativnom kardiomiopatijom ili kongenitalnim srčanim oboljenjima, posebno atrijalnim septalnim defektom kod odraslih. Bolest sinusnog čvora, preekscitacija komora i supraventrikularne tahikardije mogu, takođe, biti u osnovi atrijalne fibrilacije. Spisak uzroka sadrži i restriktivnu kardiomiopatiju (kao kod amiloidoze, hemohromatoze, i endomiokardne fibroze), srčani tumor i konstriktivni perikarditis. Druge srčane bolesti, kao što je prolaps mitralne valvule, čak i bez mitralne regurgitacije, kalcifikacija mitralnog prstena, hronično plućno srce i idiopatska dilatacija desne pretkomore, mogu biti udruženi sa visokom incidencom atrijalne fibrilacije. Atrijalna fibrilacija se često sreće kod bolesnika sa sindromom sleep-apneje, ali još uvek nije utvrđeno da li je aritmija provocirana hipoksijom i drugim biohemijskim poremećajima, ili je posredovana promenama plućne dinamike i funkcije desne pretkomore. Tabela 3. pokazuje spisak srčanih oboljenja pridruženih atrijalnoj fibrilaciji, u populaciji različitog životnog doba (podaci iz ALFA studije^[21]).

Neurogena atrijalna fibrilacija

Autonomni nervni sistem, preko povećanog vagalnog ili adrenergičkog tonusa, može pokrenuti nastanak atrijalne fibrilacije u predisponiranih osoba. Mnogi bolesnici osete početak atrijalne fibrilacije tokom perioda povećanog parasimpatičkog ili simpatičkog tonusa, a Coumel je opisao grupu bolesnika koje je označio terminima vagalne ili

adrenergičke atrijalne fibrilacije^[173]. Vagalna atrijalna fibrilacija se odlikuje (1) četiri puta većom prevalencijom kod muškaraca nego kod žena; (2) pojavom između 40. i 50. godine života; (3) čestom udruženošću sa tzv. lone atrijalnom fibrilacijom; (4) malom tendencijom da napreduje u permanentnu atrijalnu fibrilaciju; (5) pojavom tokom noći, tokom mirovanja, posle obroka, ili posle uzimanja alkohola; (6) prethodi joj progresivna bradikardija. S obzirom na to da je tokom epizode atrijalne fibrilacije srčana frekvencija relativno spora, većina bolesnika se žali na nepravilnost srčanog rada, a retko na dispnoju, nesvesnice ili sinkopu. Važno je zapamtiti da i adrenergički blokatori i digitalis mogu povećati učestalost vagalne atrijalne fibrilacije.

Slično, i adrenergička atrijalna fibrilacija se javlja prvi put kod bolesnika oko 50. godine života, a većina njih ne ispoljava strukturno srčano oboljenje. S druge strane, kao što je i Coumel^[173] na početku opisao, adrenergička atrijalna fibrilacija ima sledeća svojstva: (1) manju incidencu od vagalne atrijalne fibrilacije; (2) pojavljuje se uglavnom tokom dana; (3) provocirana je fizičkom aktivnošću ili emocionalnim stresom; (4) često je prati poliurija; (5) početak je tipično vezan za specifičnu sinusnu frekvenciju kod određenog bolesnika; i (6) nema razlike među polovima. Suprotno vagalnoj atrijalnoj fibrilaciji, beta adrenergički blokatori su terapija izbora za atrijalnu fibrilaciju adrenergičkog tipa.

Nema dovoljno podataka o neurogenoj atrijalnoj fibrilaciji, koja je retka kao čist entitet. Iako su retki bolesnici sa čistom vagalnom ili adrenergičkom atrijalnom fibrilacijom, u situacijama kada se anamnestičkim podacima utvrdi oblik nastanka atrijalne fibrilacije koja ima osobine jednog od ova dva sindroma, kliničar ima mogućnost da odabere adekvatniji lek za sprečavanje ponovljenih (rekurentnih) epizoda.

Kliničke manifestacije

Atrijalna fibrilacija može biti simptomatska ili asimptomatska, čak i kod istog bolesnika. Prva manifestacija aritmije može biti embolijska komplikacija ili pogoršanje srčane insuficijencije, mada se većina bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom žali na palpitacije, bol u grudima, dispnoju, lako zamaranje, nesvesnice ili sinkope. Pojavu poliurije sa atrijalnom fibrilacijom može izazvati oslobađanje atrijalnog natriuretskog peptida. Atrijalna fibrilacija sa brzim komorskim odgovorom dovodi do kardiomiopatije izazvane tahikardijom, posebno kod bolesnika koji nisu svesni aritmije. Sinkopa je retka, ali ozbiljna, komplikacija koja je obično udružena sa oboljenjem sinusnog čvora ili hemodinamskom opstrukcijom kod valvularne aortne stenozе i hipertrofične kardiomiopatije, zatim sa cerebrovaskularnom bolešću ili postojanjem aberantnog puta. Simptomi variraju sa promenom srčane frekvencije, osnovnim funkcionalnim stanjem, trajanjem atrijalne fibrilacije i individualnom bolesnikovom percepcijom.

Kvalitet života

Iako je moždani udar odgovoran za većinu funkcionalnih oštećenja koja uzrokuje atrijalna fibrilacija, i poremećaj ritma može direktno umanjiti kvalitet života. U SPAF studiji, Ganiats sa saradnicima^[174] našao je da NYHA (New York Heart Association) funkcionalna klasifikacija za srčanu insuficijenciju nije osetljiv pokazatelj kvaliteta života kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Prema drugoj studiji^[175], 47 (68 %) od 69 bolesnika sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom smatra da aritmija remeti njihov život, ali ova percepcija nije bila povezana ni sa učestalošću ni sa trajanjem simptoma.

Malo je poznat direktni uticaj antiaritmika i terapije za kontrolu srčane frekvencije na kvalitet života. U CTAF studiji (Canadian Trial of Atrial Fibrillation), kvalitet života je poboljšán nakon farmakološkog lečenja, bilo da je to postignuto amiodaronom, propafenom ili sotalolom^[176]. Studija EMERALD^[177] (European and Australian Multi-center Evaluation Research on Atrial Dofetilide) je pokazala da dofetilid poboljšava kvalitet života mesec dana nakon električne kardioverzije. Studija AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), koja je još uvek u toku, poredi održavanje sinusnog ritma sa kontrolom komorske frekvencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i razmatra mnoge aspekte kvaliteta života, kao što je već urađeno u manjoj PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) studiji^[178,179].

Kod odabranih bolesnika, radiofrekventna kateter ablacija AV čvora uz ugradnju veštačkog vodiča srčanog ritma ublažava subjektivne simptome atrijalne fibrilacije i unapređuje kvalitet života u poređenju sa medikamentnom terapijom^[180-185]. Bodovni zbir koji odražava kvalitet života, izgleda da je niži kod bolesnika sa atrijalnim flaterom i atrijalnom fibrilacijom u odnosu na bolesnike sa drugim aritmijama koje podležu radiofrekventnoj ablaciji^[186]. Metaanalize 10 objavljenih studija bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom^[187] našle su poboljšanje bodovnog zbira koji se odnosio na simptome i kvalitet života nakon ablacije i trajne elektrostimulacije. Iako su ove studije pratile pažljivo odabrane bolesnike koji su ostavljeni u atrijalnoj fibrilaciji, ovakvo jasno poboljšanje ukazuje da je kvalitet života bio pre intervencije unapređen. Dve studije su opisale smanjenje simptoma i unapređenje kvaliteta života nakon radiofrekventne ablacije atrijalnog flatera^[188,189].

Još jedan faktor sa značajnim posledicama na kvalitet života bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom jeste dugotrajna oralna antikoagulantna terapija, koja obavezuje na česte laboratorijske kontrole krvi i potencijalne višestruke interakcije lekova sa oralnim antikoagulantom. Gage sa saradnicima^[190] to je kvantifikovao kao prosečno smanjenje upotrebljivosti antikoagulantne terapije za 1,3 odsto, što je mera kvaliteta života koja se primenjuje u kvantitativnim analizama. Jedanaest bolesnika (16%) je navelo da bi njihov kvalitet života bio bolji sa aspirinom nego sa oralnom antikoagulantnom terapijom, uprkos njegovoj manjoj efikasnosti. Protheroe sa saradnicima^[191] je procenio da samo 59 (61%) od 97 bolesnika radije prihvataju

Tabela 3 Demografski podaci i pridružena stanja kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom u ALFA studiji

| | Ukupna populacija | Paroksizmalna AF | Hronična AF | AF skorašnjeg početka |
|---|-------------------|------------------|-------------|-----------------------|
| Broj bolesnika | 756 | 167 | 389 | 200 |
| Godine života | 68,6 | 65,9 | 69,9 | 68,1 |
| Odnos muškarci/žene | 436/320 | 91/76 | 237/ 152 | 108/92 |
| Telesna težina (kg) | 72,5 | 72,3 | 72,4 | 73 |
| Visina (cm) | 168,4 | 169,2 | 168 | 168,3 |
| Vreme od prve epizode AF (meseći) | 47,3 | 39,4 | 65,7 | - |
| Trajanje aktuelne epizode AF (meseći) | - | - | 54 | - |
| Osnovno srčano oboljenje, n (%) | | | | |
| Koronarna arterijska bolest | 126 (16,6) | 20 (11,9) | 69 (17,7) | 37 (18,5) |
| Hipertenzivna bolest srca | 162 (21,4) | 28 (16,7) | 84 (21,5) | 50 (25,0) |
| Valvularna (reumatska) bolest srca | 115 (15,2) | 16 (9,5) | 76 (19,5) | 23 (11,5) |
| Dilatativna kardiomiopatija | 70 (9,2) | 4 (2,3) | 49 (12,5) | 17 (8,5) |
| Hipertrofi na kardiomiopatija | 37 (4,8) | 5 (2,9) | 14 (3,5) | 18 (9,0) |
| Nereumatska valvularna (prolaps mitralne valvule, ostalo) | 25 (3,3) | 9 (5,3) | 10 (2,5) | 6 (3,0) |
| Kardiomiopatije (ostale) | 9 (1,2) | 1 (0,6) | 6 (1,5) | 2 (1,0) |
| Bolest sinusnog čvora | 9 (1,2) | 3 (1,8) | 5 (1,3) | 1 (0,5) |
| Mešovito | 28 (3,7) | 10 (6,0) | 13 (3,3) | 5 (2,5) |
| Odsutno | 222 (29,3) | 77 (46,1) | 90 (23,1) | 55 (27,5) |
| Drugi predisponirajući i udruženi faktori, n (%) | | | | |
| Hipertireoza | 24 (3,1) | 6 (3,5) | 9 (2,3) | 9 (4,5) |
| Hipertenzija | 298 (39,4) | 59 (35,3) | 148 (38,0) | 91 (45,5) |
| Bronhopulmonarna bolest | 85 (11,2) | 16 (9,5) | 50 (12,9) | 19 (9,5) |
| Šećerna bolest | 81 (10,7) | 12 (7,1) | 51 (13,1) | 18 (9,0) |
| Kongestivna srčana insuficijencija | 226 (29,8) | 24 (14,3) | 166 (42,6) | 36 (18,0) |
| Raniji embolijski događaj | 64 (8,4) | 14 (8,3) | 42 (10,8) | 8 (4,0) |
| Veličina leve pretkomore (mm) | 43,8 | 40 | 46,5 | 41,5 |
| Ejkciona frakcija leve komore (%) | 58,7 | 63,3 | 56,9 | 58,4 |

ALFA = Etude en Activite Liberale sur le Fibrillation Auriclaire ; AF = atrijalna fibrilacija ; Perzistentna atrijalna fibrilacija podrazumeva i bolesnike sa atrijalnom fibrilacijom skorašnjeg početka i bolesnike sa hroničnom atrijalnom fibrilacijom , Atrijalna fibrilacija skorašnjeg početka je definisana kao perzistentna atrijalna fibrilacija u trajanju od 7 do 30 dana. Hronična atrijalna fibrilacija je definisana kao perzistentna atrijalna fibrilacija u trajanju preko 30 dana .

antikoagulantnu terapiju nego da budu bez terapije, što je znatno manje u odnosu na broj bolesnika kojima bi se savetovao ovakav način lečenja prema aktuelno objavljenim preporukama. Na ovakve odnose može u budućnosti uticati razvoj komfornijih načina antikoagulantnog lečenja.

Klinička procena

Rutinska procena bolesnika s atrijalnom fibrilacijom

Klinička anamneza i fizikalni pregled

Pri proceni bolesnika sa suspektom ili dokazanom atrijalnom fibrilacijom potrebno je na početku okarakterisati aritmiju kao paroksizmalnu ili perzistentnu, odrediti njen uzrok i utvrditi pridružene kardijalne i vankardijalne činioce (tabela 4). Brižljiva anamneza dovešće do dobro isplanirane, usmerene obrade, kao korisnog terapijskog vodiča^[2]. Procena i lečenje bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom mogu se započeti ambulantno, a odlazu se kada aritmija nije dokumentovana i tada je potreban dodatni monitoring.

Kao što je već podvučeno, atrijalna fibrilacija se može ispoljiti sa čitavim nizom simptoma (vidi odeljak o pridruženim stanjima, kliničkim manifestacijama i kvalitetu života). Činioci koji doprinose pojavi simptoma jesu:

srčana frekvencija, nepravilnost komorskog odgovora i gubitak atrijalnog doprinosa komorskom punjenju. Bolesnici sa atrijalnim flaterom i pravilnim pulsom, čak i kada je brz, ređe su simptomatični od bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom^[192].

Tipično, atrijalna fibrilacija se javlja kod bolesnika koji imaju strukturno srčano oboljenje, obično hipertenzivnu bolest srca^[24,193] (vidi odeljak o pridruženim stanjima, kliničkim manifestacijama i kvalitetu života). Aterosklerotska bolest srca i valvularno srčano oboljenje česti su uzroci atrijalne fibrilacije, dok su plućna oboljenja, sindromi preekcitacije i bolesti štitaste žlezde ređi uzroci, za kojima ipak treba tragati^[194]. S obzirom na objavljene izveštaje o genetskom prenosu atrijalne fibrilacije, i porodična anamneza je postala veoma važna^[172]. Okolnosti u kojima kliničar sretne bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom mogu uputiti na njeno poreklo. Bolesnici na bolničkim odeljenjima za hitne prijeme imaju veću incidencu organskog srčanog oboljenja u odnosu na bolesnike koji se sreću u ambulanti, kod kojih incidenca tzv. lone atrijalne fibrilacije može biti veća od 30 odsto^[21] (tabela 3).

Iako različiti faktori iz spoljne sredine mogu provocirati epizodu atrijalne fibrilacije, oni se ne moraju saznati iz početne anamneze koju je spontano dao bolesnik, i često zahtevaju dopunsko interesovanje. Često se spominju provocirajući faktori, kao što su alkohol, neispa-

vanost i emocionalni stres, ali vagalne epizode atrijalne fibrilacije mogu se javiti tokom spavanja ili nakon obilnog obroka, i česte su tokom odmora nakon stresnog perioda. Stimulansi, kao što su kofein ili fizički napor, takođe mogu provocirati atrijalnu fibrilaciju.

Bolesnike sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom mogu posebno uplašiti simptomi, tako da prvi nastup lekara treba da bude sveobuhvatan i uverljiv. Čak i kada su bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom relativno bez simptoma, razgovorom treba nastojati da se utvrdi način započinjanja i trajanje epizoda. Kliničar treba da utvrdi da li palpitacije počinju i prestaju naglo, što nagoveštava atrijalnu fibrilaciju ili neku drugu paroksizmalnu supraventrikularnu tahikardiju, ili postepeno, što ukazuje na moguću sinusnu tahikardiju. Kad aritmija započne, da li je puls pravilan ili nepravilan? Ako počinje kao pravilan ritam, a zatim postaje nepravilan, treba razmotriti mogućnost druge pretkomorske aritmije, kao što su aritmije u vezi s aberantnim putem. Da li postoje pridruženi simptomi? Dispnoja može ukazati na organsko oboljenje srca, dok angina pectoris usmerava na koronarnu arterijsku bolest. Sinkopa može biti povezana sa atrijalnom fibrilacijom, ali u takvim slučajevima ne treba prevideti komorsku tahikardiju kao mogući uzrok gubitka svesti. Bolesnici mogu povezivati početak atrijalne fibrilacije sa činiocima iz spoljašnje sredine, kao što su hrana, piće, emocionalni stres, spavanje ili drugi. Neki od ovih faktora mogu ukazati na provokativnu vagalnu komponentu; atrijalna fibrilacija posredovana povišenim vagalnim tonusom takođe je moguća kada terapija beta adrenergičkim blokerima ili digitalisom povećava sklonost atrijalnoj fibrilaciji^[173]. Konačno, treba uložiti napor za kvantifikuje epizoda po učestalosti i trajanju, zato što epizode atrijalne fibrilacije imaju tendenciju da vremenom postaju sve učestalije i sa sve izraženijim simptomima.

Fizikalni pregled ukazuje na atrijalnu fibrilaciju na osnovu registrovanog nepravilnog pulsa, nepravilnih pulsacija jugularnih vena i varijacije u jačini prvog srčanog tona. Pregled, takođe, može otkriti valvularnu bolest srca, oboljenje miokarda ili srčano popuštanje. Nalaz pri pregledu je sličan kod bolesnika sa atrijalnim flaterom, osim što ritam može da bude pravilan i što je moguće uočiti brze oscilacije pulsa jugularnih vena.

Ispitivanja

Dijagnoza atrijalne fibrilacije zahteva elektrokardiografsku potvrdu, barem jednokanalnim elektrokardiogramom tokom aritmije, a može biti olakšana pregledom traka registrovanih na odeljenju za hitne prijeme, holter-monitoringom ili transtelefonskim i telemetrijskim beleženjem. U uspostavljanju dijagnoze u slučajevima paroksizmalne atrijalne fibrilacije može pomoći portabl EKG aparat, jer omogućava stalno elektrokardiografsko praćenje aritmije. Ako su epizode česte, onda se može koristiti 24-časovno praćenje holterom. Ako epizode nisu česte, onda je korisniji tzv. event recorder, koji omogućuje bolesniku da u trenutku pojave aritmije pošalje EKG do aparata za registrovanje.

Radiografija grudnog koša može otkriti uvećanje srčanih šupljina i zastoju srčanu insuficijenciju, ali je posebno korisna za otkrivanje osnovne plućne patologije i procene plućne cirkulacije. Manje je važna od ehokardiografije pri rutinskoj proceni bolesnika s atrijalnom fibrilacijom. Dvodimenzionalna transtorakalna ehokardiografija treba da bude deo početne obrade svih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, kako bi se utvrdile dimenzije leve pretkomore i leve komore, debljina i funkcija zidova leve komore, i da bi se odbacila mogućnost skrivene valvularne ili perikardne bolesti i hipertrofične miokardiopatije. Podaci o sistolnoj i dijasolnoj funkciji leve komore pomažu u odluci o antiaritmijskoj i antikoagulantnoj terapiji. Uvek treba tražiti trombu u levoj pretkomori, mada se on retko otkriva bez transezofagusnog ultrazvuka srca^[121,127,195].

Potrebno je rutinski uraditi samo osnovne biohemijske analize krvi. Važno je najmanje jednom proveriti funkciju štitne žlezde, elektrolite u serumu i krvnu sliku.

Dodatna ispitivanja kod odabranih bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Holter-monitoring i test opterećenjem

Pri uspostavljanju dijagnoze atrijalne fibrilacije, holter-monitoring i test opterećenjem na pokretnoj traci pružaju bolju procenu kontrole frekvencije tokom vremena, u odnosu na standardni EKG u mirovanju^[197]. Test opterećenjem bi trebalo uraditi ako postoji sumnja na ishemiju miokarda ili ako se planira terapija antiaritmijama IC klase.

Transezofagealna ehokardiografija

Transezofagealnom ehokardiografijom se visokofrekventne ultrazvučne sonde postavljaju veoma blizu srca i pružaju visokokvalitetni prikaz srčane strukture^[198] i funkcije^[199]. Ovo je najosetljivija i najspecifičnija tehnika za otkrivanje izvora i potencijalnih mehanizama embolije iz srca^[200], i koristi se kod atrijalne fibrilacije za klasifikaciju bolesnika prema riziku od moždanog udara i kao vodič za kardioverziju (vidi odeljak o prevenciji tromboembolijskih događaja). Transezofagealni ehokardiogram, kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom pre kardioverzije, pokazao je prisustvo tromba u levoj pretkomori ili levoj aurikuli od 5 do 15 odsto^[195,201] slučajeva. Otkrivanje tromba u levoj pretkomori ili levoj aurikuli kod bolesnika sa moždanim udarom ili sistemskom embolijom ubedljiv je dokaz srčanog porekla embolije^[134].

Nekoliko nalaza transezofagealne ehokardiografije povezano je sa tromboembolijskim događajem kod bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom: trombu u levoj pretkomori / levoj aurikuli, spontani eho kontrast u levoj pretkomori / levoj aurikuli, smanjena brzina protoka u levoj aurikuli i ateromatoza aorte^[156]. Iako su ovi nalazi povezani s embolijama iz srca^[169,202], potrebno je dalje prospektivno ispitivanje da bi se ovi nalazi uporedili sa kliničkim i transtorakalnim ehokardiografskim predskazateljima tromboembolizma.

Tabela 4 Minimalna i dopunska klinička procena bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Minimalna procena

1. Anamneza i fizikalni pregled, da se utvrdi:
 - prisustvo i priroda simptoma povezanih sa atrijalnom fibrilacijom,
 - klinički tip atrijalne fibrilacije (prva epizoda, paroksizmalna, perzistentna ili permanentna),
 - početak prve simptomatske epizode ili datum kada je otkrivena atrijalna fibrilacija,
 - učestalost, trajanje, provociraju i činioci i načini zaustavljanja atrijalne fibrilacije,
 - odgovor na primenjena farmakološka sredstva,
 - prisustvo strukturne bolesti srca ili reverzibilnih stanja (npr. hipertireoza, uzimanje alkohola).
2. Elektrokardiogram, da se ustanovi:
 - ritam (potvrda atrijalne fibrilacije),
 - hipertrofija leve komore,
 - izgled i trajanje P-talasa ili fibrilatornih talasića,
 - preekcitacija,
 - blok grane,
 - raniji infarkt miokarda,
 - druge pretkomorske aritmije,
 - merenje i praćenje RR, QRS i QT intervala, u skladu sa antiaritmijском terapijom.
3. Radiografija grudnog koša, da se proceni:
 - plućni parenhim, kada klinički nalaz ukazuje na njegov poremećaj,
 - plućna vaskularna mreža, kada klinički nalazi ukazuju na njen poremećaj.
4. Ehokardiogram, da se ustanovi:
 - valvularna bolest srca
 - veličina leve i desne pretkomore,
 - veličina i funkcija leve komore,
 - sistolni pritisak u desnoj komori (plućna hipertenzija),
 - hipertrofija leve komore,
 - tromb u levoj pretkomori (mala osetljivost metode),
 - bolest perikarda.
5. Krvne analize funkcije štitne lezde
 - kod prve epizode atrijalne fibrilacije, kada je teško kontrolisati komorsku frekvencu ili kada se atrijalna fibrilacija povrti neočekivano nakon kardiverzije.

Dodatna ispitivanja

- može biti neophodno jedno ili više ispitivanja.
1. Test opterećenjem
 - da se utvrdi da li je kontrola frekvence zadovoljavaju a (kod permanentne atrijalne fibrilacije),
 - da se reprodukuje naporom provocirana atrijalna fibrilacija,
 - da se isključi ishemija pre lečenja odabranih bolesnika antiaritmijima IC grupe.
 2. Holter monitoring ili tzv. event recording
 - ako nije sigurna dijagnoza aritmije,
 - kao sredstvo za procenu kontrole frekvencije.
 3. Transezofagealna ehokardiografija
 - da se ustanovi prisustvo tromba u levoj pretkomori (levoj aurikuli),
 - kao vodič za kardioverziju.
 4. Elektrofiziološko ispitivanje
 - da rasvetli mehanizam tahikardije sa širokim QRS kompleksima
 - da ustanovi predisponiraju u aritmiju kao što su atrijalni flater ili paroksizmalna supraventrikularna tahikardija
 - traganje mesta dostupnog lečenju RF ablacijom ili modifikacija / blok u atrioventrikularnom sprovođenju

Transezofagealni ultrazvuk se, isto tako, koristi za isključivanje tromba u levoj pretkomori / levoj aurikuli pre planirane (elektivne) kardioverzije^[203,204]. Međutim, u jednoj multicentričnoj studiji objavljeno je 17 slučajeva tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, posle uspostavljanja sinusnog ritma, čak i kada transezofagealnom ehokardiografijom nije pokazano prisustvo tromba u levoj pretkomori / levoj aurikuli^[205]. Svi slučajevi moždanog udara do kojih je došlo ubrzo nakon kardioverzije zabeleženi su kod bolesnika koji nisu primali antikoagulantnu terapiju. Ova zapažanja još više ukazuju na potrebu održavanja terapijskog opsega antikoagulacije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju kardioverziji, čak i kada transezofagealnim ultrazvukom nije registrovan tromb.

Kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom koja traje duže od 48 sati, pristup vođen transezofagealnim ultrazvukom i tradicionalni pristup primenom antikoagulantne terapije, tokom tri nedelje pre i četiri nedelje nakon planirane kardioverzije, rezultiraju sličnom stopom tromboembolijskih komplikacija (ispod 1%) tokom osam nedelja praćenja^[201] (vidi odeljak o uspostavljanju sinusnog ritma i tromboembolijskim komplikacijama).

Elektrofiziološko ispitivanje

Elektrofiziološko ispitivanje je retko kada potrebno za postavljanje dijagnoze atrijalne fibrilacije, ali može biti korisno iz drugih razloga. Kod bolesnika sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom, elektrofiziološko ispitivanje može pomoći pri utvrđivanju mehanizma atrijalne fibri-

lacije, što je posebno važno kada se za odabrane bolesnike razmatra lečenje kateter ablacijom. Uzrok atrijalne fibrilacije mogu biti: brzo depolarizujući fokusi povećanog automatizma, obično smešteni unutar ili blizu plućnih vena; ili pravilne supraventrikularne tahikardije, kao što su atrioventrikularna reentry, atrioventrikularna nodalna reentry tahikardija, ili atrijalni flater, koji se preobrate u atrijalnu fibrilaciju (tahikardijom indukovana tahikardija) (vidi odeljak o patofiziološkim mehanizmima). Elektrofiziološko ispitivanje može takođe biti korisno kada postoji sumnja na bolest sinusnog čvora, kao i kada postoji potreba da se rasvetli mehanizam tahikardije sa širokim QRS kompleksima tokom atrijalne fibrilacije, posebno u slučaju kada je komorski odgovor brz. Elektrofiziološko ispitivanje je potrebno i u slučaju planirane kontrole komorske frekvencije u atrijalnoj fibrilaciji metodom kateter ablacije ili modifikacijom atrioventrikularnog sprovođenja, kao i pri odabiru bolesnika za terapiju veštačkim vodičem srčanog ritma radi prevencije atrijalne fibrilacije.

Terapija

Osnovni ciljevi lečenja bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom odnose se na samu aritmiju i na prevenciju tromboembolijskih komplikacija. Kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom postoje dva osnovna pristupa u lečenju aritmije: (1) uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma, ili (2) prihvatanje atrijalne fibrilacije uz obavezu odgovarajuće kontrole komorske frekvencije. Kliničari su često u dilemi oko odluke o pristupu, jer se sa atrijalnom fibrilacijom sreću u svakodnevnoj praksi, a vrlo je malo istraživanja sprovedeno u obliku kontrolisanih studija o antiaritmijским lekovima i njihovom efektu na različite mehanizme i oblike atrijalne fibrilacije. Terapijske strategije i algoritmi moraju se u ovom slučaju zasnivati na oskudnim dostupnim podacima. Ima mnogo više podataka o prevenciji tromboembolijskih komplikacija, a oni omogućuju da preporuke budu zasnovane na ubedljivijim dokazima.

Kontrola ritma nasuprot kontroli srčane frekvencije

Opravdana su nastojanja da se uspostavi i održi sinusni ritam kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom zbog potrebe da se uklone simptomi, spreče embolijske komplikacije i predupredi razvoj kardiomiopatije (tabela 5). Odluka da se pokuša konverzija atrijalne fibrilacije (nasuprot opciji da se prihvati atrijalna fibrilacija uz odgovarajuću kontrolu komorske frekvencije) proizilazi iz namere da se uklone svi ovi problemi, ali su dokazi koji potvrđuju do koje mere uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma ostvaruje ove ciljeve - oskudni. Konverzija i održavanje sinusnog ritma nudi teorijske prednosti u pogledu smanjivanja rizika od tromboembolijskih komplikacija i posledično smanjuje potrebu za hroničnom antikoagulantnom terapijom, ali se lekovi za kontrolu

komorske frekvencije generalno smatraju bezbednijim od onih sa antiaritmijским dejstvom. Relativna vrednost ova dva pristupa - kontrola ritma nasuprot kontroli frekvencije - predmet je tekućih kliničkih studija^[178,179]. Ograničeni dostupni podaci ukazuju da nijedan pristup nema jasnu prednost nad drugim^[179], ali će rezultati pomenutih studija dati potpuniji odgovor.

Kardioverzija

Osnova kardioverzije atrijalne fibrilacije

Kardioverzija se često planirano izvodi da bi se uspostavio sinusni ritam kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom. Ponekad postoji potreba za hitnom kardioverzijom, u slučajevima kada je aritmija osnovni faktor odgovoran za akutnu srčanu insuficijenciju, hipotenziju, ili pogoršanje angine pektoris kod bolesnika sa koronarnom bolešću. Međutim, kardioverzija nosi rizik od tromboembolijskih komplikacija, ukoliko antikoagulantna profilaksa nije započeta pre procedure, i izgleda da je ovaj rizik najveći ako je aritmija trajala duže od 48 sati.

Metode kardioverzije

Kardioverzija se može postići lekovima ili električnim šokom. Lekovi su se uobičajeno upotrebljavali dok električna kardioverzija nije postala standardna procedura. Razvojem novih lekova povećana je popularnost farmakološke kardioverzije, iako postoje neke nepogodnosti, kao što su rizik od komorske tahikardije oblika torsades de pointes, ili rizik od drugih ozbiljnih aritmija. Farmakološka kardioverzija je još uvek manje uspešna od električne kardioverzije, ali elektrokonverzija zahteva uspa vljivanje bolesnika ili sedaciju, što nije potrebno kod farmakološke konverzije.

Nema dokaza da se rizik od tromboembolijskih komplikacija i moždanog udara razlikuje kod farmakološke i električne metode konverzije. Preporuke za antikoagulantnu terapiju u vreme kardioverzije su iste za obe metode, kao što je istaknuto u odeljku o prevenciji tromboembolijskih komplikacija.

Farmakološka kardioverzija

Farmakološka kardioverzija bila je predmet intenzivnog istraživanja tokom protekle decenije. Iako nikada nisu direktno poređeni, izgleda da je farmakološki pristup jednostavniji, ali manje uspešan od električne kardioverzije. U odabranim slučajevima farmakološka kardioverzija može biti pokušana i kod kuće. Osnovni rizik je toksičnost antiaritmijских lekova. U ovom odeljku akcenat je na studijama u kojima su lekovi primenjivani tokom kratkog vremenskog perioda radi uspostavljanja sinusnog ritma. Kvalitet dostupnih dokaza je ograničen malim uzorcima, nedostatkom standardizovanih kriterijuma za uključivanje u studije, različitim vremenskim periodima od primene leka do procene kliničkog ishoda, i proizvoljnim doziranjem. Prilikom formulisanja preporuka za

farmakološku kardioverziju, naročiti značaj se pridavao placebo kontrolisanim studijama, ali su takođe obuhvaćene i studije u kojima je u kontrolnoj grupi primenjen drugi antiaritmik.

Izgleda da je farmakološka kardioverzija najuspešnija kada se započne tokom sedam dana od početka atrijalne fibrilacije^[206-209]. Većini ovakvih bolesnika to je prva dokumentovana epizoda atrijalne fibrilacije ili je oblik atrijalne fibrilacije u vreme lečenja nepoznat. (vidi odeljak o klasifikaciji atrijalne fibrilacije). Veliki procenat bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom skorašnjeg početka doživi spontanu kardioverziju od 24 časa do 48 časa^[210-212]. Spontana konverzija je reda kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom dužeg trajanja (duže od sedam dana) pre početka lečenja, a i uspešnost farmakološke kardioverzije kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom je takođe znatno smanjena.

Određeni lekovi imaju odgođen početak delovanja, te je za kardioverziju potrebno nekoliko dana^[213]. Prema nekim studijama, farmakološko lečenje skraćuje period do kardioverzije, u poređenju sa placebo, ali bez uticaja na procenat bolesnika koji ostaju u sinusnom ritmu nakon 24 sata^[211]. Farmakološka terapija ubrzava uspostavljanje sinusnog ritma kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom skorašnjeg početka, ali je prednost u odnosu na placebo vrlo mala nakon 24 do 48 sati, i znatno je manje uspešna kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom (neki lekovi su čak i bez efekta).

Razlikuje se relativna uspešnost pojedinih lekova u pogledu farmakološke konverzije atrijalne fibrilacije i atrijalnog flatera, iako su mnoge studije o farmakološkom lečenju atrijalne fibrilacije obuhvatile i bolesnike sa atrijalnim flaterom. Na uspešnost utiču doza, način i brzina primene leka, o čemu se veoma vodilo računa tokom sastavljanja ovih preporuka. Randomizirane studije su retko pridavale značaj uporednoj farmakološkoj terapiji, polazeći od pretpostavke da je takvo lečenje podjednako zastupljeno među svim grupama bolesnika. Ažurnost u izveštajima o neželjenim dejstvima lekova varira od studije do studije, ali je u preporukama koje slede razmatrana potencijalna toksičnost lekova. Posebne grupe, kao što su bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom posle skorašnje hirurške intervencije ili infarkta miokarda, razmatrane su naknadno (vidi odeljak o specijalnim razmatranjima).

Uvek treba imati na umu mogućnost interakcije antiaritmjskih lekova sa oralnim antikoagulantima (u smislu pojačanja ili slabljenja antikoagulantnog efekta) prilikom uvođenja ili obustavljanja ovih lekova. Problem je još veći u slučaju započinjanja antikoagulantne terapije tokom pripreme za planiranu kardioverziju. Dodavanjem antiaritmjskog leka, radi povećanja verovanoće uspostavljanja i održavanja sinusnog ritma, može se poremetiti jačina antikoagulacije izvan terapijskog opsega i povećati rizik od krvarenja ili tromboembolijskih komplikacija.

Sažetak preporuka koje se odnose na upotrebu farmakoloških sredstava za kardioverziju atrijalne fibrilacije prikazan je tabelama 6–8. Algoritmi za farmakološku terapiju atrijalne fibrilacije dati su na slikama 9–12.

Tabela 5 Ciljevi kontrole srčanog ritma kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

Uklanjanje simptoma, kao što su palpitacije, zamor i dispnoja;
Prevenција tromboembolijskih komplikacija;
Prevenција tahikardijom indukovanoг remodelovanja miokarda i srčane insuficijencije.

Posebna razmatranja pojedinih lekova rezimirana su u narednom tekstu. Antiaritmjski lekovi sa spiska su odobreni za kliničku upotrebu pravilnicima državnih institucija u Sjedinjenim Američkim Državama i Evropi, ali njihovo korišćenje u lečenju atrijalne fibrilacije nije odobreno u svim slučajevima. Osim toga, nisu svi navedeni lekovi odobreni za upotrebu u svakoj državi. U okviru svake kategorije, spisak lekova je napravljen prema abecednom redosledu. Preporuke date u ovom dokumentu zasnovane su na objavljenim podacima i ne pridržavaju se u potpunosti propisa i zahteva vladinih institucija.

Lekovi dokazane delotvornosti

Amjodaron. Podaci o amjodaronu su zbunjujući jer se lek može primeniti oralno, intravenski, ili na oba načina istovremeno. Pri farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka^[214], uspešnost amjodarona je skromna, on deluje sporije i verovatno manje uspešno od drugih lekova. Ograničena je stopa konverzije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom dužom od sedam dana, a do uspostavljanja sinusnog ritma dolazi tokom više dana ili nedelja. Amjodaron je uspešan u kontroli komorske frekvencije pri atrijalnoj fibrilaciji. Placebo kontrolisane studije, i za amjodaron i za dofetilid (odvojeno primenjeni) dokazale su delotvornost u konverziji perzistentne atrijalne fibrilacije^[214-216]. Ograničeni podaci ukazuju da je amjodaron podjednako uspešan u konverziji atrijalne fibrilacije i atrijalnog flatera. Neželjena dejstva obuhvataju bradikardiju, hipotenziju, poremećaj vida, mučninu, zatvor nakon oralne primene, i flebitis nakon periferne intravenske primene. Postoje izveštaji o ozbiljnoj toksičnosti, koji obuhvataju i jedan smrtni ishod usled bradikardije koja se završila srčanim zastojem^[210,213,214,217-225].

Dofetilid. Oralno primenjen dofetilid je uspešniji od placeba u farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije dužoj od nedelju dana, ali dostupne studije nisu dalje razvrstale bolesnike na osnovu trajanja aritmije. Izgleda da dofetilid uspešnije deluje u kardioverziji atrijalnog flatera nego atrijalne fibrilacije. Kada se lek primenjuje oralno, do pozitivnog odgovora može proći više dana ili nedelja, a intravenska primena leka još uvek je predmet istraživanja^[215,216,226-228].

Flekainid. U placebo kontrolisanim studijama, oralno ili intravenski primenjen flekainid bio je uspešan u farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka. Njegova delotvornost nije u većoj meri procenjena kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom, ali dostupni podaci ukazuju na manju uspešnost u ovakvim slučajevima. Ograničeni podaci ukazuju da je

Tabela 6 Preporuke za farmakološku kardioverziju atrijalne fibrilacije u trajanju do 7 dana

| Lek* | Način primene | Tip preporuke | Kategorija dokaza | Reference |
|---|------------------------|---------------|-------------------|---|
| Sredstva dokazane delotvornosti | | | | |
| Dofetilid | oralno | I | A | 215, 216, 226–228, 261 |
| Flekainid | oralno ili intravenski | I | A | 206–208, 210, 220, 229–233 |
| Ibutilid | intravenski | I | A | 234–239 |
| Propafenon | oralno ili intravenski | I | A | 208, 211, 212, 221, 229, 230, 233, 240–249 |
| Amiodaron | oralno ili intravenski | IIa | A | 210, 213, 214, 217–225, 262 |
| Kinidin | oralno | IIb | B | 206, 208, 209, 211, 218, 219, 247, 250, 251 |
| Manje delotvorna ili nepotpuno ispitana sredstva | | | | |
| Prokainamid | intravenski | IIb | C | 234, 236, 259 |
| Digoksin | oralno ili intravenski | III | A | 211, 222, 229, 249, 255–258 |
| Sotalol | oralno ili intravenski | III | A | 237, 250, 251, 256, 260 |

*Doze lekova primenjivane u ovim studijama nisu uvek bile one koje je preporučio proizvođač. Unutar svake kategorije preporuka i stepena ubedljivosti, spisak lekova je po abecednom redu.

Tabela 7 Preporuke za farmakološku kardioverziju atrijalne fibrilacije u trajanju preko 7 dana

| Lek* | Način primene | Tip preporuke | Kategorija dokaza | Reference |
|---|------------------------|---------------|-------------------|--|
| Sredstva dokazane delotvornosti | | | | |
| Dofetilid | oralno | I | A | 215, 216, 226–228, 261 |
| Amiodaron | oralno ili intravenski | IIa | A | 210, 213, 214, 217–225, 262 |
| Ibutilid | intravenski | IIa | A | 234–239 |
| Flekainid | oralno | IIb | B | 206–208, 210, 220, 229–233 |
| Propafenon | oralno ili intravenski | IIb | B | 208, 211, 212, 221, 229, 230, 233, 240–249 |
| Kinidin | oralno | IIb | B | 206, 208, 209, 211, 218, 219, 247, 250, 2 |
| Manje delotvorna ili nepotpuno ispitana sredstva | | | | |
| Prokainamid | intravenski | IIb | C | 234, 236, 259 |
| Sotalol | oralno ili intravenski | III | A | 237, 250, 251, 256, 260 |
| Digoksin | oralno ili intravenski | III | C | 211, 222, 229, 249, 255–258 |

*Doze lekova primenjivane u ovim studijama nisu uvek bile one koje je preporučio proizvođač. U svakoj kategoriji preporuka i dokaza, spisak lekova je prema abecednom redu.

flekainid uspešniji u konverziji atrijalne fibrilacije nego atrijalnog flatera. Pozitivan odgovor se očekuje tokom tri časa pri oralnoj primeni leka i tokom jednog časa nakon intravenske primene. Relativno česti neželjeni efekti podrazumevaju pojavu atrijalnog flatera sa brzim komorskim odgovorom i bradikardiju nakon konverzije. Takođe se mogu javiti prolazna hipotenzija i blaga neurološka neželjena dejstva. Sveukupno, objavljeno je da su sporedne reakcije nešto češće sa flekainidom nego sa propafenonom, i ove bi lekove trebalo primenjivati oprezno ili potpuno izbegavati kod bolesnika s osnovnim organskim oboljenjem srca koje podrazumeva poremećaj komorske funkcije^[206–208,210,220,229–233].

Ibutilid. U placebo kontrolisanim studijama, intravenski primenjen ibutilid je dokazano uspešan u farmakološkoj kardioverziji tokom nekoliko nedelja od početka atrijalne fibrilacije. Dostupni podaci su nedovoljni da bi se utvrdila njegova delotvornost u konverziji perzistentne atrijalne fibrilacije dužeg trajanja. Ibutilid je uspešniji u konverziji atrijalnog flatera nego atrijalne fibrilacije. Efekat se može očekivati tokom jednog časa nakon primene leka. Postoji mali, ali realan rizik od komorske tahikardije tipa torsades de pointes, pa bi zato pre primene ibutilida trebalo odrediti serumske koncentracije kalijuma i magnezijuma, a bolesnike bi trebalo monitorski pratiti najmanje četiri časa nakon primene leka. Hipotenzija je redak neželjen efekat^[234–239].

Propafenon. Placebo kontrolisane studije su potvrdile da je propafenon, primenjen oralno ili intravenski, delotvoran u farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka. Ograničeni podaci ukazuju da je delotvornost smanjena kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom, pri konverziji atrijalnog flatera, i kod bolesnika sa strukturnim srčanim oboljenjem. Efekat se javlja između drugog i šestog časa nakon oralne primene, a ranije se javlja nakon intravenske injekcije. Neobičajena je pojava neželjenih efekata, ali moguća je pojava brzog atrijalnog flatera, komorske tahikardije, poremećaja intraventrikularnog sprovođenja, hipotenzije i bradikardije pri konverziji. Dostupni su tek delimični podaci o upotrebi propafenona u različitim dozama kod bolesnika sa organskim srčanim oboljenjem. U ovakvim slučajevima, ovaj lek bi trebalo koristiti oprezno ili uopšte ne primenjivati za konverziju atrijalne fibrilacije i treba ga izbegavati kod bolesnika sa zastojnim srčanim popuštanjem ili opstruktivnom bolešću pluća^[208,211,212,221,229–233,240–249].

Kinidin. Kinidin se obično primenjuje posle odgovarajuće kontrole komorske frekvencije postignute prethodnom primenom digoksina ili verapamila. Verovatno da je kinidin uspešan u farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka, kao i većina drugih lekova, a ponekad je delotvoran u konverziji perzistentne atrijalne fibrilacije. Ne može se razlikovati delotvornost kod atrijalne fibrilacije i atrijalnog flatera. Mogući neželjeni

Tabela 8 Preporučene doze lekova dokazane delotvornosti za farmakološku kardioverziju atrijalne fibrilacije

| Lek* | Način primene | Doziranje** | Potencijalni neželjeni efekti | Reference | |
|-------------------------------|--------------------|---|--|--|--------------------------|
| Amiodaron | oralno | <i>U bolnici:</i> 1,2–1,8 g dnevno u podeljenim dozama do ukupnih 10 g, a zatim doza održavanje od 200–400 mg dnevno ili 30 mg/kg kao pojedinačna doza <i>Vanbolnički:</i> 600–800 mg dnevno u podeljenim dozama do ukupnih 10 g, a zatim doza održavanja od 200–400 mg dnevno | hipotenzija, bradikardija, produžetak QT intervala (retko), torsades de pointes (retko), prolivi ili zatvor, flebitis (i.v. primena) | 210, 213, 214 217–225, 262 | |
| | intravenski/oralno | 5–7 mg/kg tokom 30–60 min, potom 1,2–1,8 g dnevno kontinuiranom i.v. infuzijom ili podeljenim oralnim dozama do ukupnih 10 g, a zatim doza održavanja od 200–400 mg dnevno | | | |
| Dofetilid | oralno | Klirens kreatinina (ml/min) | Doza (mcg dva puta dnevno) | produžetak QT intervala torsades de pointes; podesiti dozu prema bubrežnoj funkciji, telesnoj težini i životnom dobu | 215, 216 226–228, 261 |
| | | >60 | 500 | | |
| | | 40–60 | 250 | | |
| | | 20–40 | 125 | | |
| | | <20 | kontraindikovano | | |
| Flekainid | oralno | 200–300 mg* | hipotenzija, atrijalni flater sa brzim sprovođenjem | 206–208, 210 220, 229–233 | |
| | intravenski | 1,5–3,0 mg/kg tokom 10–20 min ⁺ | | | |
| Ibutilid | intravenski | 1 mg tokom 10 min; ponoviti još 1 mg ako je neophodno | produžetak QT intervala torsades de pointes | 234–239 | |
| Propafenon | oralno | 450–600 mg | hipotenzija, atrijalni flater sa brzim sprovođenjem | 208, 211, 212 221, 229, 230 233, 240–249 | |
| | intravenski | 1,5–2,0 mg/kg tokom 10–20 min ⁺ | | | |
| Quinidine⁺⁺ | oralno | 0,75–1,5 g u podeljenim dozama tokom 6–12 sati, obično sa lekom za usporenje komorske frekvence | produžetak QT intervala torsades de pointes, proliv hipotenzija | 206, 208, 209 211, 218, 219 247, 250, 251 | |

*Spisak lekova je po abecednom redu. **Doziranje u tabeli se može razlikovati od preporuke proizvođača. ⁺Specifične preporuke su zasnovane na nedovoljno dostupnim podacima za upotrebu režima „punjenja” naspram drugog pristupa kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca ili disfunkcijom leve komore, i ove lekove treba primenjivati sa oprezom ili ih uopšte ne primenjivati kod ovih bolesnika. ⁺⁺Primena kinidina u dozama „punjenja” sa ciljem farmakološke kardioverzije atrijalne fibrilacije je kontraverzna, i dostupne su bezbednije metode sa drugim lekovima iz tabele. Kinidin treba oprezno koristiti.

efekti kinidina su produžetak QT intervala koji može prethoditi komorskoj tahikardiji oblika torsades de pointes, mučnina, proliv, groznica, disfunkcija jetre, trombocitopenija i hemolitička anemija. Tokom započinjanja terapije kinidinom, može se javiti hipotenzija i ubrzanje komorskog odgovora pri atrijalnoj fibrilaciji, kao posledica vagolitičkog dejstva. Klinički odgovor se može očekivati od dva časa do šest časova nakon primene leka^[206,208,211,218,219,247,250–252].

Manje delotvorni i nepotpuno ispitani lekovi

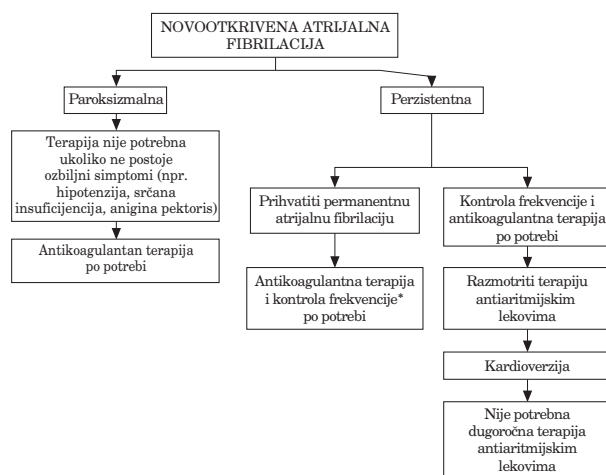
Beta adrenergički blokatori. Posle intravenske primene, kratkodjelujući beta blokator esmolol može biti uspešan u farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka, ali to nije dokazano poređenjem sa placebo. S druge strane, esmololom se brzo uspostavlja kontrola frekvencije komorskog odgovora na atrijalnu fibrilaciju. Esmolol ne koristi kod perzistentne atrijalne fibrilacije, a ne postoje ni podaci o poređenju njegove relativne delotvornosti pri atrijalnom flateru i atrijalnoj fibrilaciji. Odgovor se može očekivati tokom jednog časa od

primene leka. Osnovni neželjeni efekti esmolola i drugih beta blokatora jesu hipotenzija i bronhospazam^[209,253].

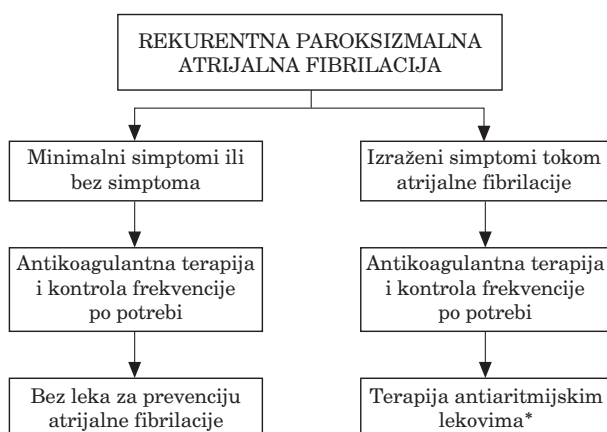
Antagonisti kalcijumovih kanala (verapamil i diltiazem). Nije dokazano da je antagonist kalcijumovih kanala - verapamil uspešan u farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka i perzistentne atrijalne fibrilacije, ali se njime brzo ostvaruje kontrola frekvencije komorskog odgovora^[208,209,224,232,246]. Toksičnosti leka doprinosi njegov negativno inotropni efekat, delimično odgovoran i za hipotenziju.

Ni za diltiazem nije dokazano da je uspešan u farmakološkoj kardioverziji dugotrajne atrijalne fibrilacije i atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka, ali je veoma uspešan u kontroli srčane frekvencije^[254].

Digoksin. Glikozidi digitalisa nisu uspešniji od placebo u konverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka u sinusni ritam. Digoksin može, kod nekih bolesnika^[255], produžiti trajanje epizoda paroksizmalne atrijalne fibrilacije, a nije dovoljno procenjen kod bolesnika sa perzis-



Slika 9 Farmakološko lečenje bolesnika sa novootkrivenom atrijalnom fibrilacijom



Slika 10 Farmakološko lečenje bolesnika sa rekurentnom paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom.

* Vidi sliku 11.

tentnom atrijalnom fibrilacijom, osim za kontrolu srčane frekvencije. Pri akutnoj primeni digoksina u terapijskoj dozi mogu se, pored atrioventrikularnog bloka i povećanja komorskog automatizma, pojaviti još neki neželjeni efekti^[211,222,229,249,255–258].

Dizopiramid. Dizopiramid do sada nije ispitivan na odgovarajući način, ali intravenski primenjen^[254] može biti uspešan. Neželjena dejstva su suvoća sluznica, posebno usta, opstipacija, retencija urina i negativni inotropni efekat. Ovo poslednje čini ga relativno neodgovarajućim izborom za farmakološku konverziju atrijalne fibrilacije.

Prokainamid. Intravenski prokainamid je široko primenjivan za kardioverziju atrijalne fibrilacije tokom 24 h od početka, i nekoliko studija ukazuje da je u tome uspešniji od placeba^[234,236,259]. Izgleda da je prokainamid manje uspešan od nekih drugih lekova i nije ispitivan na odgovarajući način kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom

fibrilacijom. Glavni neželjeni efekat intravenske primene prokainamida jeste hipotenzija.

Sotalol. Nasuprot svojoj relativnoj delotvornosti pri održavanju sinusnog ritma, sotalol nije pokazao uspešnost u farmakološkoj kardioverziji atrijalne fibrilacije skorašnjeg početka ili perzistentne atrijalne fibrilacije, bilo da se primeni oralno ili intravenski. Međutim, sotalol dobro kontroliše srčanu frekvenciju^[237,250,251,256,260].

Česta dilema u kliničkoj praksi je: da li antiaritmijску terapiju radi farmakološke kardioverzije započeti u bolničkim ili vanbolničkim uslovima. Osnovna zabrinutost postoji u odnosu na moguće ozbiljne neželjene efekte, kao što je polimorfna komorska tahikardija oblika torsades de pointes. S izuzetkom primene malih doza amjodarona^[225], skoro sve studije o farmakološkoj kardioverziji bile su ograničene na hospitalizovane bolesnike (sveobuhvatnija rasprava o vanbolničkom započinjanju antiaritmijске terapije izložena je u odeljku o vanbolničkom započinjanju antiaritmijških lekova kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom).

Električna kardioverzija

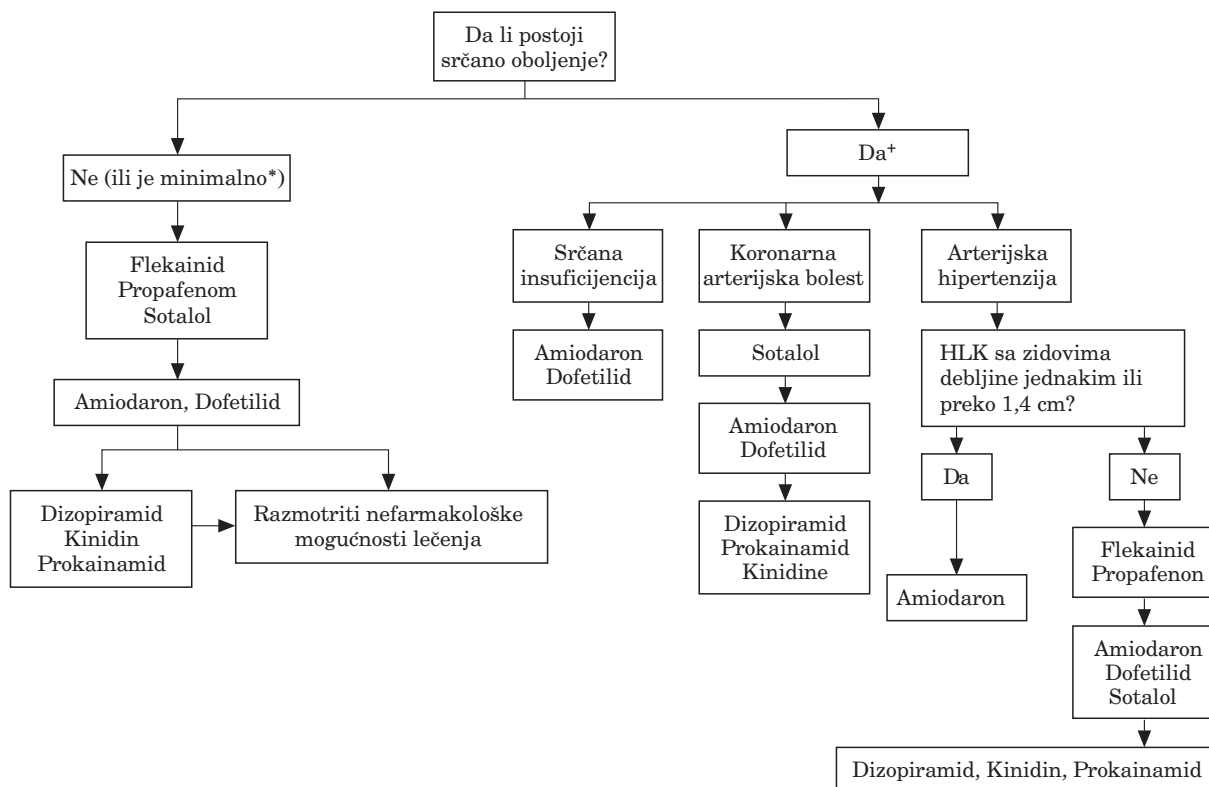
Terminologija

Kardioverzija jednosmernom strujom (direct-current, DC cardioversion) podrazumeva oslobađanje električnog šoka, koji je vremenski usklađen (sinhronizovan) sa električnom aktivnošću srca, prema R-zupcima u elektrokardiogramu. Ova tehnika osigurava da do električne stimulacije ne dođe tokom vulnerabilnog perioda srčanog ciklusa, koji obuhvata period od 60 do 80 msec pre, do 20 do 30 msec posle vrha T-talasa^[263]. Izraz električna kardioverzija se odnosi na normalizovanje svih abnormalnih srčanih ritmova, osim komorske fibrilacije. Termin defibrilacija podrazumeva asinhrono električno pražnjenje, koje je prikladno za korekciju komorske fibrilacije, ali ne i atrijalne fibrilacije.

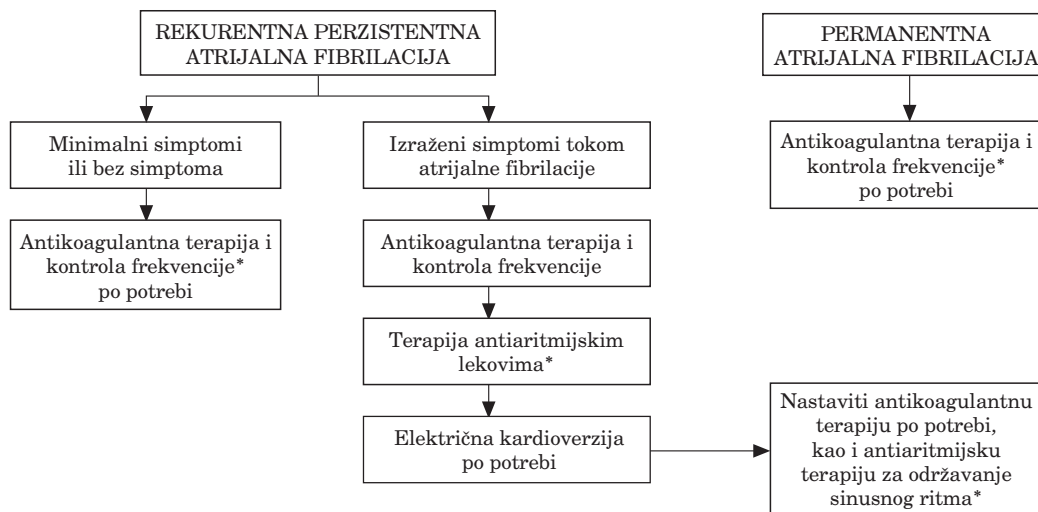
Tehnička razmatranja

Uspešnost kardioverzije atrijalne fibrilacije zavisi od prirode osnovnog srčanog oboljenja i gustine struje dostavljene pretkomorskom miokardu. Ovo poslednje, s druge strane, zavisi od voltaže kondenzatora defibrilatora, oblika izlaznog strujnog talasa, veličine i položaja električnih pedala i transtorakalnog otpora. S povećanjem otpora, smanjuje se gustina struje koja dospeva do miokarda pretkomora, pri datoj površini pedala. Transtorakalni otpor^[264] zavisi od veličine i sastava električnih pedala, dodirne sredine između elektroda i kože, udaljenosti između pedala, telesne veličine bolesnika, faze respiratornog ciklusa, broja primenjenih šokova i vremenskog perioda između šokova. Za uspešnu kardioverziju važno je obratiti pažnju na sve ove činioce.

Električni otpor između pedala i kože treba minimalizovati upotrebom elektrolitnog gela. Plućno tkivo između pedala i srca otežava sprovođenje struje, tako da šokovi



Slika 11 Terapija antiaritmijским lekovima za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa rekurentnom paroksizmalnom ili perzistentnom atrijalnom fibrilacijom. Spisak lekova je prema abecednom redu i ne ukazuje na redosled njihove upotrebe. *Za adrenergičku atrijalnu fibrilaciju, inicijalni lekovi izbora su beta blokatori i sotalol. +Ako je terapija lekovima neuspešna, treba razmotriti nefarmakološke mogućnosti za održavanje sinusnog ritma. HLK = hipertrofija leve komore.



Slika 12 Farmakološka terapija bolesnika sa rekurentnom perzistentnom ili permanentnom atrijalnom fibrilacijom. *Vidi sliku 11. Farmakološku terapiju treba započeti pre električne kardioverzije, kako bi se smanjila verovatnoća ranog povratka atrijalne fibrilacije.

primenjeni tokom ekspirijuma i uz pritisak pedala na grudni koš obezbeđuju da više energije dospe do srčanog mišića. Velike pedale smanjuju otpor, ali, ako su elektrode prevelike, gustina struje kroz srčano tkivo nije dovoljna da se postigne kardioverzija, dok, s druge strane, suviše

male pedale mogu proizvesti struju prevelike gustine i uzrokovati ozledu tkiva. Eksperimenti na životinjama su pokazali da je optimalni prečnik pedale onaj koji odgovara površini poprečnog preseka srca. Ne postoje podaci o tome kolika je najpovoljnija veličina pedala pri konverziji

atrijalne fibrilacije, ali se preporučuje da budu prečnika od 8 do 12 cm^[264].

S obzirom na to da kombinacija visokog otpora i male energije smanjuje verovatnoću uspeha kardioverzije, potrebno je merenje otpora kako bi se skratilo trajanje procedure, umanjile neželjene reakcije i poboljšao ishod^[265,266]. Kerber sa saradnicima^[267] prikazao je tehniku za oslobađanje energije, automatski podešene prema otporu, prema kojoj se energija automatski povećava kada otpor pređe 70 oma i tako povećava uspešnost kardioverzije kod bolesnika sa velikim transtorakalnim otporom.

Oblik izlaznog strujnog talasa, takođe, utiče na količinu energije koja tokom električne kardioverzije dopre do srca. Većina aparata za spoljašnju kardioverziju proizvodi talase monofaznog oblika. Randomizirana studija je poredila kardioverziju standardnim prigušenim sinusoidnim monofaznim talasom sa kardioverzijom primenom pravolinijskog bifaznog talasa, i pokazala je da je kumulativna stopa uspešnosti kod 77 bolesnika podvrgnutih monofaznim šokovima bila 79 odsto, dok je kod 94 odsto, od 88 bolesnika, bifaznim šokovima izvršena uspešna konverzija u sinusni ritam. Kod bolesnika iz druge grupe bila je potrebna manja energija za kardioverziju. Nezavisni pokazatelji uspešne kardioverzije bili su: pravolinijski bifazni šokovi, otpor grudnog koša i trajanje atrijalne fibrilacije^[268]. Lown sa saradnicima^[269,270] ukazao je, u svom originalnom prikazu kardioverzije, da je anteriorno-posteriorna pozicija elektroda bila delotvornija od anteriono-anteriorne pozicije, ali se drugi autori s ovime ne slažu^[264,271,272]. U slučajevima kada patološki proces, koji je udružen sa atrijalnom fibrilacijom, zahvata obe pretkomore (kao kod bolesnika sa atrijalnim septalnim defektom ili kardiomiopatijom), anteriorno-posteriorno pozicioniranje pedala omogućuje da potrebna količina struje dosegne dovoljnu masu pretkomorskog miokarda i uspostavi defibrilaciju pretkomora, jer proizvedeno strujno polje okružuje i deo zida desne pretkomore. Slaba strana ovog pristupa je veliko razdvajanje elektroda i velika količina plućnog tkiva između prednje pedale i srca, posebno kod bolesnika sa emfizemom pluća. Postavljanjem prednje elektrode na levu ivicu sternuma smanjuje se razdvojenost pedala i količina interponiranog plućnog tkiva. Još uvek nije potvrđena prednost jednog pristupa u odnosu na drugi, ali bi pedale trebalo postavljati neposredno na zid grudnog koša, bolje ispod nego preko tkiva dojki.

Ostali načini postavljanja elektroda imaju manje uspešan strujni protok kroz kritične delove srca, i njihovu upotrebu ne podržavamo^[264]. Randomizirana kontrolisana studija obuhvatila je 301 osobu koje su bile podvrgnute planiranoj spoljašnjoj kardioverziji, pri čemu su pedale postavljene u anteriorno-lateralnoj (vrh srca i infraklavikularno desno) ili anteriorno-posteriornoj poziciji (grudna kost i leva skapula^[273]). Ukupni uspeh (zbir ishoda niskoenergetskih i visokoenergetskih šokova) bio je veći kod anteriorno-posteriorne postavke elektroda (87%) u odnosu na anteriorno-lateralnu poziciju (76%), a pri anteriorno-posteriornoj konfiguraciji bila je potrebna manja energija. Pošto za određenog bolesnika pre kardioverzije

nije poznata najpovoljnija postavka elektroda, kliničar treba da razmotri drugačiju konfiguraciju, ukoliko se inicijalna pozicija ne pokaže uspešnom.

Klinička razmatranja

Kardioverzija se izvodi u odgovarajućoj opštoj anesteziji, kako bi se izbegao bol prilikom primene električnog šoka. Pre procedure bolesniku ne treba davati obrok. Poželjno je primeniti kratkodelujući anestetik ili sedativ, jer je potrebno da se posle procedure bolesnik brzo oporavi i obično nije potrebna hospitalizacija tokom noći^[274].

Električni šok treba da je pravilno sinhronizovan sa QRS kompleksom, što zahteva monitoring R-zupca u odgovarajuće odabranom odvodu. Osim amplitude R-zupca, važno je da se u datom odvodu dobro vidi P-talasa, što olakšava procenu ishoda procedure. Kod primene monofaznog strujnog talasa, početna energija za konverziju atrijalnog flatera može biti mala (50 J). Za konverziju atrijalne fibrilacije potrebna je veća energija, od najmanje 200 J. Energija se sukcesivno povećava za po 100 J, do maksimalnih 400 J. Pojedini lekari počinju sa većim energijama kako bi smanjili broj primenjenih šokova (i ukupno primenjenu energiju). Primenom bifaznog strujnog talasa potrebna je manja energija. Da bi se izbeglo oštećenje miokarda, vremenski razmak između dva uzastopna šoka ne bi trebalo da bude manji od jednog minuta^[275].

Nedavnim istraživanjem^[276] obuhvaćeno je 64 bolesnika, kod kojih je randomizirano primenjena monofazna struja početne energije 100, 200 i 360 J. Veća početna energija bila je znatno uspešnija (stopa neposrednog uspeha bila je 14% sa 100 J, 39% sa 200 J i 95% sa 360 J), što je rezultiralo manjim brojem primenjenih šokova i manjom kumulativnom energijom sa početnom primenom šoka od 360 J. Ovi podaci ukazuju da početni šok od 100 J često nije dovoljan, i za električnu kardioverziju atrijalne fibrilacije preporučena je početna energija od 200 J i više. Sada su dostupna sredstva koja oslobađaju bifaznu struju i izgleda da će to omogućiti kardioverziju manjom energijom.

Stopa uspešnosti električne kardioverzije atrijalne fibrilacije varira od 70 do 90 odsto^[277-279]. Opisana promenljivost objašnjava se delom razlikama među bolesnicima, a delom različitom definicijom uspeha. Vremenski period u kojem se procenjuje uspeh procedure, u literaturi, kreće se od trenutka neposredno posle primene šoka do nekoliko dana nakon toga. Uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma je manje verovatno ako je atrijalna fibrilacija trajala preko godinu dana, u odnosu na kraću atrijalnu fibrilaciju.

Vremenom se smanjila proporcija bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom uzrokovanom reumatskom bolešću srca i prosečno životno doba stanovništva se produžilo^[277,279,280], dok je incidenca lone atrijalne fibrilacije ostala nepromenjena. Ovi činioci otežavaju poređenje novijih i starih podataka o ishodu kardioverzije. U velikim razvojnim serijama bolesnika koji su podvrgnuti kardioverziji atrijalne fibrilacije, 24 odsto je imalo ishemijsku bolest srca, 24 odsto reumatsku bolest srčanih ventila, 15 odsto lone atrijalnu fibrilaciju, 11 odsto arterijsku hipertenziju, 10 odsto

kardiomiopatiju, osam odsto nereumatsku bolest srčanih valvula, šest odsto urođenu bolest srca i dva odsto lečenu hipertireozu^[277]. Sedamdeset odsto bolesnika bilo je u sinusnom ritmu 24 h nakon kardioverzije. Statističkom analizom je utvrđeno da su kratko trajanje atrijalne fibrilacije, prisustvo atrijalnog flatera i mlađe životno doba nezavisni prediktori uspeha, dok su uvećanje leve pretkomore, osnovno strukturno srčano oboljenje i kardiomegalija - prediktori neuspeha. Autori su razvili šemu za procenu verovatnoće uspeha procedure, na osnovu koje se, odustajanjem od pokušaja kardioverzije kod bolesnika koji će malo verovatno ostati u sinusnom ritmu, olakšala klinička odluka i smanjeni su troškovi lečenja.

Prvobitna stopa uspeha merena tri dana nakon kardioverzije kod 100 bolesnika^[279] bila je 86 odsto; ona je povećana na 94 odsto ponavljanjem procedure tokom tretmana kinidinom ili dizopiramidom, nakon početnog neuspeha konverzije ritma. Svega 23 odsto bolesnika je ostalo u sinusnom ritmu nakon jedne godine, a 16 odsto nakon dve godine; kod onih bolesnika kod kojih se vratila atrijalna fibrilacija, ponovljenom kardioverzijom zajedno sa antiaritmijским lekovima uspostavljen je i održan sinusni ritam kod 40 odsto nakon jedne godine i 33 odsto nakon dve godine. Kod bolesnika kod kojih se ponovo vratila atrijalna fibrilacija, trećom kardioverzijom uspostavljen je i održan sinusni ritam kod 54 odsto nakon jedne godine, i kod 41 odsto nakon dve godine. Stoga, elektrokardioverzijom jednosmernom strujom, sinusni ritam može biti uspostavljen kod velikog broja bolesnika, ali je stopa povratka atrijalne fibrilacije visoka ukoliko se ne primeni istovremena antiaritmijška terapija (slika 13). Dopunske mogućnosti, kao što su drugačija postavka elektroda, istovremena intravenska primena ibutilida ili primena veće energije upotrebom dva defibrilatora, na raspolaganju su bolesnicima kod kojih početni pokušaj kardioverzije nije uspeo. Očekuje se da će spoljašnja elektrokardioverzija bifaznim šokom smanjiti potrebu za ovim dopunskim tehnikama.

Transvenozna električna kardioverzija

Levy sa saradnicima uveo je 1988. godine^[281,282] tehniku kardioverzije atrijalne fibrilacije unutrašnjom primenom jednosmerne struje visoke energije (od 200 do 300 J), upotrebom katetera-sonde u desnoj pretkomori i ledne elektrode. U randomiziranoj studiji, unutrašnja kardioverzija bila je uspešnija od spoljašnjeg elektrošoka, posebno kod gojaznih bolesnika i bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, ali se učestalost povratka atrijalne fibrilacije tokom dužeg vremenskog perioda nije razlikovala kod ove dve metode. U ovoj studiji, za spoljašnju kardioverziju korišćen je monofazni elektrošok; upotrebom bifaznog strujnog talasa verovatno će se značajno smanjiti potreba za unutrašnjom kardioverzijom. Druge tehnike unutrašnje kardioverzije koriste šokove niske energije (ispod 20 J), koji se primenjuju preko velike katodne elektrode u desnoj pretkomori i anode u koronarnom sinusnu ili levoj plućnoj arteriji^[283-286]. Ove tehnike su bile uspešne u uspostavljanju sinusnog ritma

kod 70 do 90 odsto mešoviti kohorti bolesnika, obuhvatajući i one bolesnike koji nisu odgovorili na spoljašnju kardioverziju^[285-287]. Unutrašnja kardioverzija niskom energijom ne zahteva opštu anesteziju, ali se sprovodi pod sedacijom. Ova tehnika je još uvek u istraživačkom domenu, a indikacije mogu biti ugrađeni veštački vodič srčanog ritma, defibrilator ili infuzione pumpe.

Električna kardioverzija kod bolesnika s ugrađenim pejsmejkerom i defibrilatorom

Kardioverzija bolesnika s ugrađenim pejsmejkerom i defibrilatorom je izvodljiva i bezbedna, ukoliko se sprovedu mere opreza, kako bi se sprečile komplikacije. Generatori pejsmejкера i defibrilatori imaju kružnu zaštitu protiv iznenadnih spoljašnjih električnih stimulacija, ali i pored toga, programski podaci mogu biti izmenjeni iznenadnim strujnim udarom. Elektricitet koji se sprovodi duž implantirane elektrode do endokarda može prouzrokovati ozledu miokarda, sa posledičnim prolaznim ili stalnim povećanjem praga stimulacije. Kada je izraženo, to može uzrokovati izlazni blok koji dovodi do gubitka kapture komora. Implantirane pejsmejkere i defibrilatore treba proveriti neposredno pre i posle kardioverzije, kako bi se potvrdilo ispravno funkcionisanje pejsmejкера i izvršilo pravovremeno reprogramiranje sa povećanjem izlazne snage generatora. Ova sredstva su uglavnom ugrađena sa prednje strane grudnog koša, i zato pedale za spoljašnju kardioverziju treba postaviti što dalje od njih, pri čemu je poželjna anteriorno-posteriorna konfiguracija. Najveći rizik od izlaznog bloka preči kada se jedna pedala postavi blizu generatora impulsa, a druga iznad srčanog vrha ili niže, kod anteriorno-posteriorne postavke elektroda i kod pejsmejкера sa sistemom bipolarnih odvoda^[288,289]. Primena unutrašnje kardioverzije niskom energijom preko elektrode postavljenih u desnoj pretkomori i koronarnom sinusnu ili levoj plućnoj arteriji, kod bolesnika sa implantiranim pejsmejkerom, ne utiče na funkcionisanje pejsmejкера^[290].

Rizici i komplikacije

Rizici električne kardioverzije uglavnom se odnose na embolijske događaje i srčane aritmije.

Embolije. Pojava tromboembolijskih događaja je zabeležena kod 1-7 odsto bolesnika koji nisu profilaktički primili antikoagulantnu terapiju pre kardioverzije atrijalne fibrilacije^[291,292]. Profilaktička antikoagulantna terapija je razmatrana kasnije.

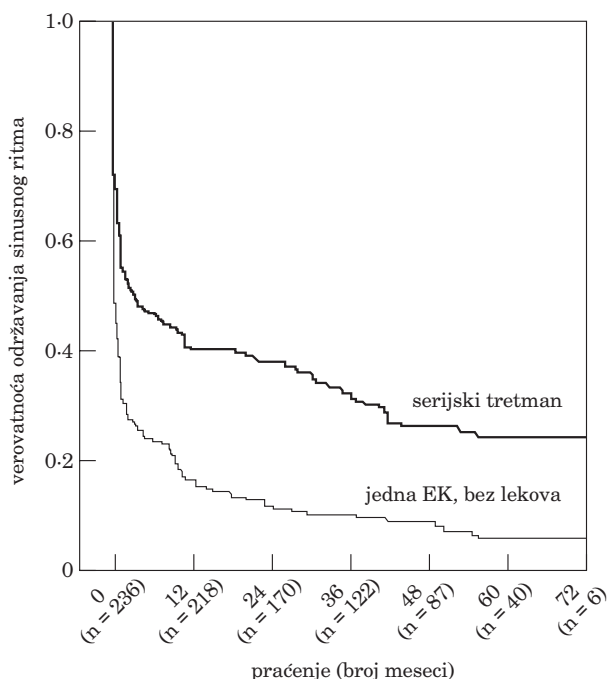
Aritmije. Nakon kardioverzije mogu se javiti različite benigne aritmije, najčešće komorske i pretkomorske ekstrasistole, bradikardija i kratki periodi sinusnog zastoja, koje obično spontano prolaze^[293]. Znatno opasnije aritmije, kao što su komorska tahikardija i fibrilacija, mogu nastati kod bolesnika sa hipokalijemijom ili intoksikacijom digitalisom^[294,295]. Za bezbednu i uspešnu kardioverziju, serumski kalijum treba da bude u normalnom opsegu. Kontraindikovano je pokušavati kardiover-

ziju u slučajevima intoksikacije digitalisom, zato što se izazvane komorske tahiaritmije teško zaustavljaju. Serumna koncentracija digitalisa u terapijskom opsegu ne isključuje mogućnost kliničke toksičnosti, ali uglavnom nije povezana sa malignim komorskim aritmijama tokom kardioverzije^[296], stoga nije neophodno rutinski obustaviti upotrebu digoksina pre planirane kardioverzije atrijalne fibrilacije. Važno je isključiti kliničke i elektrokardiografske znake toksičnosti digitalisa i odložiti kardioverziju do normalizovanja ovih pokazatelja, za šta je obično potrebno više od 24 h.

Kod bolesnika sa dugotrajnom atrijalnom fibrilacijom, kardioverzija često razotkriva osnovno oboljenje sinusnog čvora. Spor komorski odgovor pri atrijalnoj fibrilaciji, u odsustvu lekova koji usporavaju sprovođenje kroz AV čvor, može ukazivati na osnovni poremećaj atrioventrikularnog sprovođenja. Ovo treba imati na umu prilikom procene bolesnika pre kardioverzije, kako bi se izbegla simptomatska bradikardija^[297]. Kada je očekivani rizik visok, može se profilaktički upotrebiti transkutani ili transvenozni privremeni pejsmejker.

Ozleda srčanog mišića. Eksperimenti na životinjama pokazuju da postoji široka granica bezbednosti između energije potrebne za kardioverziju atrijalne fibrilacije i energije koja dovodi do klinički značajne ozlede srčanog mišića^[298,299]. Čak i bez očiglednog oštećenja miokarda, nakon kardioverzije može se na elektrokardiogramu javiti prolazna elevacija ST segmenta^[300,301] i može doći do porasta serumske koncentracije kreatinske kinaze. Studija koja je obuhvatila 72 pokušaja planirane kardioverzije sa prosečnom energijom preko 400 J (u opsegu od 50 do 1280 J), nije pokazala značajan porast serumske koncentracije troponina-T i troponina-I. Kod 10 odsto bolesnika zabeležen je blagi porast u koncentraciji izoenzima MB kreatininske kinaze iznad nivoa, koji se pripisuje oštećenju skeletnih mišića, što je koreliralo sa količinom primenjene energije^[302]. Oštećenje miokarda koje bi se povezalo sa kardioverzijom primenom jednosmerne struje, čak i na mikroskopskom nivou, nije bilo potvrđeno i verovatno nije klinički značajno.

Pre električne kardioverzije, individualno za svakog bolesnika, treba razmotriti potrebu za profilaktičkom antiaritmijom terapijom, kako bi se sprečio rani povratak atrijalne fibrilacije. Na primer, kod bolesnika sa lone atrijalnom fibrilacijom relativno kratkog trajanja postoji manja verovatnoća da se atrijalna fibrilacija rano vrati, u odnosu na bolesnika sa srčanim oboljenjem i atrijalnom fibrilacijom dužeg trajanja. Ovaj drugi bolesnik će imati potencijalno veću korist od profilaktičke antiaritmijske terapije pre kardioverzije. Ukoliko se atrijalna fibrilacija povratu (posebno ako se povratu ubrzo nakon kardioverzije), preporučuje se antiaritmijom terapija pri drugom pokušaju električne kardioverzije. Naredne kardioverzije imaju ograničenu vrednost, a bolesnike bi trebalo pažljivo odabirati. Na primer, kod bolesnika sa izraženim simptomima, ponavljane kardioverzije (ne suviše često) mogu biti prihvatljiv terapijski pristup.



Slika 13 Vremenski period bez aritmije posle električne kardioverzije kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom. Donja krivulja predstavlja ishod nakon jednog električnog šoka, bez profilaktičke terapije lekovima. Gornja krivulja odslikava ishod ponavljanih električnih kardioverzija u kombinaciji sa profilaktičkom antiaritmijom terapijom. EK označava električnu kardioverziju. Iz van Gelder *et al.*, Arch Intern Med 1996; 156: 2585–92, 1996, American Medical Association^[304].

Preporuke za farmakološku i električnu kardioverziju atrijalne fibrilacije

Klasa I:

1. Neposredna (hitna) električna kardioverzija, kod bolesnika sa paroksizmalnom atrijalnom fibrilacijom i brzim komorskim odgovorom, koji imaju elektrokardiografske znake akutnog infarkta miokarda ili simptomatsku hipotenziju, anginu pectoris ili srčanu insuficijenciju, a koji nisu promptno odgovorili na farmakološke mere lečenja. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
2. Kardioverzija, kod bolesnika koji su hemodinamski stabilni, ali koji imaju izražene, neprihvatljive simptome atrijalne fibrilacije. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Klasa IIa:

1. Farmakološka ili električna kardioverzija, kako bi se ubrzalo uspostavljanje sinusnog ritma, kod bolesnika sa prvom otkrivenom epizodom atrijalne fibrilacije. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**) (Preporuke za primenu lekova date su u tabelama 6–8)
2. Električna kardioverzija, kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom, kada je skorajni povratak atrijalne fibrilacije malo verovatan. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

3. Ponovljena kardioverzija, praćena profilaktičkom antiaritmijom, kod bolesnika kod kojih se atrijalna fibrilacija povratila posle uspešne kardioverzije bez antiaritmijске terapije. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Klasa IIb:

1. Farmakološka sredstva za kardioverziju u sinusni ritam, kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**) (Preporuke za primenu lekova date su u tabelama 6–8)
2. Vanbolnićka primena farmakoloških sredstava za kardioverziju prve otkrivene paroksizmalne ili perzistentne atrijalne fibrilacije, kod bolesnika bez strukturnog srćanog oboljenja ili kada je ranije utvrđena bezbednost dotićnog leka. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**) (Vidi tabelu 8)

Klasa III:

1. Elektrićna kardioverzija, kod bolesnika koji pokazuju spontano smenjivanje atrijalne fibrilacije i sinusnog ritma, tokom kraćeg vremenskog perioda. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
2. Dodatna kardioverzija, kod bolesnika sa kratkim periodom sinusnog ritma, koji su se vratili u atrijalnu fibrilaciju, uprkos višestrukim kardioverzijama i profilaktičkom antiaritmijom lećenju. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Održavanje sinusnog ritma

Farmakološka terapija za prevenciju rekurentne atrijalne fibrilacije

Ciljevi lećenja. Održavanje sinusnog ritma je znaćajno kod bolesnika sa paroksizmalnom AF (kod kojih se epizode aritmije prekidaju spontano), kao i kod bolesnika sa perzistentnom AF (kod kojih je za uspostavljanje sinusnog ritma neophodna elektrićna ili farmakološka kardioverzija). Bez obzira na ispoljavanje u paroksizmalnom ili u perzistentnom obliku, atrijalna fibrilacija je hronićna bolest sa epizodama koje se, pre ili kasnije, ponavljaju kod većine bolesnika (slike 13. i 14)^[303,304,388], tako da je radi održavanja sinusnog ritma profilaktićka primena antiaritmika najćešće neophodna.

Cilj terapije održavanjem sinusnog ritma jeste ublažavanje simptoma, a, u određenim situacijama, i prevencija tahikardiomiopatije izazvane atrijalnom fibrilacijom. Još uvek nije poznato da li održavanje sinusnog ritma sprećava tromboembolizam, srćanu insuficijenciju ili smrt^[178, 305]. Klinićki ĉinioci koji pogoduju ponavljanju AF (odmaklo životno doba, srćano popuštanje, hipertenzija, uvećanje leve pretkomore i disfunkcija leve komore) istovremeno spadaju i u faktore rizika za tromboembolizam, tako da rizik od moždanog udara ne mora biti umanjen uspostavljanjem sinusnog ritma. Farmakološko održavanje sinusnog ritma mođe smanjiti morbiditet bolesnika sa srćanom insuficijencijom^[227,306], mada, u jednoj opservacionoj studiji, ponavljana kardioverzija perzistentne AF nije sprećila pojavu komplikacija^[307].

Farmakološka terapija za održavanje sinusnog ritma indikovana je kod bolesnika s izraćenim simptomima paroksizmalne AF ili ponavljanje AF posle kardioverzije, ukoliko oni mogu da tolerišu antiaritmike.

U ovom dokumentu se koristi Vaughan-Williamsova klasifikacija antiaritmika^[308], modifikovana tako da obuhvata i lekove koji su se kasnije pojavili (tabela 9).

Ciljevi studija o antiaritmijama. Tokom poslednjih decenija ispitivani su različiti antiaritmici za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa AF. Broj i kvalitet studija o svakom pojedinaćnom leku su ogranićeni (samo nekoliko studija ispunjava osnovne standarde dobre klinićeke prakse), a krajnji ciljevi ovih studija se razlikuju. U studijama o paroksizmalnoj AF ispituje se broj bolesnika bez novih epizoda AF do kraja perioda praćenja, vreme od početka studije do prvog ponavljanja AF, broj ponavljanih epizoda aritmije tokom izabranog vremenskog intervala (podatak koji ukazuje na stepen opterećenosti bolesnika aritmijom) ili kombinacija ovih parametara. Bolesnikova procena opterećenosti aritmijom i kvaliteta života nije dosledno kvantifikovana u studijama o farmakološkoj terapiji za održavanje sinusnog ritma.

U studijama o perzistentnoj AF, broj bolesnika u sinusnom ritmu na kraju perioda praćenja korisniji je krajnji cilj istraživanja, u odnosu na studije o paroksizmalnoj AF. U većini studija o perzistentnoj AF korišćena je elektrokardioverzija za uspostavljanje sinusnog ritma, a profilaktićka primena antiaritmika zapoćeta je pre ili posle elektrokardioverzije. Transtelefonim monitoringom ustanovljeno je da se AF najćešće ponavlja u prvih nekoliko nedelja od kardioverzije^[309,310] i moguće je da nema znatne razlike u srednjem vremenu do pojave nove epizode AF kada se primenjuju antiaritmici, u odnosu na placebo. Rekurentna AF ima tendenciju da perzistira tako da interval između ponavljanih epizoda AF, kao i broj ponavljanih epizoda AF u izabranom vremenskom periodu (mera opterećenja aritmijom), nisu pogodni krajnji ciljevi studije ukoliko se ne primenjuju ponavljane kardioverzije tokom perioda praćenja.

Na osnovu opisanih razlika, oćigledno je da se odgovarajući krajnji ciljevi studija za procenu efikasnosti lećenja bolesnika sa paroksizmalnom i sa perzistentnom AF veoma razlikuju, što ometa procenu efikasnosti lećenja usmerenog na održavanje sinusnog ritma u studijama koje istovremeno obuhvataju obe grupe bolesnika. Studije sa mešovitim kohortama bolesnika nisu znaćajno doprinele izradi ovih preporuka.

Ponavljanje AF ne znaći uvek da lećenje nije bilo uspešno. U nekoliko studija^[311,312], bolesnici sa rekurentnom AF često su birali da nastave sa primenom antiaritmijom lekova, mođe zbog toga što su ponavljane epizode AF bile reće, kraće ili praćene blaćim simptomima. Smanjenje opterećenja aritmijom mođe da znaći uspešno lećenje za neke bolesnike, dok drugi ne tolerišu ponavljanje aritmije uopšte. Procena koja se zasniva na trajanju perioda do ponavljanja aritmije kod bolesnika sa paroksizmalnom AF ili na broju bolesnika u sinusnom ritmu

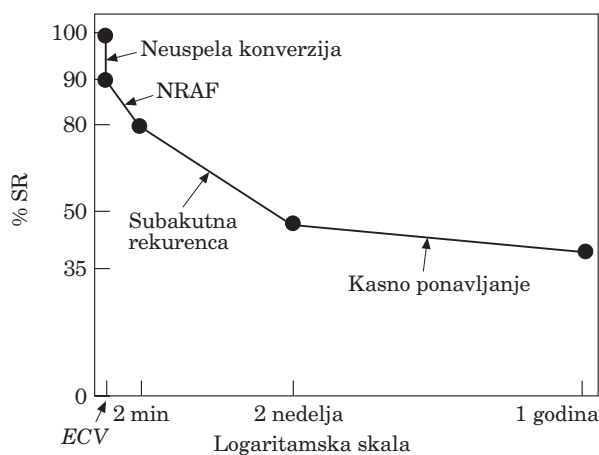
posle kardioverzije perzistentne AF može da zanemari moguće korisne terapijske pristupe. Dužina perioda praćenja se znatno razlikuje od studije do studije, a najčešće nije dovoljna za razumnu procenu kvaliteta višegodišnjeg lečenja ovog, obično doživotnog, poremećaja srčanog ritma.

Raspoložive studije su daleko od jedinstvenog pristupa atrijalnoj fibrilaciji. Osnovno srčano oboljenje ili nesrčane bolesti prisutni su u preko 80 odsto bolesnika sa perzistentnom AF, što u većini studija nije dovoljno detaljno opisano. Osim toga, nije uvek jasno kada je bolesnik imao prvu epizodu AF, da li se radi o skorašnjoj ili perzistentnoj aritmiji, koja je učestalost ranijih epizoda AF, kao i prethodnih elektroverzija. Efikasnost lečenja atrijalnog flatera i atrijalne fibrilacije često nisu odvojeno prikazane. Kontrolisane studije o antiaritmici obično uključuju vrlo mali broj visokorizičnih bolesnika sa mogućom srčanu insuficijencijom izazvanom lekom, proaritmijom ili poremećajima provođenja, što treba imati u vidu prilikom primene ovih preporuka u praksi.

Predskazatelji rekurentne atrijalne fibrilacije posle uspostavljanja sinusnog ritma. Kod većine bolesnika AF se pre ili kasnije ponavlja, osim kada se radi o postoperativnoj aritmiji. Faktori rizika za često ponavljanje paroksizmalne AF (više od jedne epizode mesečno) jesu ženski pol i osnovno srčano oboljenje^[313]. U jednoj studiji o perzistentnoj AF, tokom četiri godine od elektroverzije (bez dalje profilaktičke primene antiaritmika), u sinusnom ritmu je ostalo manje od 10 odsto bolesnika uključenih u studiju^[304]. Predskazatelji ponovnog javljanja aritmije u ovoj studiji bili su: arterijska hipertenzija, više od 55 godina života i trajanje aritmije preko tri meseca pre uspostavljanja sinusnog ritma. Ponavljane kardioverzije i profilaktička primena antiaritmika u istoj studiji popravile su rezultat na svega 30 odsto bolesnika u sinusnom ritmu na kraju studije^[304]. U grupi bolesnika podvrgnutih ponavljanim kardioverzijama, predskazatelji ponavljanja AF bili su: životno doba preko 70 godina, trajanje AF preko tri meseca pre konverzije i srčana insuficijencija^[304]. Ostali faktori rizika za rekurentnu AF obuhvataju uvećanje leve pretkomore i reumatsku bolest srca; neki od navedenih parametara su i međusobno povezani (na primer, trajanje AF i veličina leve pretkomore).

Načelni pristup antiaritmijskoj terapiji

Pre primene bilo kog antiaritmika treba ispitati sve reverzibilne kardiovaskularne i druge činioce koji mogu precipitirati AF. To se uglavnom odnosi na koronarnu bolest srca, oboljenje srčanih ventila, arterijsku hipertenziju i srčanu insuficijenciju. Osobe kod kojih se AF javlja kada piju alkohol treba da se podvrgnu apstinenciji. Profilaktička primena antiaritmika obično nije indikovana posle prve epizode AF. Antiaritmici se ne moraju primeniti ni kod bolesnika sa retkim epizodama paroksizmalne AF, ukoliko ih bolesnici dobro podnose. Slično tome, kod bolesnika koji već koriste neki antiaritmik, pojava retkih epizoda AF nije indikacija za primenu leka. Kada se AF javlja samo tokom fizičkog napora, može biti efikasna



Slika 14 Hipotetička ilustracija neuspeha kardioverzije. Prikazana su tri tipa ponavljanja posle električne kardioverzije perzistentne AF. Različita je efikasnost lekova u povećanju uspeha elektrokonverzije i u supresiji ponavljanja AF. ECV: eksterna kardioverzija, NRAF: neposredna rekurencija AF posle kardioverzije, SR: sinusni ritam.^[388]

primena beta blokatora, mada su bolesnici kod kojih se tako jasno može izdvojiti jedan precipitirajući činilac u pojavi AF relativno retki i većina bolesnika neće održati sinusni ritam bez primene nekog antiaritmika. Izbor odgovarajućeg leka zasniva se, pre svega, na bezbednosti datog antiaritmika, zatim na eventualnom prisustvu nekog osnovnog srčanog oboljenja, kao i na broju prethodnih epizoda AF i načinu na koji su se ispoljavale^[314].

Kod bolesnika sa lone AF može se prvo primeniti beta blokator, mada su se flekainid, propafenon i sotalol pokazali veoma efikasnim, a amjodaron i flekainid se preporučuju kao alternativna terapija. Kinidin, prokainamid i dizopiramid ne treba primenjivati, osim u situacijama kada amjodaron nema efekta ili je kontraindikovano. Naravno, kod bolesnika sa AF izazvanom povišenim vagalnim tonusom, antiholinergički efekat dugodelujućeg dizopiramida je relativno prihvatljiv izbor, dok su flekainid i amjodaron terapija sekundarnog, odnosno tercijernog izbora. Propafenon se ne preporučuje kod ovih bolesnika zbog svog, doduše blagog, intrinzičkog beta blokatorskog dejstva koje ipak može pogoršati vagotoničnu paroksizmalnu AF. Kod bolesnika sa hiperadrenergičkom AF, beta blokatori su prvi terapijski izbor, a zatim slede sotalol i amjodaron. Kod bolesnika sa hiperadrenergičkom lone AF, amjodaron svakako ne treba primenjivati u prvim fazama lečenja (slika 11).

Kada monoterapija nije uspešna, mogu se primenjivati kombinacije antiaritmika, kao, na primer, beta blokator, sotalol ili amjodaron uz neki od lekova IC grupe. Lek koji je početno bio bezbedan može da ispolji proaritmijско dejstvo, ukoliko bolesnik u međuvremenu oboli od koronarne bolesti srca ili razvije srčanu insuficijenciju, kao i kada se u terapiju uvede još neki lek, tako da primenjena kombinacija lekova postane aritmogena. Zbog toga bolesnike treba upozoriti na moguće značenje simptoma,

kao što su sinkopa, angina pectoris ili dispnoja, kao i na rizik pri istovremenoj upotrebi nekardioloških lekova koji mogu da produže QT interval. Koristan izvor ovih informacija je Internet sajt <http://www.torsades.org>. Monitoring farmakološke terapije zavisi od konkretnog antiaritmika, ali i od bolesnika. Ne postoje podaci o gornjoj prihvatljivoj granici za proširenje QRS kompleksa i produženje QT intervala dobijeni prospektivnim studijama; preporuke iznete u daljem tekstu rezultat su konsenzusa ove radne grupe. Tokom primene antiaritmika iz grupe IC, proširenje QRS kompleksa ne bi trebalo da premaši 150 odsto vrednosti zabeležene pre početka lečenja. Test opterećenjem može da posluži za otkrivanje proširenja QRS kompleksa, koje se ispoljava samo pri bržem radu srca (tzv. frekventno-zavisno usporenje provođenja). Za lekove IA i III grupe, sa mogućim izuzimanjem amjodaron, vrednost korigovanog QT intervala u sinusnom ritmu treba da bude ispod 520 ms. Za vreme lečenja treba periodično proveravati vrednosti serumskog kalijuma i magnezijuma, kao i bubrežnu funkciju (insuficijencija bubrega može da izazove nakupljanje leka u organizmu, a time i proaritmiju). Kod pojedinih bolesnika treba povremeno neinvazivnim metodama kontrolisati funkciju leve komore, naročito kada se, tokom lečenja AF, klinički ispolji srčana insuficijencija.

Farmakološki agensi za održavanje sinusnog ritma

Do sada je objavljeno 14 kontrolisanih studija o primeni antiaritmika kod bolesnika sa paroksizmalnom AF i 22 studije o farmakoterapiji u održavanju sinusnog ritma kod bolesnika sa perzistentnom AF. Količina poredbenih podataka nije dovoljna za supklasifikaciju prema leku ili po etiologiji, tako da su antiaritmici pojedinačno prikazani po abecednom redu, sa dozama za održavanje sinusnog ritma datim u tabeli 10.

Amjodaron. Prema raspoloživim podacima, amjodaron je efikasan lek za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa AF, ali je njegova primena praćena relativno velikom incidencom neželjenih efekata u odnosu na placebo^[315]. Amjodaron se obično koristi kao drugi terapijski izbor, kada se prethodno primenjen antiaritmik ne pokaže uspešnim, ili kao krajnje rešenje pošto su svi pogodni antiaritmici već isprobani. Od 403 bolesnika u CTAF studiji^[316], većina je imala prvu paroksizmalnu (46%) ili perzistentnu AF (54%, kraće od šest meseci). AF je svrstavana u perzistentnu ukoliko je više od polovine ranijih epizoda aritmije zahtevalo farmakološku ili električnu intervenciju. Ova definicija podrazumeva da su mnogi od bolesnika svrstanih u grupu sa perzistentnom AF verovatno ranije imali i paroksizmalni oblik aritmije. Tokom prvih mesec dana lečenja amjodaron je bio uspešan u prevenciji novih epizoda AF kod 69 odsto bolesnika, znatno uspešniji od propafenona ili sotalola (koji su bili efikasni kod 39 odsto u grupama od po 101 bolesnika). Međutim, od bolesnika koji su primali propafenon ili sotalol, 11 odsto je prekinulo lečenje zbog pojave neželjenih efekata posle prosečno 468 dana, dok je u grupi

Tabela 9 Vaughan-Williamsova klasifikacija dejstva antiaritmjskih lekova

| | |
|---------|--|
| Tip IA | Dizopiramid Prokainamid Kinidin |
| Tip IB | Lidokain Meksiletin |
| Tip IC | Flekainid Morcizin Propafenon |
| Tip II | Beta blokatori (npr. propranolol) |
| Tip III | Amjodaron Bretilijum Dofetilid Ibutilid Sotalol |
| Tip IV | Antagonisti kalcijumskih kanala (npr. verapamil i diltiazem) |

Modifikovano, uz dozvolu, iz Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic action as reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129–47, 1984, © Sage Publications Inc.^[308], tako da obuhvata i jedinjenja koja su se pojavila posle objavljivanja originalne klasifikacije.

lečenih amjodaronom 18 odsto bolesnika prekinulo terapiju zbog neželjenih efekata. Placebo kontrolisana studija sa amjodaronom i sotalolom, koja je obuhvatila uglavnom bolesnike sa paroksizmalnom AF^[317], dala je rezultate slične CTAF studiji. Druge nekontrolisane, opservacione studije o bolesnicima sa paroksizmalnom AF refrakternom na jedan ili više lekova I grupe govore u prilog antiaritmjskoj efikasnosti amjodaron^[318–320].

Pri izboru farmakološkog agensa treba voditi računa o tome koliko je bolesnik opterećen aritmijom, o vrsti osnovnog srčanog oboljenja, zatim o težini simptoma i o riziku od neželjenih efekata tokom primene antiaritmika, kao i o preferencijama samog bolesnika. Imajući u vidu oskudne podatke iz randomiziranih studija, kao i brojne moguće neželjene efekte amjodaron, ovaj lek bi trebalo oprezno koristiti kao prvi terapijski izbor u lečenju paroksizmalne AF. Izuzetak čine bolesnici sa srčanom insuficijencijom, kod kojih amjodaron ima određene prednosti nad ostalim lekovima, u odnosu na relativne rizike i koristi tokom lečenja.

Prospektivni komparativni podaci o korišćenju amjodaron za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa perzistentnom AF takođe su oskudni, ali je u većini nekontrolisanih studija dobijen veoma povoljan ishod kada je amjodaron korišćen kao krajnji lek, pošto su prethodno isprobani drugi antiaritmici. Amjodaron je naročito koristan kod bolesnika sa AF i srčanom insuficijencijom, ali je njegova primena ograničena mogućim ozbiljnim vanskardnim neželjenim efektima. Korišćenje malih doza amjodaron (200 mg dnevno ili i manje) može da bude efikasno u lečenju AF, uz manje neželjenih efekata leka^[218,316,322].

Do sada je objavljeno svega nekoliko randomiziranih studija o primeni amjodaron posle kardioverzije kod bolesnika sa perzistentnom AF. U jednoj studiji amjo-

daron je ispitivan kao lek prvog izbora posle kardioverzije^[322] i to tako što su bolesnici posle elektrokardioverzije, a pre randomizacije, grupisani prema životnom dobu, trajanju AF, prema tome da li je prisutno oboljenje mitralne valvule i da li je prethodno rađena neka kardiohirurška operacija. Posle šest meseci lečenja, amjodaron je bio efikasniji od kinidina; 83 odsto bolesnika lečenih amjodaronom i dalje je bilo u sinusnom ritmu, dok je u grupi lečenih kinidinom bez aritmije bilo svega 43 odsto bolesnika. Za šest meseci lečenja amjodaronom zabeleženo je manje neželjenih efekata nego tokom primene kinidina, u istom vremenskom periodu (treba imati u vidu da se neželjeni efekti amjodarona obično javljaju posle mnogo duže primene ovog leka). U jednoj studiji sa 32 bolesnika randomizirana na amjodaron ili kinidin^[218], u kojoj su amjodaronom lečeni i oni bolesnici sa perzistentnom AF dužom od tri nedelje, kod kojih je prethodno pokušana farmakološka konverzija kinidinom bez uspeha (elektrokardioverzija nije korišćena), pokazalo se da bolesnici bolje podnose amjodaron, a u grupi koja je početno lečena kinidinom amjodaron je bio znatno efikasniji u konverziji AF i dugoročnom održavanju sinusnog ritma. Posle devet meseci, 18 (67%) od 27 bolesnika lečenih amjodaronom i dalje su bili u sinusnom ritmu, dok su u grupi lečenih kinidinom u sinusnom ritmu bila dva (12%) od 17 bolesnika.

Jedna od nekontrolisanih studija^[223,318,319,323–326] uključila je 89 bolesnika sa perzistentnom AF, kod kojih prethodna terapija nije bila uspešna; 53 odsto ovih bolesnika je bilo u sinusnom ritmu i posle tri godine lečenja amjodaronom^[323]. U drugoj studiji^[318] sa 110 bolesnika, kod kojih su u lečenju refrakterne AF ili atrijalnog flatera bez uspeha primenjena bar dva antiaritmika iz I grupe (57 bolesnika je imalo paroksizmalnu AF), lečenje amjodaronom u dozi od 268 ± 100 mg dnevno, tokom narednih pet godina, nije moglo da spreči ponavljanje aritmije kod devet odsto bolesnika sa perzistentnom AF i kod 40 odsto bolesnika sa paroksizmalnom AF. I nekoliko drugih nekontrolisanih studija podržava upotrebu amjodarona kao krajnjeg antiaritmika u lečenju AF^[319,324–326]. U jednoj od ovih studija se pokazalo da je amjodaron u dozi od 200 mg dnevno efikasan kod bolesnika kod kojih pre toga nije uspela elektrokardioverzija; 53 odsto ovih bolesnika naknadno je podvrgnuto kardioverziji i sinusni ritam se održavao narednih 12 meseci^[223].

Beta blokatori. Jedna randomizirana studija pokazala je da je atenolol u dozi od 50 mg dnevno jednako efikasan kao sotalol od 80 mg dva puta dnevno i efikasniji nego placebo u suprimiranju elektrokardiografski potvrđenih epizoda AF (aritmija je kraće trajala, a prateći simptomi su bili manje izraženi)^[327]. U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa postoperativnom AF, primenjena doza sotalola je bila niža od uobičajene za supresiju rekurentne AF, a bolesnici su oba leka dobro podnosili. Prednost beta blokatora ogleda se u dobroj kontroli komorske frekvencije, kada tokom lečenja dođe do ponavljanja AF koja je tada praćena blažim simptomima ili protiče asimpto-

matski; ipak, u izvesnim situacijama nije poželjno da bolesnik ne bude svestan rekurentne aritmije. Beta blokatori su efikasni kod postoperativnih stanja bolesnika, ali mogu da pogoršaju vagotoničnu AF. Jedna placebo kontrolisana studija^[328] sa 394 bolesnika pokazala je da metoprolol može da bude umereno efikasan u prevenciji rekurentne AF posle elektroškoka (smanjenje na 49%, odnosno 60% bolesnika sa rekurentnom AF).

Digoksin. Dostupni podaci ne potvrđuju značaj digitalisa u supresiji rekurentne AF kod većine bolesnika. Tokom stimulacije simpatikusa, digitalis ne blokira atrioventrikularno provođenje, tako da nije pogodan za regulisanje komorske frekvencije, a njegova primena kod bolesnika sa rekurentnom AF obično ne dovodi do ublažavanja simptoma tokom aritmije^[22].

Dizopiramid. Nekoliko manjih randomiziranih studija potvrdilo je da je dizopiramid efikasan u prevenciji rekurentne AF posle elektrokardioverzije. U jednoj studiji poređena je efikasnost propafenona u odnosu na dizopiramid i pokazalo se da nema znatnih razlika između ova dva leka, ali su bolesnici bolje podnosili propafenon^[329]. Odlične rezultate je dalo lečenje dizopiramidom duže od tri meseca posle kardioverzije, u jednoj nekontrolisanoj studiji (98 od 106 bolesnika za to vreme nije imalo nove epizode AF, a 67% bolesnika je ostalo u sinusnom ritmu i posle prosečno 6,7 godina dugog praćenja). Mada je kod većine bolesnika u ovoj studiji AF prethodno trajala preko 12 meseci, svega nekoliko bolesnika je imalo i osnovno srčano oboljenje, izuzimajući ranije lečenu tireotoksikozu. Zbog toga nije sigurno da je dizopiramid bio ključni činilac u supresiji AF^[330]. Dizopiramid ima negativno inotropno dejstvo koje može dovesti do pojave srčane insuficijencije, kao i negativno dromotropno dejstvo koje može da precipitira AV blok^[329–333].

Dofetilid. Nekoliko velikih, »dvostruko slepih«, randomiziranih studija potvrdilo je efikasnost dofetilida u prevenciji AF ili atrijalnog flatera^[261,334]. Da bi se smanjio rizik od proaritmije, dofetilid treba u početku primeniti u bolničkim uslovima, a dozu leka treba prilagoditi bubrežnoj funkciji i trajanju QT intervala. Na taj način, bolesnici su bezbedniji ukoliko se ispolji rano proaritmjsko dejstvo dofetilida. Kombinovani rezultati SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide) i EMERALD studija, koje su ukupno obuhvatile 966 bolesnika, pokazuju da je dofetilid uspešan u uspostavljanju sinusnog ritma, srazmerno primenjenoj dozi leka: 6%, 10% i 30% bolesnika je tokom 72 časa od početka lečenja bilo u sinusnom ritmu uz dva puta 125, 250 odnosno 500µg dofetilida dnevno. Većina konverzija (87%) zabeležena je tokom prvih 30 časova lečenja, a incidenca torsade de pointes bila je 0,8%. Četiri od pet ovih proaritmjskih manifestacija zabeležene su u prva tri dana primene dofetilida. U SAFIRE-D studiji, posle šest meseci primene dofetilida u dnevnom dozama od 125, 250 i 500 µg, u sinusnom ritmu i dalje je bilo 40%, 52%,

Tabela 10 Uobičajene doze lekova za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

| Lek* | Dnevna doza** | Mogući neželjeni efekti |
|-------------|---------------|--|
| Amjodaron† | 100–400 mg | Fotosenzitivnost, pulmonalna toksičnost, polineuropatija, nadražaj GI trakta, bradikardija, torsade de pontes (retko), hepatotoksičnost, tireoidna disfunkcija |
| Dizopiramid | 400–750 mg | Torsade de pointes, srčana insuficijencija, glaukom, retencija urina, sušenje usta |
| Dofetilid‡ | 500–1000 mg | Torsade de pointes |
| Flekainid | 200–300 mg | Komorska tahikardija, kongestivna srčana insuficijencija, olakšano AV nodalno provođenje (konverzija u atrijalni flater) |
| Prokainamid | 1000–4000 mg | Torsade de pointes, lupus-like sindrom, GI simptomi |
| Propafenon | 450–900 mg | Komorska tahikardija, kongestivna srčana insuficijencija, olakšano AV nodalno provođenje (konverzija u atrijalni flater) |
| Kinidin | 600–1500 mg | Torsade de pointes, nadražaj GI trakta, olakšano AV nodalno provođenje |
| Sotalol‡ | 240–320 mg | Torsade de pointes, kongestivna srčana insuficijencija, bradikardija, pogoršanje hronične opstruktivne ili bronhospastične bolesti pluća |

GI: gastrointestinalni, AV: atrioventrikularni.

*Lekovi su navedeni po abecednom redu.

**Lekovi i doze navedene u ovoj tabeli određene su dogovorom, na osnovu objavljenih studija.

†Doza od 600 mg dnevno daje se obično mesec dana ili 1000 mg dnevno tokom nedelju dana.

‡Doza treba da bude prilagođena bubrežnoj funkciji i dužini QT intervala, utvrđenoj tokom bolničkog lečenja.

odnosno 66% bolesnika dok je u placebo grupi svega 21 odsto bolesnika zadržalo sinusni ritam^[261]. I u EMERALD studiji se pokazalo da supresija rekurentne AF zavisi od doze dofetilida: 51%, 57% i 71% bolesnika bilo je u sinusnom ritmu uz 125, 250, odnosno 500 µg dofetilida dnevno, dok je u placebo grupi bilo 25% takvih bolesnika, odnosno 60% u grupi bolesnika lečenih sotalolom^[334].

Flekainid. U dvema placebo kontrolisanim studijama^[311,335] ustanovljeno je da flekainid efikasno produžava vreme do pojave nove epizode AF i da skraćuje ukupno trajanje AF tokom praćenja; i druge randomizirane studije^[336,337] potvrdile su da se flekainid po efikasnosti može meriti sa kinidinom i da je primena ovog leka praćena manjim brojem neželjenih efekata u odnosu na kinidin. Efikasnost flekainida je potvrđena i u nekim nekontrolisanim studijama^[312,338].

Van Gelder i sar.^[339] pokazali su da je vreme do pojave nove epizode AF značajno duže tokom lečenja flekainidom nego u placebo grupi. Za vreme lečenja nisu zabeležene ozbiljne komorske proaritmije niti nagla smrt, a prosečna primenjena doza flekainida je bila 199 mg dnevno. Neželjeni efekti su zabeleženi kod pet bolesnika (9%), uglavnom zbog negativnog dromotropnog dejstva leka, sa ili bez sinkope. U poređenju sa duغو delujućim kinidinom (1100 mg dnevno), flekainid (200 mg dnevno) je bio bolji u prevenciji rekurentne AF posle kardioverzije i to uz manje neželjenih efekata od kinidina. Ipak, jedan bolesnik je iznenada umro mesec dana posle uključenja u studiju, verovatno zbog proaritmije^[339].

Moricizin. Do sada nema mnogo podataka o efikasnosti moricizina u lečenju AF^[340] i potrebna su dalja ispitivanja.

Prokainamid. Nema odgovarajuće studije o značaju prokainamida u lečenju AF. Poznato je da dugoročna primena prokainamida često može da izazove stvaranje antinuklearnih antitela, a, u nekim slučajevima, i artralgijske ili agranulocitoze.

Propafenon. UK PSVT (paroksizmalna supraventrikularna tahikardija) je velika, randomizirana, placebo kontrolisana studija o propafenonu, koja je koristila transtelefonski monitoring za otkrivanje rekurentne AF^[341]. Primarni cilj studije bio je merenje vremena do pojave nove epizode AF ili drugog neželjenog događaja. Prema ovoj studiji, doza propafenona od 300 mg dva puta dnevno bila je efikasna, a još bolji rezultati su postignuti primenom 300 mg propafenona tri puta dnevno, ali uz češću pojavu neželjenih efekata. U jednoj maloj, placebo kontrolisanoj studiji^[342], u grupu lečenih propafenonom uključivani su samo bolesnici koji su dobro podnosili početnu prosečnu dozu propafenona od 688 mg dnevno. U poređenju sa placebo, propafenon je smanjio procenat dana u AF sa 51% na 27%. Propafenon je bio efikasniji i od kinidina, u jednom randomiziranom poređenju^[343]. U otvorenoj randomiziranoj studiji, koja je obuhvatila 100 bolesnika sa paroksizmalnom ili perzistentnom AF (u približno jednakom broju), propafenon i sotalol su bili jednako efikasni u održavanju sinusnog ritma (30%, odnosno 37% bolesnika je bilo u sinusnom ritmu posle 12 meseci)^[344]. Oblik AF (paroksizmalna ili perzistentna), veličina leve pretkomore i prethodno neuspelo lečenje nisu se u ovoj studiji pokazali kao mogući predskazatelji uspeha terapije, mada ni statistička snaga ovog istraživanja nije bila velika. Druge nekontrolisane studije, koje su najčešće obuhvatale bolesnike kod kojih drugi antiaritmici nisu imali uspeha, takođe potvrđuju efikasnost propafenona^[345–349].

Propafenon, kao i ostale lekove IC grupe, ne treba primenjivati kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca ili disfunkcijom leve komore. Da bi se izbegli neželjeni efekti, u vidu ishemije ili srčane insuficijencije, treba često kontrolisati bolesnike sa ovom terapijom.

U jednoj randomiziranoj studiji utvrđeno je da su propafenon i dizopiramid jednako efikasni u prevenciji AF posle kardioverzije, ali i da bolesnici bolje podnose propafenon. Kao što je već pomenuto, u studiji koju su sprovedli Reimond i sar.^[344], propafenon je bio jednako

efikasan kao sotalol. Efekat propafenona u CTAF studiji takođe je već opisan^[316]. Nekoliko opservacionih studija, koje su obuhvatile mešovite kohorte bolesnika sa paroksizmalnom i sa perzistentnom AF, pokazalo je efikasnost propafenona u održavanju sinusnog ritma i u smanjenju subjektivnih tegoba u vezi sa poremećajem srčanog ritma^[348].

Kinidin. Kinidin nije opsežno ispitivan kod bolesnika sa paroksizmalnom AF, a izgleda da je približno efikasan kao lekovi IC grupe^[336,337,350]. U jednoj studiji^[343] se pokazalo da kinidin nije tako uspešan kao propafenon (22% bolesnika koji su dobijali kinidin više nije imalo AF, dok je u grupi lečenih propafenonom bilo 50% takvih bolesnika). Neželjeni efekti kinidina su izraženiji nego kada se primenjuju drugi antiaritmici, a naročitu pažnju zahteva proaritmijско dejstvo ovog leka. Metaanaliza podataka o bolesnicima lečenim kinidinom radi održavanja sinusnog ritma posle kardioverzije AF pokazala je povećanje mortaliteta u odnosu na placebo, s tim što je ovaj zaključak izveden na osnovu ukupno 12 smrtnih ishoda, zabeleženih među bolesnicima koji su dobijali kinidin^[351].

Metaanaliza šest studija pokazala je da je efikasnije dati kinidin nego ostaviti bolesnika bez terapije (50% bolesnika sa kinidinom, odnosno 25% bolesnika bez terapije, tokom godinu dana praćenja, ostalo je u sinusnom ritmu). Međutim, ukupni mortalitet je bio znatno veći u grupi bolesnika lečenih kinidinom (12 od 143 bolesnika ili 2,9%) nego kod ostalih bolesnika (3 od 387 bolesnika ili 0,8%). Analizom registra^[352] ustanovljeno je da je tokom lečenja kinidinom, od 570 bolesnika mlađih od 65 godina, šestoro iznenada umrlo ubrzo po uspostavljanju sinusnog ritma. I do 30% bolesnika koji dobijaju kinidin iskusi neki od neželjenih efekata ovog leka, najčešće dijareju. Neki istraživači^[353] su ustanovili da sotalol i kinidin pokazuju jednaku efikasnost u održavanju sinusnog ritma posle električne kardioverzije AF. Sotalol, ali ne i kinidin, znatno smanjuje i srčanu frekvenciju kod bolesnika sa rekurentnom AF, ublažavajući tako simptome kod ovih bolesnika^[278,333,351,353–361].

Sotalol. Sotalol nije efikasan u konverziji AF u sinusni ritam, ali se može koristiti u prevenciji novih epizoda aritmije. Do sada su objavljene dve placebo kontrolisane studije^[362,363] koje su obuhvatile bolesnike u sinusnom ritmu, ali sa bar jednom dokazanom AF od ranije. Bolesnici sa povećanim rizikom od proaritmija, srčane insuficijencije ili od poremećaja AV provođenja nisu uključeni u ove dve studije, a nema podataka o tome da li su neki od bolesnika ranije bili podvrgavani električnim kardioverzijama AF. Prema rezultatima ovih studija sa pažljivo odabranom populacijom ispitivanih bolesnika, sotalol je bezbedan i efikasan lek u dozama od 80 mg do 160 mg dva puta dnevno^[316,344,362].

U jednoj drugoj studiji^[344], sotalol i propafenon su pokazali jednaku efikasnost u održavanju sinusnog ritma. U CTAF studiji sotalol i propafenon pojedinačno nisu bili tako efikasni kao amjodaron, u pogledu broja bolesnika

kojih se nije mogla dokazati rekurentna AF tokom lečenja. Razlike među ovim lekovima bile su manje izražene prema broju bolesnika koji su mogli da nastave lečenje bez ispoljavanja neželjenih efekata primenjenog leka. U jednoj nekontrolisanoj studiji sa višestepenim terapijskim pristupom, gde je lečenje počinjalo propafenonom, a, u slučaju neuspeha, nastavljano sotalolom, paroksizmalna AF se ponovila kod skoro 50% bolesnika. Međutim, u grupi sa perzistentnom AF konvertovanom u sinusni ritam, rekurentna AF je zabeležena kod svega 27% bolesnika, tokom šest meseci praćenja^[349].

U jednoj multicentričnoj studiji, sotalol je bio jednako efikasan kao sporodelujući kinidin sulfat^[353] u prevenciji rekurentne AF, s tim što su ga bolesnici bolje podnosili. U istoj studiji, sotalol je bio efikasniji od kinidina u supresiji simptoma kod bolesnika kod kojih se AF ponovila tokom perioda praćenja, verovatno zbog toga što sotalol smanjuje komorsku frekvenciju tokom AF. Nekoliko studija je potvrdilo da je, posle kardioverzije AF, sotalol jednako efikasan kao kombinacija kinidina i verapamila, s tim da su ozbiljne komorske aritmije, uključujući i torsade de pointes, bile učestalije tokom primene kinidina^[250,364].

Verapamil i diltiazem. Nema dokaza o antiaritmijскоj efikasnosti antagonista kalcijumskih kanala kod bolesnika sa paroksizmalnom AF, mada ovi lekovi smanjuju komorsku frekvenciju tokom aritmije, čime se ublažavaju i simptomi izazvani ubrzanim radom srca.

Započinjanje antiaritmijске terapije kod bolesnika s AF u vanbolničkim uslovima

Preporuke za započinjanje ili intermitentnu primenu antiaritmika u vanbolničkim uslovima nisu iste za paroksizmalnu i za perzistentnu AF, kao što se razlikuju i terapijski ciljevi kod ova dva oblika AF. Terapijski ciljevi su drugačiji i u odnosu na ciljeve navedene u tabeli 5. Kod bolesnika sa paroksizmalnom AF cilj je zaustaviti tekuću epizodu aritmije (pristup »pilula u džepu«), sprečiti ponavljanje AF, ili i jedno i drugo. Kod bolesnika sa perzistentnom AF, ciljevi vanbolničke primene antiaritmika su da se postigne farmakološka konverzija AF (tako da elektrokonzervija nije potrebna) ili da se poveća efikasnost planirane elektrokardioverzije medikamentnim snižavanjem praga defibrilacije, kao i da se spreči rano ponavljanje AF posle konverzije u sinusni ritam. Cilj terapije pre prijema u bolnicu može biti obezbeđivanje odgovarajuće koncentracije antiaritmika u plazmi u vreme kada je ponavljanje AF najverovatnije (a to je neposredno po elektrokardioverziji), jer je farmakokinetika većine antiaritmika takva da se maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže tek za nekoliko dana.

Nema dovoljno podataka iz prospektivnih istraživanja o tome koliko je bezbedno započeti antiaritmijšku terapiju van bolnice. Problem koji najviše zabrinjava je proaritmija (tabela 11), mada se ona retko ispoljava kod bolesnika bez srčane insuficijencije, sa normalnom funkcijom leve komore i normalnim bazalnim QT intervalom^[100,365] bez značajne bradikardije. Kod ovakvih bolesnika se, ukoliko ne postoji sumnja na moguću

disfunkciju sinusnog ili AV čvora, može započeti lečenje propafenonom ili flekainidom i bez prijema u bolnicu. Iznenađna smrt zbog idiopatske komorske fibrilacije u strukturno normalnom srcu može da nastane kod bolesnika sa Brugada sindromom (nasledno srčano oboljenje sa elevacijom ST segmenta u desnim prekordijalnim EKG odvodima, a često i sa blokom desne grane Hisovog snopa). Objavljeni su slučajevi u kojima je primena antiaritmika I grupe dovela do ispoljavanja ovog sindroma^[366,367]. Pre primene lekova iz ove grupe treba dati beta blokator ili neki od blokatora kalcijumskih kanala, kako bi se sprečilo brzo AV provođenje ili provođenje 1:1, ukoliko se AF organizuje u atrijalni flater^[368-372]. Zaustavljanje paroksizmalne AF flekainidom ili propafenonom može biti praćeno bradikardijom, usled disfunkcije sinusnog ili AV čvora; zbog toga prvu konverziju AF ovim lekovima uvek treba pokušati u bolničkim uslovima pre nego bude procenjeno da se kod bolesnik može uraditi ambulantna konverzija eventualnih narednih epizoda AF, po principu »pilula u džepu« lečenja. Vanbolničku konverziju AF lekovima treba izbegavati kod bolesnika sa simptomatskim oboljenjem sinusnog čvora, poremećajima AV provođenja ili blokom grane Hisovog snopa. U tabeli 12. navedeni su i drugi činioici udruženi sa proaritmijom toksičnošću antiaritmika iz IC grupe.

Lečenje sotalolom može se započeti u vanbolničkim uslovima kod bolesnika koji nemaju znatno srčano oboljenje, ukoliko bazalni nekorigovani QT interval ne prelazi 450 ms uz normalnu vrednost serumskih elektrolita i ukoliko nije prisutan neki od faktora rizika za proaritmije usled primene antiaritmika III grupe (tabela 12). Sotalol je najbezbednije primeniti kada je bolesnik u sinusnom ritmu. Primena amjodaronu u vanbolničkim uslovima je obično bezbedna, čak i kod bolesnika sa perzistentnom AF^[323], s tim što je u situacijama u kojima je potrebno što brže uspostavljanje sinusnog ritma (npr. kod bolesnika sa ispoljenom srčanom insuficijencijom) bolje primeniti veće doze amjodaronu u bolnici. Amjodaron se može primenjivati u dozi od 600 mg dnevno tokom četiri nedelje^[323] ili 1g dnevno nedelju dana^[223], a zatim slede niže doze održavanja potrebne koncentracije leka u plazmi. Kinidin, prokainamid i dizopiramid, ne treba u početku primenjivati vanbolnički; izuzetak mogu da budu bolesnici bez srčanog oboljenja i sa normalnim QT intervalom, kojima se može dati dizopiramid. Sadašnji standardi za lečenje dofetilidom ne dopuštaju da terapija otpočne ambulantnom primenom ovog leka. Na kraju, imajući u vidu iznete preporuke za primenu antiaritmika u vanbolničkim uslovima, treba naglasiti da se odluka ipak donosi za svakog bolesnika posebno, uz prethodnu detaljnu procenu svih činilaca koji mogu da utiču na bezbednost odabranog načina lečenja.

Kada je kod bolesnika sa AF započeta farmakološka antiaritmikna terapija, za dalje praćenje mogućih poremećaja provođenja koriste se transtelefonski monitoring ili druge vrste elektrokardiografske kontrole. U suštini, kod svakog bolesnika treba proveravati dužinu PR inter-

vala (flekainid, propafenon, sotalol, amjodaron), trajanje QRS kompleksa (flekainid, propafenon) i dužinu QT intervala (sotalol, amjodaron, dizopiramid). Po pravilu, antiaritmike početno treba primeniti u relativno malim dozama sa postepenim povećavanjem doze, ukoliko je potrebno, i uz obaveznu elektrokardiografsku kontrolu pre svake naredne promene doze leka. Oko šest nedelja pre uvođenja amjodaronu u terapiju treba smanjiti doze drugih lekova za kontrolu srčane frekvencije, a, ukoliko vremenom dođe do izrazitog usporenja srčanog rada, ove lekove treba isključiti iz terapije. Istovremena primena različitih lekova (tabela 10) zahteva pažljivo praćenje bolesnika; neophodno je da lekari, ali i bolesnici, imaju detaljan uvid u moguće neželjene interakcije lekova.

Rekurentna AF posle kardioverzije: implikacije za medikamentno lečenje

Već dugo se zna da je rekurentna AF najčešća tokom prvih mesec dana od električne kardioverzije, a skorašnja istraživanja, sa intraatrijalnom kardioverzijom^[373] i svakodnevnim kontrolama posle uspešne konverzije AF^[309], ustanovila su da postoji nekoliko obrazaca po kojima se aritmija ponavlja posle uspostavljanja sinusnog ritma (slika 14). U nekim slučajevima radi se o potpunom neuspehu spoljašnjeg sinhronog DC šoka koji ne uspostavlja nijedan izolovani sinusni ili ektopični atrijalni udar, verovatno zbog visokog praga za defibrilaciju u pretkomorama. Kod drugih bolesnika, AF se ponavlja jedan do dva minuta posle uspostavljanja sinusnog ritma^[374,375]. Nekada se AF ponavlja jedan dan do dve nedelje posle uspešne elektrokonverzije^[309] ili i kasnije. Do potpunog neuspeha ili do ponavljanja AF neposredno po električnoj kardioverziji dolazi približno kod 25 odsto bolesnika, a i »subakutni« recidivi AF (tokom dve nedelje od elektrokonverzije) imaju sličnu učestalost^[374].

Beta blokatori obično ne mogu da spreče potpuni neuspeh elektrokonverzije niti da suprimiraju ponavljanje AF neposredno po uspostavljanju sinusnog ritma, ali se smatra da uspešno smanjuju učestalost kasnijih, subakutnih recidiva aritmije^[328]. Suprotno tome, antiaritmici III grupe efikasnije sprečavaju kasnija ponavljanja AF nego ove subakutne recidive aritmije (tabela 13). Potrebne su nove kontrolisane studije da bi se odredilo koja je terapija najefikasnija u sprečavanju neposrednih i subakutnih recidiva AF, a postojeći podaci govore da primena farmakoterapije pre električne kardioverzije može da poboljša neposredni uspeh konverzije i da suprimira rano ponavljanje AF. Shodno tome, neophodno je postići terapijsku koncentraciju antiaritmika u plazmi u vreme kardioverzije i tokom nekoliko narednih nedelja. Posle kardioverzije u sinusni ritam, bolesnici lečeni antiaritmikima za koje je poznato da mogu produžiti QT interval treba da provedu u bolnici i narednih 24 do 48 časova, radi procene dejstva izabranog antiaritmika na usporenje srčane frekvencije, kao i zbog moguće potrebe za hitnom intervencijom ukoliko se pojave torsade de pointes.

Pripremna medikamentna terapija može da bude započeta i ambulantno (vidi odeljak o vanbolničkom za-

počinjanju antiaritmijske terapije kod bolesnika sa AF) ili u bolničkim uslovima, neposredno pre električne kardioverzije. Primarni ciljevi pripreme terapije su povećanje efikasnosti konverzije AF (snižavanjem praga za kardioverziju) i predupređenje rekurentne AF. Priprema terapija može da izazove paradoksalno povećanje praga za defibrilaciju, kao što je opisano kod lečenja flekainidom^[339], zatim da dovede do ubrzanja komorske frekvencije (ukoliko se primenjuju antiaritmici iz IA ili IC grupe bez istovremenog davanja nekog od lekova za usporenje AV provođenja)^[368-372,376] ili da poveća rizik od komorskih proaritmija (tabela 11). »Doza punjenja« kinidinom (1.200 mg tokom 24 sata pre električne kardioverzije) značajno smanjuje broj datih elektrošokova, kao i količinu energije potrebne za konverziju perzistentne AF. Kinidin je sprečio neposredno ponavljanje kod skoro svih 25 bolesnika koji su dobili taj lek, u odnosu na svega 7 od 25 bolesnika iz kontrolne grupe^[374]. U drugom istraživanju, kinidin je primenjivan tokom tri dana, a zatim su bolesnici kod kojih nije došlo do uspostavljanja sinusnog ritma randomizirani u grupu u kojoj je nastavljena primena kinidina (600 do 800 mg tri puta dnevno) i grupu u kojoj je prekinuto dalje davanje ovog leka; nije ustanovljena razlika u visini praga za defibrilaciju pretkomora između ove dve grupe bolesnika^[278]. Bolničko lečenje peroralnim propafenonom, započeto dva dana pre električne kardioverzije, nije uticalo na srednju vrednost praga za defibrilaciju niti na učestalost uspešne kardioverzije u odnosu na placebo (84%, odnosno 82%), ali je propafenon u potpunosti suprimirao neposredno ponavljanje AF (tokom 10 minuta) posle konverzije, tako da je 84% bolesnika bilo u sinusnom ritmu na kraju procedure, u poređenju sa 65% bolesnika u placebo grupi; dva dana kasnije, u sinusnom ritmu je i dalje bilo 74% bolesnika lečenih propafenonom, odnosno 53% bolesnika iz placebo grupe^[245].

Propafenon kombinovan sa verapamilom sprečava neposredno ponavljanje AF posle kardioverzije i smanjuje učestalost subakutnih recidiva AF kada se kombinacija ova dva leka primeni tokom tri dana pre i tri dana posle elektrošoka^[310]. U studiji sa 100 bolesnika randomiziranih za električnu kardioverziju, sa primenom ili bez prethodne primene antiaritmika III grupe ibutilida, 36 od 50 bolesnika iz kontrolne grupe uspešno je konvertovano u sinusni ritam, dok je u grupi lečenih ibutilidom konverzija bila uspešna kod svih 50 bolesnika. Kod 14 bolesnika, kod kojih početna elektrokardioverzija nije bila uspešna, naknadno je primenjen ibutilid, a zatim je sinusni ritam uspostavljen ponovljenom električnom kardioverzijom^[377]. I drugi autori su opisali slične rezultate primene ibutilida^[378]. Priprema terapija amjodaronom efikasna je i kod bolesnika kod kojih prethodna električna kardioverzija nije bila uspešna^[223,379]. Standard u lečenju dofetilidom podrazumeva pripremu terapiju ovim lekom, čime se može postići uspostavljanje sinusnog ritma i pre primene elektrošoka ili snižavanje praga za defibrilaciju pretkomora. Međutim, nije poznato da li dofetilid povećava procenat uspeha elektrokardioverzije i da li smanjuje učestalost ponavljanja AF neposredno po uspostav-

ljanju sinusnog ritma. Izgleda da davanje magnezijuma ne utiče na efikasnost kardioverzije^[380].

Priprema farmakoterapija je najpogodnija za bolesnike kod kojih prethodna elektrokardioverzija nije uspešla ili je došlo do neposrednog ili do subakutnog ponavljanja AF. Kod bolesnika kod kojih se AF ponovila kasnije, kao i kod bolesnika kod kojih je tek planirana kardioverzija perzistentne AF, priprema terapija je stvar izbora.

Izbor antiaritmika kod bolesnika sa određenim srčanim oboljenjima

Srčana insuficijencija. Bolesnici sa kongestivnom srčanom insuficijencijom posebno su podložni proaritmijom dejstvu antiaritmika usled disfunkcije miokarda i mogućih elektrolitnih poremećaja. Randomizirane studije su potvrdile da se bolesnici sa srčanom insuficijencijom bezbedno mogu lečiti amjodaronom ili dofetilidom^[227,381], tako da se ovi antiaritmici preporučuju i za održavanje sinusnog ritma kod takvih bolesnika.

Analizom podataka iz CHF-STAT studije (Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy)^[306] utvrđeno je da amjodaron tokom četiri godine smanjuje incidencu AF, od 8%, kada se daje placebo, na 4%, kada se bolesnici sa srčanom insuficijencijom leče amjodaronom. Od 51 bolesnika sa AF, amjodaron je uspostavio sinusni ritam kod 31%, dok je u grupi koja je dobila placebo sinusni ritam uspostavljen kod svega 8% bolesnika; lečenje amjodaronom je rezultiralo znatno boljim preživljavanjem bolesnika. Studija od 1518 bolesnika sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, randomiziranih u grupu lečenih dofetilidom i placebo grupu, pokazala je kliničke prednosti antifibrilatornog lečenja bolesnika sa srčanom insuficijencijom^[227]. Lečenje dofetilidom, započeto u bolničkim uslovima, praćeno je manjom incidencijom AF (11 od 556 bolesnika ili 1,9%) u odnosu na placebo (35 od 534 bolesnika ili 6,6%) tokom perioda od 18 meseci u proseku. U grupi sa dofetilidom, kod 25 bolesnika zabeležene su torsade de pointes i to u prva tri dana lečenja kod $\frac{3}{4}$ ovih bolesnika. Mortalitet je bio isti u obe grupe (41%, odnosno 42%), ali je lečenje dofetilidom rezultiralo daleko manjim brojem povrataka na bolničko lečenje zbog srčane insuficijencije.

Koronarna bolest. Kod stabilnih bolesnika sa koronarnom bolešću srca, prvo treba razmotriti primenu beta blokatora, mada njihovu efikasnost u AF dokazuju rezultati samo dve studije^[327,328], dok dokazi o efikasnosti u održavanju sinusnog ritma posle konverzije perzistentne AF nisu ubedljivi^[328]. Sotalol poseduje znatno beta blokirajuće dejstvo i može da bude lek izbora u početnoj terapiji AF kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca, delom i zbog toga što ispoljava manju dugoročnu toksičnost u odnosu na amjodaron. I sotalol i amjodaron su, kratkoročno gledano, vrlo bezbedni antiaritmici, s tim što amjodaron ima prednost kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom^[382-384], dok se flekainid^[385] i propafenon nikako ne preporučuju ovim bolesnicima. Kinidin, prokainamid i dizopiramid mogu biti treći terapijski izbor kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca. Prema rezul-

Tabela 11 Vrste proaritmije tokom lečenja atrijalne fibrilacije ili atrijalnog flatera različitim antiaritmijским lekovima, prema Vaughan-Williamsovoj klasifikaciji

- A. Komorska proaritmija
- Torsade de pointes (VW tip IA i tip III antiaritmici)
 - Dugotrajna monomorfnja komorska tahikardija (obično VW tip IC lekovi)
 - Dugotrajna polimorfna komorska tahikardija/komorska fibrilacija bez produženog QT intervala (VW tipovi IA, IC i III)
- B. Pretkomorska proaritmija
- Izazivanje rekurentne AF (verovatno IA, IC i III)
 - Konverzija AF u atrijalni flater (obično IC)
 - Povećanje praga defibrilacije (potencijalni problem sa lekovima IC grupe)
- C. Poremećaji provođenja ili stvaranja impulsa
- Ubrzanje frekvencije komora tokom AF (IA i IC)
 - Ubrzanje provođenja preko akcesornog puta (digoksin, intravenski verapamil ili diltiazem)
 - Disfunkcija sinusnog čvora, atrioventrikularni blok (skoro svi lekovi)

VW: Vaughan-Williamsova klasifikacija antiaritmijских lekova^[308]. AF: atrijalna fibrilacija.

tatima DIAMOND-MI studije (Danish Investigations of Arrhythmias and Mortality on Dofetilide in Myocardial Infarction), dofetilid se može smatrati pre drugom nego trećom linijom terapijskog izbora; treba pri tom imati u vidu da je ova studija obuhvatila izabrane postinfarktne bolesnike kod kojih je korist od antiaritmije terapije izbalansirana sa rizikom od proaritmijске toksičnosti. Kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest bez infarkta miokarda ili srčane insuficijencije nije sigurno da pozitivni efekti lečenja dofetilidom prevazilaze rizik od proaritmije. Potrebno je još iskustva u korišćenju ovog leka pre nego što dofetilid iz treće pređe u drugu liniju terapijskog izbora kod ovih bolesnika.

Hipertenzivna bolest srca. Kod bolesnika sa hipertrofijom leve komore povećan je rizik od nastanka torsade de pointes, povezane s ranom komorskom naknadnom depolarizacijom^[314,386,387]. Zbog toga su lekovi koji ne produ-

žavaju QT interval najpogodniji za prvi terapijski izbor kod ovih bolesnika. Ukoliko nije prisutna koronarna bolest ili značajna hipertrofija leve komore (debljina zidova 1,4 cm ili više) mogu se koristiti propafenon ili flekainid. Proaritmija izazvana jednim lekom ne mora obavezno da se ponovi i kada se primeni neki drugi antiaritmik. Na primer, kod bolesnika sa hipertrofijom leve komore, kod kojih primena antiaritmika III grupe dovede do pojave torsade de pointes, lekovi IC grupe ne moraju ispoljiti proaritmijско dejstvo. Amjodaron produžava QT interval, ali je primena ovog leka praćena vrlo malim rizikom od komorskih proaritmija, a vansrčana toksičnost je razlog što ovaj lek spada u drugu terapijsku liniju za bolesnike sa arterijskom hipertenzijom. Međutim, kada je prisutna znatna hipertrofija leve komore, amjodaron postaje lek prvog izbora za ove bolesnike. Kada amjodaron i sotalol nisu pogodni, ili nemaju efekta, može se primeniti dizopiramid, kinidin ili prokainamid.

Tabela 12 Predisponirajući činioci komorske proaritmije izazvane lekovima

| VW tip IA i tip III lekovi | VW tip IC lekovi |
|---|---------------------------------------|
| Produžen QT interval (QTc preko 460 ms) | Proširen QRS kompleks (preko 120 ms) |
| Sindrom produženog QT intervala | Pridružena komorska tahikardija |
| Strukturno oboljenje srca, hipertrofija leve komore | Strukturno oboljenje srca |
| Oslabljena funkcija leve komore* | Oslabljena funkcija leve komore* |
| Hipokalijemija/hipomagnezija* | |
| Ženski pol | |
| Disfunkcija bubrega* | |
| Bradikardija* | Brza komorska frekvencija* |
| 1. Oboljenje sinusnog čvora ili AV blok (izazvani lekovima) | 1. Tokom fizičkog naprezanja |
| 2. Konverzija AF u sinusni ritam (izazvana lekovima) | 2. Tokom brzog AV provođenja |
| 3. Ektopija sa kratkim RR intervalima | |
| Brzo povećanje doze leka | Brzo povećanje doze leka |
| Velika doza (sotalol, dofetilid), akumulacija leka* | Velika doza, akumulacija leka* |
| Dodavanje drugih lekova* | Dodavanje drugih lekova* |
| 1. diuretika | 1. negativnih inotropnih lekova |
| 2. drugih antiaritmika koji produžavaju QT interval | |
| 3. ne-antiaritmijски lekovi navedeni u: http://www.torsades.org | |
| Ranija proaritmija | |
| Posle uvođenja leka | |
| Eksczesno produženje QT intervala | Eksczesno (preko 150%) proširenje QRS |

*Neki od ovih činilaca mogu da se ispolje kasnije tokom lečenja.

VW: Vaughan Williams-ova klasifikacija^[308]. QTc: korigovani QT interval. AV: atrioventrikularni. AF: atrijalna fibrilacija.

Tabela 13 Farmakološko lečenje pre kardioverzije kod bolesnika sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom: dejstva različitih antiaritmjskih lekova na akutni i subakutni ishod transtorakalnog elektroškoka

| | Olakšavanje konverzije DC šokom i prevencija NRAF* | Supresija SRAF i terapija održavanja | Preporučena klasa antiaritmika | Stepen pouzdanosti dokaza |
|---------------------|--|---|--------------------------------|---------------------------|
| Efikasno | Amjodaron Flekainid Ibutilid Propafenon Propafenon+verapamil Kinidin Sotalol | Svi lekovi u Klasi I preporuka (osim ibutilida) plus beta blokatori | I | B |
| Nesigurno/nepoznato | Beta blokatori Dizopiramid Diltiazem Dofetilid Prokainamid Verapamil | Diltiazem Dofetilid Verapamil | IIb | B |

Svi lekovi (osim beta blokatora) trebalo bi da budu početno primenjeni u bolnici. NRAF: neposredna rekurenca atrijalne fibrilacije. SRAF: subakutna rekurenca atrijalne fibrilacije. DC: direct current (jednosmerna struja).

*Lekovi su navedeni po abecednom redu.

WPW sindrom. Radiofrekventna ablacija akcesornog puta obično je najpogodniji način lečenja bolesnika sa sindromom preekscitacije i AF, a antiaritmici mogu biti korisni u određenim situacijama. Digoksin treba izbegavati kod ovih bolesnika zbog mogućeg paradoksnog ubrzanja komorske frekvencije tokom AF. Beta blokatori ne usporavaju provođenje impulsa preko akcesornog puta za vreme aritmije i mogu izazvati hipotenziju ili druge komplikacije kod bolesnika sa već oštećenom hemodinamikom.

Preporuke za farmakološku terapiju u održavanju sinusnog ritma

Farmakološke terapijske strategije ili algoritmi za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa AF (slike 9–12) zasnivaju se na dostupnim podacima i izvedene su iz iskustava stečenih primenom antiaritmika u drugim situacijama.

Klasa I:

- (1) Izbor antiaritmika za održavanje sinusnog ritma treba zasnivati pre svega na bezbednosti ovih lekova. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**
- (2) Pre primene antiaritmjske farmakoterapije treba razmotriti sve eventualne precipitirajuće ili reverzibilne uzroke AF. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Klasa IIa:

- (1) Farmakološku terapiju za održavanje sinusnog ritma treba primeniti radi prevencije moguće tahikardiomopatije izazvane atrijalnom fibrilacijom. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (2) Retke epizode AF, koje bolesnik dobro podnosi, mogu se u izvesnim situacijama smatrati uspešnom antiaritmjskom terapijom. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

- (3) Vanbolničko započinjanje antiaritmjske terapije može biti pogodno kod određenih, pažljivo odabranih bolesnika sa AF. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Klasa IIb:

- (1) Farmakološku terapiju za održavanje sinusnog ritma treba primeniti i kod asimptomatskih bolesnika sa AF da bi se sprečilo remodelovanje pretkomora. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (2) Farmakološku terapiju za održavanje sinusnog ritma treba, kod izabranih bolesnika sa AF, primeniti radi prevencije tromboembolizma ili srčane insuficijencije. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (3) Kada monoterapija nije efikasna treba primeniti kombinacije antiaritmika za održavanje sinusnog ritma. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Klasa III:

- (1) Upotreba određenog farmakološkog agensa radi održavanja sinusnog ritma kod bolesnika sa poznatim povećanim rizikom od nastanka proaritmija usled primene izabranog antiaritmika. **(Stepen pouzdanosti dokaza A)**
- (2) Primena farmakološke terapije za održavanje sinusnog ritma kod bolesnika sa uznapredovalom disfunkcijom sinusnog ili AV čvora bez ugrađenog trajnog veštačkog predvodnika srčanog ritma **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Nefarmakološka terapija atrijalne fibrilacije

Ograničena efikasnost antiaritmika i rizik od proaritmije doveli su do istraživanja širokog spektra alternativnih nefarmakoloških metoda za lečenje AF.

Hirurška ablacija. Na osnovu mapping ispitivanja AF, sprovedenih na životinjama i kod ljudi, Cox^[58,81,82,389] je formulisao hiruršku proceduru (maze operacija) kojom se može kontrolisati AF kod preko 90 odsto izabranih bolesnika. Mehanizam kojim ova procedura sprečava rekurentnu AF zasniva se na stvaranju prepreka propagaciji impulsa unutar desne i leve pretkomore, što smanjuje masu miokarda raspoloživu za kružno kretanje talasa depolarizacije i onemogućava trajanje AF. Početak AF može da bude sprečen kružnom incizijom u predelu plućnih vena, čime se potencijalni aritmogeni fokusi tog predela odvajaju od ostalih delova leve pretkomore; osim toga, ovom procedurom se postiže izolovanje atrijalnog miokarda sa najkraćim refrakternim periodima. Modifikacije Cox maze operacije obuhvataju kružne incizije oko plućnih vena u levoj pretkomori i radijalne incizije unutar obe pretkomore kojima se povezuju mitralni i trikuspidni anulus^[390-392].

Hirurško lečenje AF se uspešno kombinuje sa korekcijom različitih strukturnih oboljenja srca. Kod bolesnika sa izrazito simptomatskom AF ili sa atrijalnim flaterom, kod kojih je potrebna operacija na otvorenom srcu zbog valvularnog, ishemijskog ili kongenitalnog srčanog oboljenja, treba razmotriti istovremenu maze operaciju, mada se time operativni rizik može dodatno povećati. Kod izolovane maze operacije mortalitet je manji od jedan odsto, a povećava se kod kombinovanih operativnih zahvata na srcu. Morbiditet vezan za maze operaciju odnosi se na uobičajene posledice medijalne sternotomije i kardiopulmonalnog baj-pasa, kao i na rizik od prolazne retencije tečnosti zbog smanjenog oslobađanja atrijalnog natriuretškog peptida, na prolazno smanjenje transportne funkcije pretkomora i na rane postoperativne pretkomorske tahiaritmije. Osim toga, ukoliko se operacijom prekine i dovod krvi do sinusnog čvora, može biti neophodna ugradnja trajnog veštačkog vodiča srčanog ritma. Međutim, sve češća primena operativne procedure smanjila je rizik od ove komplikacije na manje od 10 odsto. Prema ehokardiografskim nalazima, transportna funkcija pretkomora se posle operacije ponovo uspostavlja kod preko 90 odsto bolesnika.

Kateter ablacija. Na osnovu uspeha u hirurškom lečenju AF, osmišljeno je nekoliko tehnika kateter ablacije koje bi trebalo da imaju sličan efekat^[393-395]. Međutim, dok tehnike ograničene samo na desnu pretkomoru nisu dale bitnije rezultate, linearne ablacije u levoj pretkomori pokazuju se znatno efikasnijim u kontrolisanju AF. Prema objavljenim podacima, primenom ovih tehnika (koje se još uvek klinički ispituju) može se postići poboljšanje kod čak 70 do 80 odsto izabranih bolesnika sa AF refrakternom na medikamentnu terapiju. Sada je poznato da su u predelu plućnih vena često lokalizovani aritmogeni fokusi koji se brzo depolarizuju i koji mogu indukovati paroksizmalnu AF^[48,49,85,396-398]. Saznanje da aritmogeni fokusi koji mogu da iniciraju AF često potiču iz predela plućnih vena dovelo je do pokušaja ablacije ove zone ili električnog izolovanja plućnih vena od ostatka leve pretkomore.

Drugi aritmogeni fokusi koji mogu izazvati AF nađeni su u gornjoj šupljoj veni, u desnoj i levoj pretkomori i u koronarnom sinusu. Ablacija ovih fokusa otklanja AF ili smanjuje učestalost rekurentnih epizoda aritmije kod više od 60 odsto bolesnika, mada rizik od rekurentne AF posle ablacije još uvek iznosi 30 do 50 odsto tokom prve godine praćenja, a još je veći kada je rađena ablacija više od jedne plućne vene. Zbog toga je kod mnogih bolesnika, i posle ablacije, potrebna antiaritmijaska terapija AF^[399]. Moguće komplikacije kateter ablacije AF su: sistemski embolizam, stenozna plućnih vena, perikardni izliv, tamponada srca i paraliza n. phrenicus-a. Zbog toga se ove procedure, mada veoma privlačne, još uvek široko ne primenjuju.

Atrijalni flater ne mora da se ispolji isključivo kao posebna aritmija, već može da se pojavi i tokom lečenja AF antiaritmijcima, naročito kada se koriste lekovi IC grupe. U lečenju atrijalnog flatera, kateter ablacija je efikasnija od antiaritmika; smanjuje učestalost ponavljajnog atrijalnog flatera sa 93% na 5% kada se primeni kao prvi terapijski izbor^[400]. Osim toga, rizik od nastanka AF je manji posle kateter ablacije atrijalnog flatera nego uz farmakološku terapiju (29% prema 60%, tokom prve godine praćenja).

Supresija AF stimulacijom pretkomora. Uloga atrijalnog pejsinga (samo iz desne pretkomore ili iz više atrijalnih tačaka istovremeno) u prevenciji rekurentne AF ispitivana je u nekoliko studija. Kod bolesnika sa standardnim indikacijama za lečenje ugradnjom trajnog pejsmejкера, stimulacija pretkomora nosi manji rizik od pojave AF nego stimulacija komora^[401]. Uprkos ovom zapažanju, jedna velika kontrolisana studija^[402] nije uspela da dokaže da je opravdano lečiti paroksizmalnu AF atrijalnim pejsingom kod bolesnika koji nemaju neku od klasičnih indikacija za ugradnju trajnog veštačkog predvodnika srčanog ritma. Smatra se da je učestalost AF manja kada se primeni stimulacija pretkomora iz dva mesta istovremeno (dual-site stimulacija) nego kada se pretkomore stimulišu samo iz jedne tačke (single-site stimulacija)^[403]. Randomizirana studija o biatrijalnoj stimulaciji radi prevencije rekurentne AF (SynbiaPace - Synchronous Biatrial Pacing Therapy) nije pokazala da ovakav pristup ima neke prednosti, a u toku je jedna obimnija studija o dual-site stimulaciji desne pretkomore kod ovih bolesnika^[406]. Mada je kod bolesnika koji već imaju indikaciju za ugradnju trajnog veštačkog predvodnika srčanog ritma zbog bradiaritmija, stimulacija pretkomora praćena manjim rizikom od AF i od moždanog udara nego komorski pejsing, korišćenje pejsmejкера kao primarne terapije u prevenciji rekurentne AF još uvek nije dovoljno procenjeno.

Intrakardijalni pretkomorski defibrilatori. U proteklih deset ne prolazi interesovanje za intrakardijalnu konverziju AF. Rani radovi, u kojima je korišćen model ovce^[283,407], pokazali su da aplikacija sinhronog šoka u predeo između gornjeg dela desne pretkomore i koronarnog sinusa efikasno prekida atrijalnu fibrilaciju. Kliničko ispitivanje transvenskog atrijalnog kardioverter defibrilatora, koji ko-

risti 3/3-ms bifazne talase male energije šoka sinhronizovanog sa R-zupcem, pokazalo je da je intrakardijalna konverzija bezbedna, mada je energija potrebna za konverziju perzistentne AF relativno velika (prosečno 3,5 J)^[6]. U toku su intenzivna bazična i klinička ispitivanja mogućih načina za smanjenje energije potrebne za elektrokardioverziju do nivoa koji bi za bolesnike bio prihvatljiv, bez primene opšte anestezije.

U grupi od 290 bolesnika sa AF ispitivan je implantabilni kardioverter defibrilator koji može istovremeno da vrši detekciju impulsa i defibrilaciju u pretkomorama, kao i detekciju impulsa i stimulaciju u komorama^[408]. Svi ispitivani bolesnici su prethodno dobijali bar četiri različita antiaritmika, bez uspeha. Sa implantabilnim kardioverter defibrilatorom, sinusni ritam je uspostavljen kod 93 odsto ovih bolesnika, a pokazalo se i da promptna konverzija paroksizama AF dovodi do produženja vremenskog intervala između novih epizoda aritmije.

Druga vrsta aparata, koji istovremeno može da detektuje impulse i da vrši stimulaciju i kardioverziju u dvema srčanim šupljinama (dual-chamber uređaj) uz maksimalnu jačinu struje do 27 J, omogućava kardioverziju/defibrilaciju i pretkomora i komora. Ovaj uređaj, težak 93 g, može da tretira i pretkomorske i komorske aritmije stimulacijom, a zatim i elektrošokom male jačine, ukoliko je potrebno. Brojni istraživači se zalažu za prekidanje AF isključivo stimulacijom pretkomora; međutim, primena ove tehnike je ograničena na atrijske tahikardije i flater pretkomora. Zahvaljujući tome što svi pomenuti aparati mogu da beleže tačan broj novih epizoda AF tokom praćenja, postoji mogućnost veoma precizne kontrole rekurentne AF.

Pored brojnih prednosti, svi ovi uređaji imaju i veliko ograničenje, koje doduše ne utiče na efikasnost i bezbednost primene, a odnosi se na subjektivan doživljaj intrakardijalnog elektrošoka. Pokazalo se da je svako pražnjenje energije veće od 1 J veoma neprijatno za bolesnike, a, prema rezultatima pomenutog istraživanja, srednji prag za defibrilaciju iznosi čak 3 J. Šokovi ove jačine se, u principu, ne mogu tolerisati bez sedacije (uz obavezno prisustvo medicinskog osoblja), tako da rutinska primena ovih uređaja u sadašnjem obliku još uvek nije rasprostranjena. Još jedna slaba strana ove tehnike ogleda se u tome što neki od ovih sistema ne koriste stimulaciju pretkomora kao način za održavanje sinusnog ritma posle kardioverzije pretkomora. U ovom trenutku, potencijalni kandidati za atrijske kardioverter defibrilatore (obično bolesnici sa retkim epizodama izrazito simptomatske AF) istovremeno su pogodni i za kateter ablaciju.

Nove metode za nefarmakološku korekciju AF. Pošto još uvek ne postoji neki lek ili procedura za bezbedno i efikasno izlečenje AF, u toku je ispitivanje velikog broja nefarmakoloških pristupa. Mada svaka od ovih metoda ima razna ograničenja, neke od njih bi mogle u budućnosti znatno da doprinesu kliničkom poboljšanju kod velikog broja bolesnika sa AF. Nefarmakološka terapija bi, kod nekih bolesnika sa AF rezistentnom na antiaritmike, mogla

da popravi efikasnost farmakoterapije AF. Verovatno je da kod nekih bolesnika sa AF ovi kombinovani terapijski pristupi mogu da budu znatno efikasniji. Na primer, elektronski pejsmejker može da bude korisna dopuna antiaritmijskoj terapiji kod bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora, koja inače onemogućava primenu efikasnih antiaritmika.

Kontrola srčane frekvencije kod bolesnika sa AF

Farmakološki pristup

Alternativa održavanju sinusnog ritma, kod bolesnika sa paroksizmalnom ili perzistentnom AF, jeste kontrola frekvencije komora. U skorašnjoj randomiziranoj studiji, koja je poredila efekte održavanja sinusnog ritma i lečenje kontrolom komorske frekvencije, dobijeni su slični klinički rezultati u vezi sa simptomima AF, ali su bolje podnosili fizičku aktivnosti bolesnici kod kojih je postignuta kontrola srčanog ritma^[179]. Rezultati drugih studija koje poredi ova dva terapijska pristupa još uvek nisu dostupni^[178,305].

Kriterijumi za kontrolu srčane frekvencije. Uspešnost kontrole srčane frekvencije tokom AF može da se procenjuje prema kliničkim simptomima i elektrokardiografski. Dobro kontrolisana srčana frekvencija u mirovanju ne znači i da je brzina srčanog rada prihvatljiva za vreme fizičke aktivnosti kada, i pri malom fizičkom naporu, može da dođe do značajnog ubrzanja komora^[409,410].

Kriterijumi za dobru kontrolu komorske frekvencije tokom AF zavise od životnog doba bolesnika. U principu, smatra se da je brzina rada srca dobro kontrolisana kada se frekvencija komora u mirovanju kreće između 60 i 80 udara u minutu, a tokom umerene fizičke aktivnosti između 90 i 115 udara u minutu^[410,411]. Atwood i sar.^[412] predložili su analizu cirkadianog ritma i prosečne srčane frekvencije iz 24-satnog holter monitoringa kao kriterijum za procenu regulisanosti srčane frekvencije tokom atrijske fibrilacije. Test opterećenjem, takođe, može da posluži za procenu srčane frekvencije tokom submaksimalnog ili maksimalnog opterećenja. Varijabilnost srčane frekvencije tokom AF daje dodatne podatke o stanju autonomnog nervnog sistema, što može imati nezavisne prognostičke implikacije.^[413-415]

Hemodinamske i kliničke posledice brzog komorskog odgovora tokom atrijske fibrilacije. Bolesnici sa brzim komorskom frekvencijom tokom AF mogu imati veoma izražene simptome. Kada je brza komorska frekvencija praćena simptomatskom hipotenzijom, anginom pectoris ili kongestivnom srčanom insuficijencijom, potrebna je neodložna medikamentna terapija, a treba razmotriti i hitnu kardioverziju. Ukoliko potraje, brza komorska frekvencija može da ugrozi funkciju leve komore (tahikardiomiopatija), a oštećenje je najčešće reverzibilno kada se uspostavi kontrola nad brzinom rada srca.^[416,417]

Farmakološke intervencije za kontrolu brzine rada srca. Negativna hronotropna terapija AF uglavnom se zasniva na usporenju provođenja kroz AV čvor. Efektivni refrakterni period AV čvora je u neposrednoj korelaciji sa frekvencijom komora tokom AF, tako da lekovi koji produžavaju efektivni refrakterni period u AV čvoru uglavnom efikasno regulišu brzinu srčanog rada. Holinergička aktivnost^[410] je druga farmakološka odrednica komorske frekvencije tokom AF. Kod nekih bolesnika sa paroksizmalnom AF, naročito kod starijih, može da se pojavi sinusna bradikardija ili srčani blok, kao neželjeni efekat farmakološke intervencije beta blokatorima, glikozidima digitalisa ili blokatorima kalcijumskih kanala.

Farmakološki agensi za kontrolu srčane frekvencije kod bolesnika sa akutnom AF. Radi urgentne kontrole komorskog odgovora na AF, mogu se primeniti sledeći lekovi (tabela 14):

Digoksin. Mada intravenski digoksin može efikasno da uspori frekvenciju komora u mirovanju, njegovo terapijsko dejstvo kod većine bolesnika počinje posle 60 minuta, a maksimalno dejstvo se ispoljava čak i šest sati posle primene leka. Digoksin nije ništa efikasniji od placeba u konverziji AF u sinusni ritam^[255,257,258], a može i da produži trajanje AF^[255,418]. Efikasnost digoksina se smanjuje kada je povišen tonus simpatikusa, što je inače čest precipitant paroksizmalne AF. Analizom 139 epizoda paroksizmalne AF, zabeleženih holter monitoringom, nije nađena razlika u frekvenciji komora između grupe bolesnika koji dobijaju digoksin i grupe bez digitalisa^[418]. Drugi istraživači su, međutim, pronašli da digoksin smanjuje učestalost i težinu rekurentnih AF^[22]. Štaviše, pokazalo se da je kombinacija digoksina i atenolola efikasna u kontroli komorske frekvencije tokom AF^[419]. S pojavom efikasnijih lekova, digoksin je izgubio značaj u lečenju akutne AF, osim za bolesnike sa srčanom insuficijencijom ili disfunkcijom leve komore, za koje je još uvek lek prvog terapijskog izbora. U jednoj nekontrolisanoj studiji ustanovljeno je da kombinacija parenteralnog magnezijum-sulfata sa digoksinom može biti korisna akutna terapija brze komorske frekvencije kod bolesnika sa AF^[420].

Nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti. Najčešće korišćeni antagonisti kalcijumskih kanala u lečenju AF su verapamil i diltiazem. Oba leka su, data intravenski, veoma efikasna u urgentnim stanjima^[421,422], ali je njihovo dejstvo prolazno i može biti neophodno ponavljati primenu ili kontinuiranu intravensku infuziju, kako bi se održala kontrola srčane frekvencije. Ove lekove, naročito verapamil, ne bi trebalo koristiti kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koja je posledica disfunkcije leve komore.

Lečenje bolesnika sa WPW sindromom. Intravenski lekovi, kao što je digitalis, a naročito antagonisti kalcijumskih kanala, koji usporavaju provođenje u AV čvoru, kontraindikovani su kod bolesnika sa WPW sindromom. Ovi lekovi olakšavaju anterogradno provođenje impulsa preko akcesornog puta tokom AF^[423,424], što može da dovede do ubrzanja frekvencije komora, arterijske hipotenzije ili degeneracije AF u komorsku fibrilaciju. Kada je

primena antiaritmika potrebna kod hemodinamski stabilnih bolesnika, mogu se intravenski dati lekovi I ili III grupe. Kada je AF praćena hemodinamskim poremećajima ne treba oklevati sa elektrokardioverzijom.

Beta blokatori. Intravenska blokada beta receptora propranololom, atenololom, metoprololom ili esmololom može da bude efikasna u kontroli komorske frekvencije tokom AF u određenim okolnostima. Beta blokatori mogu biti naročito korisni kod bolesnika sa povišenim adrenergičkim tonusom (na primer, kod postoperativne AF). Kod bolesnika sa AF posle ekstrakardijalne hirurģije, intravenski esmolol je znatno brže uspostavlja sinusni ritam nego intravenski diltiazem, s tim što je, posle dva sata i posle 12 sati od pojave AF, učestalost konverzije u sinusni ritam bila slična za oba leka^[425].

Ostali antiaritmijski lekovi. Amjodaron ispoljava i simpatikolitičko dejstvo i dejstvo blokatora kalcijumskih kanala, usporava AV provođenje i efikasno kontroliše komorsku frekvenciju kod bolesnika sa AF. Intravenski amjodaron je efikasan i dobro ga podnose bolesnici u teškom opštem stanju, sa brzim pretkomorskim tahiaritmijama rezistentnim na konvencionalno lečenje, mada ova indikacija za primenu amjodarona nije dovoljno procenjivana. Amjodaron se smatra pogodnom alternativom za kontrolu komorske frekvencije kod bolesnika sa AF, kod kojih konvencionalna terapija nema efekta^[426]. Novi antiaritmici (dofetilid i ibutilid) su efikasni u akutnoj konverziji atrijalnog flatera i atrijalne fibrilacije, ali nemaju efekta u kontroli komorske frekvencije tokom AF.

Farmakološki agensi za kontrolu srčane frekvencije kod bolesnika sa perzistentnom AF. Kada uspostavljanje sinusnog ritma nije moguće, ili nije ni učinjen pokušaj kardioverzije, kod bolesnika sa AF ključna je dobra regulacija frekvencije komora. Lekovi koji blokiraju provođenje u AV čvoru mogu da se koriste za kontrolu srčane frekvencije u mirovanju i tokom fizičke aktivnosti, kao i tokom drugih oblika kardiovaskularnog stresa (tabela 15). U daljem tekstu su razmotreni pojedini lekovi po abecednom redu.

Beta blokatori. Blokada beta receptora je bezbedna terapija za dugoročno kontrolisanje srčane frekvencije kod bolesnika sa AF, tim pre što beta blokatori antagonizuju efekte povišenog tonusa simpatikusa. U odnosu na placebo, beta blokatori su efikasno kontrolisali srčanu frekvenciju u mirovanju kod sedam od 12 bolesnika sa AF. Najefikasniji su bili nadolol i atenolol. Kod svih devet bolesnika sa beta blokatorima komorska frekvencija je bila dobro regulisana, ali je tolerancija fizičke aktivnosti bila smanjena kod tri bolesnika^[427]. Sotalol, neselektivni beta blokator iz III grupe antiaritmika, obezbeđuje odličnu kontrolu srčane frekvencije tokom rekurentne AF^[428]. U odnosu na monoterapiju digitalisom, dodavanjem atenolola postignuta je bolja kontrola tahikardije tokom fizičkog naprezanja^[429]. Bolesnici koji dobijaju beta blokatore mogu imati izrazito usporen rad srca u mirovanju. Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom beta blokatore treba postepeno uvoditi u terapiju^[430].

Tabela 14 Intravenski farmakološki agensi za kontrolu srčane frekvencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

| Lek* | Doza punjenja | Početak | Doza održavanja | Glavni neželjeni efekti | Klasa preporuka |
|--------------|---|---------|-------------------------|---|-----------------|
| Diltiazem | 0,25mg/kg i.v. tokom 2 min | 2–7 min | 5–15mg na sat, infuzija | Hipotenzija, srčani blok, srčana insuficijencija | I† |
| Esmolol‡ | 0,5mg/kg tokom 1 min | 5 min | 0,05–0,2 mg/kg/min | Hipotenzija, srčani blok, srčana insuficijencija bradikardija, astma, | I |
| Metoprolol‡ | 2,5–5mg i.v. bolus tokom 2 min; do 3 doze | 5 min | NP | Hipotenzija, srčani blok, bradikardija, astma, srčana insuficijencija | I† |
| Propranolol‡ | 0,15mg/kg i.v. | 5 min | NP | Hipotenzija, srčani blok, bradikardija, astma, srčana insuficijencija | I† |
| Verapamil | 0,075–0,15mg/kg i.v. tokom 2 min | 3–5min | NP | Hipotenzija, srčani blok, bradikardija, srčana insuficijencija | I† |
| Digoksin | 0,25 mg i.v. svaka 2 sata, do 1,5 mg | 2 sata | 0,125–0,25 mg dnevno | Toksičnost digitalisa, srčani blok, bradikardija | IIB** |

*Lekovi su navedeni po abecednom redu.

**Tip I u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji.

†Tip IIB u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji.

‡Samo reprezentativni članovi iz grupe beta blokatora su prikazani u tabeli, ali i drugi slični agensi mogu da se koriste u odgovarajućim dozama.

NP: nije primenjivo.

Digoksin. Digitalis nije naročito efikasan u kontroli komorske frekvencije tokom akutne AF. Suprotno tome, kod bolesnika sa perzistentnom aritmijom, naročito kada je prisutna i srčana insuficijencija, digoksin uglavnom efikasno reguliše brzinu rada srca^[416]. Prema rezultatima skorašnje metaanalize^[427], digitalis usporava srčanu frekvenciju u mirovanju više nego placebo; međutim, odavno se zna da, kod bolesnika sa AF, digoksin ne usporava brzinu rada srca tokom fizičke aktivnosti^[431]. Noviji podaci ukazuju da digoksin snižava frekvenciju komora kod bolesnika sa skorašnjom AF, ali je ovo dejstvo skromno i verovatno potiče od vagotoničnog uticaja na AV čvor.

Nedihidropiridinski antagonisti kalcijuma. Negativno inotropno dejstvo peroralnih antagonista kalcijuma zahteva oprez kada se ovi lekovi primenjuju kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. U odnosu na beta blokatore, kalcijumski antagonisti imaju prednost kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Prema rezultatima nekoliko studija, verapamil i diltiazem, u odnosu na placebo, značajno smanjuju srčanu frekvenciju u mirovanju i tokom fizičke aktivnosti, a kod većine bolesnika ostaje očuvana ili se popravlja tolerancija fizičke aktivnosti^[427]. Eksperimentalni podaci ukazuju da antagonisti kalcijumskih kanala sprečavaju i električno remodelovanje miokarda pretkomora^[421].

Kombinovana terapija. Da bi se postigla odgovarajuća kontrola brzine rada srca, često je potrebna primena kombinacije lekova, a pri tom treba voditi računa da ne dođe do prekomernog usporavanja rada srca. Da bi se postigla kontrola AV provođenja tokom fizičkog naprezanja, kao i radi konzistentne odgovarajuće regulacije srčane frekvencije, digoksin se obično kombinuje sa drugim lekovima. Digoksin i atenolol deluju sinregistički na AV čvor^[419], a kombinacija pindolola i digoksina je efikasnija u regulaciji brzine rada srca tokom fizičke aktivnosti nego

sam digoksin ili digoksin i verapamil, dok je u uslovima mirovanja dejstvo ove kombinacije manje izraženo^[424]. U principu, efikasnija je kombinacija digoksina i beta blokatora nego kombinacija digoksina i diltiazema^[419].

Drugi lekovi. Klonidin smanjuje komorsku frekvenciju za 15% do 20% i može biti koristan kod hipertenzivnih bolesnika sa AF^[432]. Propafenon ispoljava blago dejstvo beta blokatora i može da uspori provođenje kroz AV čvor, mada je ovo dejstvo retko dovoljno za regulisanje srčane frekvencije kod bolesnika sa AF. Ukoliko ritam pretkomora postane sporiji i pravilniji, AV provođenje može da se ubrza, i zbog toga se preporučuje kombinovanje propafenona sa nekim lekom koji usporava provođenje impulsa kroz AV čvor. Interakcije među lekovima mogu da povećaju nivo digoksina u serumu kada se ovaj lek daje istovremeno sa propafenonom. Peroralni amjodaron nije dovoljno ispitan u ovakvim okolnostima i ne bi trebalo da bude korišćen kao prvi terapijski izbor, zbog poznatih neželjenih efekata dugoročne primene. Peroralnom primenom amjodarona takođe se povećava nivo digoksina u serumu.

Nefarmakološka regulacija AV provođenja i pejsing

Arteficialna stimulacija, brzinom koja približno odgovara srednjoj komorskoj frekvenciji tokom spontanog AV provođenja, može da reguliše ritam komora tokom AF^[433]. Stimulacija komora produžava refrakterni period AV čvora zbog pojave skrivenog retrogradnog provođenja, a time se eliminišu komorski ciklusi duži od ciklusa komorskog pejsinga i smanjuje se broj kratkih komorskih ciklusa nastalih zbog brzog AV provođenja tokom AF. Na taj način, stimulacija komora može da se primenjuje kao tehnika za smanjenje iregularnosti ritma komora^[102]. Ovakav pristup može koristiti bolesnicima kod kojih je varijabilnost komorske frekvencije vrlo izražena, kao i za bolesnicima kod kojih se u mirovanju pojavljuje značajna bradikardija, usled primene lekova namenjenih kontro-

lisanju brzine rada srca tokom fizičke aktivnosti. Još uvek je sporna jasna uloga veštačkih predvodnika srčanog ritma u regulaciji frekvencije komora kod bolesnika sa AF.

Zaključci. Rezime preporuka za upotrebu farmakoloških agenasa radi kontrole srčane frekvencije tokom AF prikazan je u tabeli 16. Često je neophodna kombinacija lekova, kako bi se postigla regulacija komorske frekvencije kod bolesnika sa akutnom ili hroničnom AF. Tokom terapije, potrebno je pažljivo određivanje doze izabranih lekova, pa ipak neki bolesnici mogu da ispolje simptomsku bradikardiju koju treba lečiti trajnom veštačkom stimulacijom. Kada farmakološke intervencije ne mogu da spreče rekurentnu AF ili da regulišu brzinu rada srca u stalnoj AF, treba razmotriti primenu nefarmakološke terapije.

Nefarmakološka ablacija AV čvora

Ablacija AV čvora i ugradnja trajnog veštačkog predvodnika srčanog ritma vrlo efikasno otklanja simptome kod nekih bolesnika sa AF^[182,183,185,187]. U principu, bolesnicima sa AF i izraženim simptomima zbog brze komorske frekvencije, koja se ne može regulisati antiaritmikima ili negativnim hronotropnim lekovima, najviše koristi ovakav način lečenja. Ablacija AV čvora može biti naročito korisna za bolesnike kod kojih ubrzani rad srca dovodi do smanjenja sistolne funkcije leve komore, uprkos odgovarajućoj medikamentnoj terapiji. Metaanaliza 21 studije iz perioda od 1989. do 1998. godine, koja je obuhvatila ukupno 1181 bolesnika, pokazala je da ablacija AV čvora i implantacija trajnog veštačkog predvodnika srčanog ritma znatno popravljaju subjektivno stanje bolesnika i kvalitet života, istovremeno smanjujući učestalost obraćanja bolesnika zdravstvenim ustanovama zbog izrazito simptomatske AF refrakterne na medikamentno lečenje^[187]. U »Ablate and Pace« studiji koja je prospektivno uključila 156 bolesnika sa AF refrakternom na medikamentnu terapiju, radi procene efekta ovakvog nefarmakološkog terapijskog pristupa na kvalitet života, na toleranciju fizičkog naprezanja i na funkciju leve komore tokom jednogodišnjeg perioda praćenja posle ablacije^[183], ustanovljeno je značajno poboljšanje kvaliteta života, a kod bolesnika koji su pre ablacije imali oštećenu funkciju leve komore zabeleženo je povećanje ejekcione frakcije. Dve male randomizirane studije poredile su efekte ablacije AV čvora i medikamentne terapije na kvalitet života i simptome kod bolesnika sa paroksizmalnom^[185] i perzistentnom^[182] AF. Ablacija AV čvora je, u odnosu na medikamentnu terapiju, dovela do poboljšanja kod znatno većeg broja bolesnika.

Modifikacija provođenja u AV čvoru, eliminacijom propagacije talasa depolarizacije iz posteriornih delova pretkomora putem kateter ablacije, smanjuje izraženost simptoma i komorsku frekvenciju tokom AF, a da pri tom nije potrebna ugradnja trajnog veštačkog predvodnika srčanog ritma^[434,435]. Ova tehnika ipak ima i nekoliko ograničenja, uključujući nenamerno izazivanje kompletnog AV bloka i relativno veliki rizik od porasta

frekvencije komora tokom prvih šest meseci od ablacije. Dve male randomizirane studije su poredile strategiju kompletne ablacije AV čvora i ugradnje trajnog pejsmejkeera sa modifikacijom AV čvora; pokazalo se da potpuni prekid AV provođenja znatno smanjuje simptome kod bolesnika sa AF. Modifikacija AV čvora bez ugradnje trajnog veštačkog predvodnika srčanog ritma retko se primenjuje kod bolesnika sa AF i brzo frekvencijom komora. Komplikacije ablacije AV čvora obuhvataju naknadnu ugradnju trajnog pejsmejkeera, pojavu komorskih aritmija, pogoršanje funkcije leve komore (zabeleženo kod manjeg broja bolesnika), tromboembolizam zbog prekidanja anti-koagulantne terapije i veću učestalost transformacije paroksizmalne u perzistentnu AF. Jednogodišnji mortalitet, posle ablacije AV čvora i ugradnje trajnog pejsmejkeera, iznosi približno 6,3% (95% interval poverenja (CI) 5,5% do 7,2%) sa rizikom od iznenadne smrti približno 2,05 (95% CI 1,5% do 2,6%). Mada je sporna veza između nagle srčane smrti i ove procedure, smatra se da programiranje pejsmejkeera na veću nominalnu frekvenciju (80 do 90 udara u minutu) tokom prvih mesec dana posle ablacije smanjuje rizik od iznenadne smrti.

Bez obzira na to što kod bolesnika sa AF nedvosmisleno dolazi do subjektivnog poboljšanja posle ablacije AV čvora, primena ove tehnike ima nekoliko značajnih ograničenja koja se odnose na obaveznu primenu anti-koagulantne terapije, gubitak sinhronizacije pretkomora i komora i doživotnu zavisnost od veštačkog predvodnika srčanog ritma. Prisutan je i mali, ali realni rizik od iznenadne smrti uglavnom zbog torsade de pointes^[436]. Osim toga, ablacija AV nodalnog provodnog sistema može da spreči ili ograniči kasniju primenu novih nefarmakoloških terapijskih procedura. Kod bolesnika sa oštećenom dijasistolnom funkcijom leve komore (hipertrofične ili restriktivne kardiomiopatije, na primer) sinhronizovani rad pretkomora i komora je veoma važan za održavanje minutnog volumena srca, tako da ablacija AV čvora sa ugradnjom trajnog pejsmejkeera ne obezbeđuje i otklanjanje simptoma. Zbog svega toga, bolesnicima je potrebno predočiti sve detalje pre nego što se primeni ova ireverzibilna procedura.

Preporuke za kontrolu srčane frekvencije kod bolesnika sa AF

Klasa I:

- (1) Bolesnicima sa perzistentnom ili permanentnom AF treba meriti brzinu rada srca u mirovanju i tokom fizičke aktivnosti i treba je održavati u fiziološkim granicama primenom farmakoloških agenasa (uglavnom beta blokatora ili antagonista kalcijumskih kanala). (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (2) Beta blokatore ili antagoniste kalcijumskih kanala (verapamil, diltiazem) treba u akutnim uslovima primeniti intravenski, radi regulisanja frekvencije komora tokom AF, pod uslovom da nije prisutno provođenje preko akcesornog puta, izrazita hipotenzija ili srčana insuficijencija. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)

Tabela 15 Oralni farmakološki agensi za kontrolu srčane frekvencije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom

| Lek* | Doza punjenja | Početak | Uobičajena doza održavanja** | Glavni neželjeni efekti | Preporuke |
|--------------|--|-------------|---|---|-----------|
| Digoksin | 0,25mg PO svaka 2 sata, do 1,5mg | 2 sata | 0,125–0,375mg dnevno | Toksičnost digitalisa, srčani blok, bradikardija | I |
| Diltiazem | NP | 2–4 sata | 120–360mg dnevno u podjeljenim dozama; dostupni su i sporo delujući preparati | Hipotenzija, srčani blok, srčana insuficijencija | I |
| Metoprolol† | NP | 4–6 sati | 25–100mg dva puta dnevno | Hipotenzija, srčani blok, bradikardija, astma, srčana insuficijencija | I |
| Propranolol† | NP | 60–90 min | 80–240mg dnevno u podjeljenim dozama | Hipotenzija, srčani blok, bradikardija, astma, srčana insuficijencija | I |
| Verapamil | NP | 1–2 sata | 120–360mg dnevno u podjeljenim dozama; dostupni su i sporo delujući preparati | Hipotenzija, srčani blok, srčana insuficijencija, interakcija sa digoksinom | I |
| Amjodaron | 800mg dnevno nedelju dana 600mg dnevno nedelju dana 400mg dnevno 4–6 nedelja | 1–3 nedelje | 200mg dnevno | Pulmonalna toksičnost, diskoloracija kože, hipotireoidizam, kornealni depoziti, neuropatija očnog nerva, interakcija sa varfarinom, proaritmija | Ib |

PO: per os, NP: neprimenjivo.

*Lekovi su navedeni po abecednom redu.

**Preporučene doze održavanja su obično i neophodne, a mogu se, po potrebi, primeniti i veće doze leka.

† Samo reprezentativni članovi iz grupe beta blokatora su prikazani u tabeli, ali i drugi slični agensi mogu da se koriste u odgovarajućim dozama.

- (3) Električna kardioverzija je neodložna kod bolesnika sa akutnom paroksizmalnom AF i brzom komorskom frekvencijom udruženom sa akutnim infarktomiokarda, simptomatskom hipotenzijom, anginom pektoris ili srčanom insuficijencijom, kada izostane promptna reakcija na farmakološke mere. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**) (vidi Preporuke za farmakološku ili električnu kardioverziju AF.)

Klasa IIa:

- (1) Radi kontrole brzine rada srca u mirovanju i tokom fizičke aktivnosti, kod bolesnika sa AF treba primeniti kombinaciju digoksina i beta blokatora ili antagonista kalcijumskih kanala. Izbor leka treba da bude primeren svakom bolesniku, a dozu leka treba podesiti tako da se izbegne značajna bradikardija. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (2) Kada farmakoterapija nije dovoljna za regulaciju brzine rada srca kod bolesnika sa AF, treba primeniti nefarmakološku terapiju. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Klasa IIb:

- (1) Kod bolesnika sa perzistentnom AF treba primeniti digoksin, kao jedini lek za regulisanje brzine rada srca u mirovanju. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
- (2) Intravenski kinidin, prokainamid, dizopiramid, ibutilid ili amjodaron treba primeniti kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa AF i provođenjem preko akcesornog puta. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)

- (3) Kada se kod bolesnika sa AF i provođenjem impulsa preko akcesornog puta pojavi vrlo brza tahikardija ili znaci hemodinamske nestabilnosti, potrebna je hitna kardioverzija. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)

Klasa III:

- (1) Kod bolesnika sa paroksizmalnom AF treba primeniti digitalis kao jedini lek za kontrolu brze komorske frekvencije tokom AF. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
- (2) Primena kateter ablacije bez prethodne medikamentne terapije za kontrolu AF. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Prevenција tromboembolizma

Stratifikacija rizika

Epidemiološki podaci. Učestalost moždanog udara kod bolesnika sa AF povezana je sa pratećim kardiovaskularnim oboljenjem^[10,28,165,166]. U jednoj maloj retrospektivnoj populacionoj studiji, u oblasti Olmsted u Minesoti, koja je obuhvatila period od preko tri decenije, petnestogodišnji kumulativni rizik od moždanog udara kod osoba sa lone AF (mlađi od 60 godina, bez kliničkih i ehokardiografskih znakova kardiopulmonalnog oboljenja) bio je 1,3%^[10]. Suprotno tome, u Framingham studiji^[20] učestalost moždanog udara, prilagođena životnom dobu, tokom perioda praćenja od prosečno 11 godina bila je

Tabela 16 Sažetak preporuka za korišćenje farmakoloških agenasa za kontrolu komorske frekvencije u atrijalnoj fibrilaciji

| Lek* | Način primene | Tip preporuke | Stepen pouzdanosti dokaza |
|----------------------|------------------------|---------------|---------------------------|
| Diltiazem | Intravenski | I | A |
| Esmolol | Intravenski | I | A |
| Verapamil | Intravenski ili oralno | I | A |
| Drugi beta blokatori | Intravenski ili oralno | I | B |
| Digoksin | Intravenski ili oralno | IIa | B |

*Doze lekova u ovim studijama ne moraju biti iste kao doze koje preporučuje proizvođač.

28,2% kod osoba sa lone AF slobodnije definisanom, tako da je grupa obuhvatila i osobe sa arterijskom hipertenzijom ili kardiomegalijom na rendgenskom snimku grudnog koša, dok je istovremeno u kontrolnoj grupi zdravih osoba učestalost moždanog udara bila 6,8%^[20]. U Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) studiji, godišnji rizik od ishemijskog moždanog udara bio je sličan za bolesnika sa rekurentnom (3,2%) i permanentnom (3,3%) AF. Oni bolesnici koji su ranije već imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak, tokom daljeg praćenja, imali su učestalost moždanog udara oko od 10% do 12% godišnje, uprkos uzimanju aspirina, a primena oralne anti-koagulantne terapije je posebno koristila ovim bolesnicima^[438,439]. Osim prethodnog tromboembolizma, u nezavisne činioce rizika od moždanog udara u nevalvularnoj AF, nedvosmisleno spadaju arterijska hipertenzija, životno doba i šećerna bolest^[28,163,165,440,441]. Drugi činioci, kao što su ženski pol, sistolni krvni pritisak preko 160 mmHg i disfunkcija leve komore, nisu tako jasno povezani sa moždanim udarom^[163,167,442]. Relativni rizik od ishemijskog moždanog udara, prema pojedinim kliničkim svojstvima, izveden analizom podataka iz pet randomiziranih studija sa kontrolnom grupom bolesnika koji nisu dobijali antikoagulantnu terapiju, prikazan je u tabeli 17. Skoro polovina moždanih udara povezanih sa AF nastaje kod osoba starijih od 75 godina (slika 15), s AF je najučestaliji uzrok masivnog moždanog udara kod starijih žena^[14,440,442]. Smatra se da kod starijih osoba postoji povećan rizik od hemoragijskih komplikacija antikoagulantne terapije^[443], tako da se kod njih ređe primenjuju oralni antikoagulansi, čak i u situacijama u kojima je njihova efikasnost dokazana^[444]. Posebno pažljivo razmatranje načina lečenja ovih starijih bolesnika kritična je tačka u efikasnoj profilaksi moždanog udara^[440].

Prema nekolicini objavljenih radova, bolesnici sa AF u sklopu tireotoksikoze, koja je često udružena sa ispoljenom kongestivnom srčanom insuficijencijom, takođe imaju povećan rizik od moždanog udara^[445-447], mada je mehanizam povećanog embolijskog potencijala nejasan^[121,448,449]. Shvatanje da su bolesnici sa AF i tireotoksikozom izloženi povećanom tromboembolijskom riziku dovedeno je u pitanje posle poređenja bolesnika sa tireotoksikozom i AF sa bolesnicima koji su u sinusnom ritmu; logističkom regresionom analizom je ustanovljeno da je samo životno doba nezavisni predskazatelj cerebralnih ishemijskih događaja^[199]. U grupi bolesnika sa AF, 13% je doživelo ishemijski cerebrovaskularni atak (6,4%

godišnje), a u grupi sa sinusnim ritmom svega 3% (1,7% godišnje)^[121,169,200], mada u ovom istraživanju nije izvršeno prilagođavanje prema periodu praćenja niti prema vremenskom intervalu koji je protekao do pojave neželjenog događaja (cerebrovaskularnog infarkta). Kada su bolesnici sa tranzitornim ishemijskim atacima isključeni iz analize, povećani rizik od moždanog udara kod bolesnika sa AF je dostigao statističku značajnost ($P=0,03$)^[199]. Mada i dalje nije jasno da li kod bolesnika sa AF u sklopu tireotoksikoze postoji posebno povećan rizik od tromboembolijskih cerebrovaskularnih komplikacija, autori ovih preporuka se zalažu za primenu antikoagulantne terapije, ukoliko nisu prisutne kontraindikacije, i to bar dok se ne postigne eutireoidno stanje i dok se ne koriguje kongestivna srčana insuficijencija.

Atrijalna fibrilacija je česta komplikacija hipertrofične kardiomiopatije. Studije o bolesnicima sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i AF^[451] dosledno nalaze veliku incidenciju moždanog udara i sistemskih embolija kod ovih bolesnika^[452-455]. Ovakve retrospektivne longitudinalne studije nalaze moždani udar ili sistemske embolijske događaje kod od 20% do 40% bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i AF, praćenih prosečno četiri do 11 godina, što daje godišnju učestalost tromboembolizma između 2,4% i 7,1%. U činioce udružene sa sistemskim embolijama kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom, pored AF, spadaju odmaklo životno doba^[455], hipertenzija^[453], kalcifikacija mitralnog anulusa i uvećanje leve pretkomore^[453]. Multivarijantnom analizom izdvajaju se životno doba i AF, kao nezavisni predskazatelji tromboembolizma^[455]. Mada nije objavljena nijedna randomizirana studija o antikoagulantnoj terapiji, incidenca tromboembolizma kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i AF dovoljno je velika da obavezuje na razmatranje primene antikoagulantne terapije kod ovih bolesnika.

Uloga ehokardiografije u stratifikaciji rizika. Transtorakalna ehokardiografija je rađena kod bolesnika sa nevalvularnom AF i kod placebo učesnika randomiziranih kliničkih studija o antitrombotičnoj terapiji i na taj način je ustanovljena nezavisna prediktivna vrednost transtorakalne ehokardiografije za tromboembolijske događaje^[166,456]. Fibrokalcifikantna bolest mitralnog anulusa bila je predskazatelj tromboembolizma u BATAF (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation) studiji^[456], ali ne i u SPAF studiji, prema čijim rezultatima prediktivne vrednosti veličine leve pretkomore i funkcije

leve komore ne zavise od drugih kliničkih parametara^[166]. Metaanaliza tri randomizirane studije o antitrombotičnoj terapiji ustanovila je da je umerena do značajna disfunkcija leve komore jedini nezavisni ehokardiografski predskazatelj moždanog udara kod bolesnika sa AF, kod kojih su analizom bili obuhvaćeni i različiti klinički parametri^[457]. Dijametar leve pretkomore bio je manje koristan predskazatelj ishemijskih komplikacija^[457].

Naknadna analiza bolesnika koji su dobijali aspirin, u multicentričnim studijama o antitrombotičnoj terapiji u nevalvularnoj AF, dala je različite rezultate u odnosu na ulogu transtorakalne ehokardiografije u proceni tromboembolijskog rizika^[29,121]. Naknadna analiza bolesnika na aspirinu (325 mg dnevno) u SPAF I i II studijama otkrila je nekoliko nezavisnih kliničkih i transtorakalnih ehokardiografskih činilaca tromboembolizma. Ipak, jedini ehokardiografski nezavisni predskazatelj bilo je frakciono skraćenje leve komore manje od 25% (dobijeno M-mod tehnikom) i to kada je udruženo sa skorašnjom (tokom poslednjih 100 dana) kongestivnom srčanom insuficijencijom. Nezavisni klinički faktori rizika za tromboembolizam su, prema ovim analizama, raniji tromboembolijski događaji, životno doba (kod žena preko 75 godina) i sistolna hipertenzija (preko 160 mmHg u dva uzastopna merenja). Šema za stratifikaciju rizika od tromboembolijskih komplikacija, dobijena ovim analizama, poslužila je kao osnova za SPAF III studiju. Mada je stratifikacija rizika uključila i jedan ehokardiografski kriterijum, klinička svojstva su nedvosmisleno bila dominantni činioci za procenu rizika. Analizom koja je obuhvatila ukupno 2.012 bolesnika koji su dobijali aspirin iz sve tri SPAF studije, uključujući i 290 bolesnika iz SPAF III studije koji su dobijali relativno nedelotvornu fiksnu kombinaciju aspirina i varfarina (1 do 3 mg dnevno; međunarodni normalizovani odnos - INR, 1,2 do 1,5) nije izdvojen nijedan transtorakalni ehokardiografski parametar kao nezavisni predskazatelj tromboembolizma. The Embolism in Left Atrial Thrombi (ELAT) studija je ispitivala 409 ambulantičnih bolesnika sa nevalvularnom AF koji su dobijali aspirin (160 mg dnevno); svakom bolesniku je pri uključanju u studiju urađen transtorakalni i transezofagusni ehokardiografski pregled. Mada je frakciono skraćenje leve komore bilo povezano sa tromboembolijskim komplikacijama u univarijantnoj analizi, nije identifikovan ni jedan nezavisni ehokardiografski predskazatelj tromboembolizma^[169].

Transezofagusna ehokardiografija (TEE). TEE je najsenzitivnija i najspecifičnija »imidžing« tehnika za otkrivanje tromba u levoj pretkomori i u aurikuli leve pretkomore, daleko iznad transtorakalne ehokardiografije^[121]. Ova tehnika omogućava i detaljnu procenu drugih uzroka kardiogenog embolizma^[200], kao i procenu funkcije aurikule leve pretkomore^[199]. Nekoliko TEE parametara je povezano sa tromboembolizmom (uključujući abnormalnosti u levoj pretkomori ili njenoj aurikuli, kao što su postojanje tromba, smanjena brzina protoka krvi i spontani eho kontrast), a i ateromatoza aorte^[156,458].

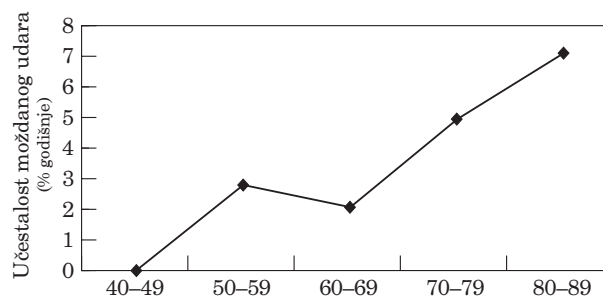
Postojanje tromba u levoj pretkomori ili u aurikuli leve pretkomore jeste kontraindikacija za planiranu (elektivnu)

Tabela 17 Faktori rizika za ishemijski moždani udar i sistemski embolizam kod bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom

| Faktori rizika (kontrolne grupe) | Relativni rizik |
|--|-----------------|
| Prethodni moždani udar ili TIA | 2,5 |
| Hipertenzija | 1,6 |
| Kongestivna srčana insuficijencija | 1,4 |
| Odmaklo životno doba (kontinuirano, po dekadama) | 1,4 |
| Diabetes mellitus | 1,7 |
| Koronarna bolest srca | 1,5 |

TIA: tranzitorni ishemijski atak. Podaci su dobijeni analizom rezultata pet studija o primernoj prevenciji²⁸. Kao grupa, bolesnici sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom su u 6 puta većem riziku od tromboembolizma od bolesnika u sinusnom ritmu.

Relativni rizik se odnosi na poređenje sa bolesnicima koji imaju atrijalnu fibrilaciju bez drugih faktora rizika navedenih u tabeli.



Slika 15 Učestalost moždanog udara u odnosu na životno doba bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom u Framingham Heart studiji. Podaci iz Wolf i sar.^[23]

kardioverziju AF. Međutim, ni odsustvo vidljivog tromba ne isključuje tromboembolijske komplikacije posle kardioverzije, ukoliko bolesnici ne dobijaju antikoagulantnu terapiju^[205,459]. Elektivna kardioverzija AF zasnovana na TEE nalazu, prema objavljenim podacima, daje rezultate poredbene sa konvencionalnom primenom antikoagulantne terapije tokom tri nedelje pre i četiri nedelje posle kardioverzije, kada su u pitanju tromboembolizam i mortalitet^[201] (vidi: Konverzija u sinusni ritam i tromboembolizam). Prema tome, transtorakalna ehokardiografija je korisna za definisanje porekla AF (otkrivanjem reumatske bolesti mitralne valvule ili hipertrofične kardiomiopatije, na primer), a TEE može da pruži dodatne podatke za procenu tromboembolijskog rizika.

Kod visokorizičnih bolesnika sa AF, sledeći ehokardiografski parametri su udruženi sa tromboembolizmom: oštećena sistolna funkcija leve komore (procenjena transtorakalnom ehokardiografijom), tromb, gust spontani eho kontrast ili smanjena brzina protoka krvi u aurikuli leve pretkomore i kompleksni ateromatozni plakovi u torakalnoj aorti (nađeni TEE pregledom). Drugi ehokardiografski znaci, kao što su dijametar leve pretkomore i fibrokalcifikantne promene endokarda, nisu dosledno povezani sa tromboembolizmom i mogu biti u interakciji sa drugim činiocima. Oralna antikoagulantna terapija efikasno

smanjuje rizik od moždanog udara kod bolesnika sa AF i prisutnim faktorima rizika za tromboembolizam. Još uvek nije sasvim jasno da li odsustvo pomenutih činilaca koji povećavaju rizik od tromboembolija pruža mogućnost da se izbegne antikoagulantna terapija, a da bezbednost bolesnika sa AF ne bude ugrožena pretpostavkom da spadaju u niskorizičnu grupu.

Terapijske implikacije. Dovoljno je ispitana efikasnost i bezbednost oralnih antikoagulantnih lekova i aspirina u prevenciji moždanog udara kod bolesnika sa AF^[460]. Izbor pogodnih antitrombotičnih terapija u kontekstu tromboembolijskog rizika razmatra se u daljem tekstu (tabele 18. i 19). Bolesnicima sa AF i niskom učestalošću moždanog udara, koji dobijaju aspirin, ne mora naročito koristiti antikoagulantna terapija, jer je rizik od moždanog udara i inače mali, a oralna antikoagulantna terapija obavezuje na česte medicinske kontrole^[457,461]. Individualna procena rizika od moždanog udara, za svakog bolesnika sa AF, ključni je činilac u donošenju odluke o antikoagulantnoj terapiji^[29], a precizna procena aktuelnog rizika radi izbora optimalne antitrombotičke terapije postala je glavno kliničko pitanje. Isto tako, još uvek je sporno koji je to stepen rizika od moždanog udara pri kom primena antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF postaje obavezna. Kod bolesnika, kod kojih rizik od moždanog udara ne prelazi 2% godišnje kada uzimaju aspirin, primena antikoagulantne terapije nije naročito korisna; potrebno je godinu dana lečiti oralnim antikoagulantom 100 bolesnika da bi se sprečio jedan moždani udar^[460]. Kod visokorizičnih bolesnika sa AF, kod kojih je godišnja učestalost moždanog udara veća od 6% uz terapiju aspirinom, poredbeni broj bolesnika koji treba da uzimaju antikoagulantnu terapiju je 25 ili i manje, što govori u prilog opravdanosti primene antikoagulantne terapije kod ovih bolesnika. Što se tiče rutinske primene peroralne antikoagulantne terapije kod bolesnika sa intermedijarnim rizikom od moždanog udara (preko 2%, ali manje od 6% godišnje), mišljenja su još uvek podeljena.

Nedavno su predložene tri kliničke šeme za procenu rizika od ishemičnog moždanog udara kod bolesnika sa AF i sve se, posredno ili neposredno, zasnivaju na analizama prospektivno praćenih učesnika kliničkih studija u kojima je ispitivana antitrombotična terapija^[441,457,462]. Jedna grupa kriterijuma počiva na zbirnoj multivarijantnoj analizi grupe od 1.593 pripadnika kontrolnih ili placebo grupa iz pet randomiziranih studija o primarnoj prevenciji moždanog udara, u kojima je, tokom prosečnog perioda praćenja od 1,4 godine, zabeleženo 106 ishemijskih moždanih udara^[28]. Jedna od ovih šema deli bolesnike sa AF u dve velike grupe, razdvajajući one sa malim rizikom od bolesnika sa umerenim ili velikim rizikom od moždanog udara. Ehokardiografski parametri početno nisu bili uzeti u obzir, a naknadna analiza podataka iz tri studije pokazala je da je sistolna disfunkcija leve komore nezavisni predskazatelj povećanog rizika od moždanog udara^[457]. Kriterijumi SPAF studije zasnovani su na multivarijantnoj analizi 854 učesnika određena da

uzimaju aspirin u SPAF I i II kliničkoj studiji, sa srednjim periodom praćenja od 2,3 godine, tokom kojeg je zabeleženo 68 ishemijskih moždanih udara. Treća grupa kriterijuma je formirana dogovorom eksperata^[462], na osnovu dve prethodne šeme i drugih objavljenih podataka, i prema njoj se bolesnici dele u grupe sa malim, srednjim i velikim rizikom od moždanog udara (tabela 18).

Svaka od ovih šema je prediktivna za moždani udar, ali među njima postoje razlike koje mogu imati znatne implikacije u lečenju bolesnika sa AF. Kriterijumi, dobijeni analizom rezultata studija, o primarnoj prevenciji moždanog udara^[28], kao i kriterijumi formulisani dogovorom eksperata^[462], posebno izdvajaju manji broj bolesnika kod kojih je rizik od moždanog udara još manji nego kod bolesnika svrstanih u niskorizičnu grupu na osnovu kriterijuma SPAF studije^[463]. Šema SPAF studije, takođe, izdvaja neke muškarce sa AF, starije od 75 godina, kao podgrupu sa malim rizikom od moždanog udara, dok druge šeme svrstavaju sve bolesnike starije od 75 godina u grupu sa visokim rizikom.

Mada se stratifikacijom rizika od moždanog udara izdvajaju bolesnici kojima može mnogo koristiti primena antikoagulantne terapije, kao i oni kod kojih je korist od takvog načina lečenja zanemarljiva, ostalo je sporno pitanje koji je to granični nivo rizika za obaveznu primenu antikoagulantne terapije. Mišljenja su naročito podeljena kada se radi o bolesnicima sa intermedijarnim rizikom od moždanog udara (od 3% do 5% godišnje). Neki autori se zalažu za rutinsku primenu antikoagulantne terapije kod ove grupe bolesnika^[464], dok drugi smatraju da je poželjna individualna procena svakog bolesnika, sa odmeravanjem rizika od mogućih hemoragijskih komplikacija antikoagulantne terapije i razmatranjem ličnih afiniteta samog bolesnika^[29,436]. Pojedinačni afiniteti bolesnika sa AF kojima je dopušteno da biraju oblik antikoagulantne terapije (grupa bolesnika sa intermedijarnim rizikom od moždanog udara) veoma se razlikuju. Neki bolesnici biraju antikoagulantnu terapiju, a drugi ne^[465].

Rizik od tromboembolizma kod bolesnika sa hroničnim atrijalnim flaterom je, prema mišljenju većine autora, veći nego kod osoba u sinusnom ritmu, ali manji nego kod bolesnika sa perzistentnom ili permanentnom AF. Na osnovu multivarijantne analize, Wood i sar.^[466] su pronašli da je arterijska hipertenzija jedini signifikantni činilac u korelaciji sa ranijim tromboembolizmom kod bolesnika sa hroničnim atrijalnim flaterom. Biblo i sar.^[467] su nedavno objavili rezultate retrospektivne analize podataka skupljenih tokom osam godina u grupi od ukupno 749.988 hospitalizovanih starijih bolesnika, od kojih je 17.413 imalo atrijalni flater, a 337.428 atrijalnu fibrilaciju. U odnosu na kontrolnu grupu, ukupni relativni rizik od moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnim flaterom je bio 1,406, a kod bolesnika sa AF 1,642. Pridružena srčana insuficijencija, reumatska bolest srca i hipertenzija su izdvojeni kao predskazatelji epizoda AF kod bolesnika sa atrijalnim flaterom. Relativni rizici od pojave epizode AF za svako od ovih komorbidnih stanja pojedinačno, iznosili su 1,243, 1,464 i 1,333^[467].

Tabela 18 *Objavljene šeme za stratifikaciju rizika u primarnoj prevenciji tromboembolizma kod bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom*

| Izvor | Visoki rizik | Intermedijerni rizik | Nizak rizik |
|---|---|--|--|
| Atrial Fibrillation Investigators ^[185] | Stariji od 65 godina Hipertenzija Koronarna bolest srca Diabetes mellitus | | Mladi od 65 godina Bez visokorizičnih svojstava |
| American College of Chest Physicians ^[473] | Stariji od 75 godina Hipertenzija Disfunkcija leve komore‡ Više od jednog intermedijernog faktora rizika | Starost 65–75 godina Diabetes mellitus Koronarna bolest srca Tireotoksikoza | Mladi od 65 godina Bez faktora rizika |
| Stroke Prevention in Atrial Fibrillation ^[468] | Žene starije od 75 godina Sistolni krvni pritisak preko 160mmHg Disfunkcija leve komore‡ | Hipertenzija Bez visokorizičnih svojstava | Bez visokorizičnih svojstava Bez hipertenzije |

Bolesnici su klasifikovani na osnovu prisustva ili odsustva bilo kog faktora rizika. Uzeto, uz dozvolu, iz Am J Med, Vol. 109, Pearce i sar., Assessment of these schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation, pp 45-51, 2000, uz dozvolu, iz Excerpta Medica, Inc.

*Bolesnici sa AF i ranijim tromboembolizmom su u visokom riziku od moždanog udara i u takvim situacijama je indikovana antikoagulantna terapija za sekundarnu prevenciju.

†Nisu razdvojeni visokorizični od bolesnika sa intermedijernim rizikom.

‡Disfunkcija leve komore se odnosi na umerene do izrazite poremećaje kontraktilnosti zidova globalno procenjene dvodimenzijском ehokardiografijom, zatim na sniženu ejectionu frakciju, frakciono skraćenje manje od 0,25 prema M-mode ehokardiografiji ili na klinički ispoljenu srčanu insuficijenu.

Atrijalni flater nije česta hronična aritmija i prateći rizik od tromboembolizma nije tako precizno utvrđen kao kod atrijalne fibrilacije. Dok se ne dobije više podataka, uprkos tome što rizik od tromboembolijskih komplikacija u atrijalnom flateru može biti manji nego u atrijalnoj fibrilaciji, razumno je za obe aritmije koristiti slične kriterijume za procenu rizika od tromboembolizma.

Antitrombotična terapija za prevenciju ishemijskog moždanog udara i sistemskog embolizma

Do 1990. godine antitrombotična terapija za prevenciju ishemijskog moždanog udara i sistemskog embolizma kod bolesnika sa AF uglavnom je bila ograničena na bolesnike sa AF i reumatskom bolešću srca ili veštačkim mehaničkim srčanim zaliscima^[14]. Antikoagulantna terapija je bila primenjivana i kod bolesnika koji su već pretrpeli ishemijski moždani udar, radi prevencije recidiva, s tim što je započinjanje antikoagulantne terapije često odlagano za kasnije, kako bi se izbegla transformacija ishemijskog u hemoragični moždani udar. Neki autori su se zalagali i za primenu antikoagulantne terapije kod bolesnika sa tireotoksikozom i drugim oboljenjima udruženim sa kardiomiopatijom i AF. Pet velikih randomiziranih studija, objavljenih između 1989. i 1992. godine, ispitalo je oralnu antikoagulantnu terapiju, a dve studije su procenjivale i ulogu aspirina u primarnoj prevenciji tromboembolizma kod bolesnika sa nevalvularnom AF^[32,456,468,469] (slika 16. i tabela 20). Šest studija je ispitalo sekundarnu prevenciju kod bolesnika koji su već pretrpeli moždani udar ili tranzitorni ishemični atak^[439]. Metaanaliza po principu planiranog lečenja (»intention to treat«) pokazala je da je odgovarajuća doza oralnog

antikoagulansa veoma efikasna terapija za prevenciju svih moždanih udara (ishemijskih i hemiragijskih) i da smanjuje rizik od cerebrovaskularnog inzulta za 61% (95% CI 47% do 71%) u odnosu na placebo^[460] (slika 17). Smanjenje rizika je bilo slično u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, kao i kod bolesnika sa lakšim i težim moždanim udarima. Kada su iz analize isključeni bolesnici koji u vreme moždanog udara nisu dobijali antikoagulantnu terapiju, preventivna efikasnost oralnih antikoagulantnih lekova premašila je 80%. Među pomenutim studijama, četiri su bile placebo kontrolisane; od dve studije koje su bile »dvostruko slepe« u odnosu na antikoagulantnu terapiju^[469], jedna je vrlo rano prekinuta zbog očiglednih dokaza da je antikoagulantna terapija superiorna u odnosu na placebo. U tri studije oralni antikoagulans je doziran prema protrombinskom vremenu; dve studije su koristile INR sa ciljnim rasponom između 2,5 i 4, odnosno između 2 i 3. Ove studije su prikazane u tabeli 20. Period praćenja u ovim studijama kretao se između jedne i dve godine, najduže 2,2 godine, dok u kliničkoj praksi, potreba za antitrombotičnom terapijom kod bolesnika sa AF po pravilu traje znatno duže.

Antikoagulantna terapija povećava učestalost i težinu ekstrakranijalnih i intrakranijalnih hemoragija, a sve pomenute velike studije su isključivale bolesnike kod kojih je procenjeno da postoji povećan rizik od krvarenja. Životno doba bolesnika i jačina antikoagulantne terapije su najznačajniji predskazatelji većih hemoragija^[470-473], tako da su učesnici ovih studija, prosečno stari 69 godina, pažljivo birani i praćeni. Zbog toga nije sigurno da se relativno mali rizik od značajnijih hemoragija, prema rezultatima ovih studija, može nekritično preneti i na svakod-

Tabela 19 Pristup antitrombotičnoj terapiji kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom, zasnovan na procenjenom riziku

| Karakteristike bolesnika | Antitrombotična terapija | Klasa preporuka |
|--|--|-----------------|
| Mladi od 60 godina, bez srčanog oboljenja (lone AF) | Aspirin (325 mg dnevno) ili bez terapije | I |
| Mladi od 60 godina, sa srčanim oboljenjem ali bez faktora rizika* | Aspirin (325 mg dnevno) | I |
| Stariji od 60 godina, bez faktora rizika* | Aspirin (325 mg dnevno) | I |
| Stariji od 60 godina sa diabetes mellitusom ili koronarnom bolešću | Oralni antikoagulans (INR 2,0–3,0) | I |
| | Dodavanje aspirina 81–162 mg dnevno je stvar izbora | IIB |
| Stariji od 75 godina, naročito žene | Oralni antikoagulans (INR oko 2,0) | I |
| Srčana insuficijencija | | |
| Ejekciona frakcija leve komore manja ili jednaka 0,35, tireotoksikoza i hipertenzija | Oralni antikoagulans (INR 2,0–3,0) | I |
| | | |
| Reumatska bolest srca (mitralna stenoza) | Oralni antikoagulans (INR 2,5–3,5 ili i više kada je potrebno) | |

Veštački srčani zalisci
 Raniji tromboembolizam
 Perzistentni atrijalni tromb viden transezofagusnom ehokardiografijom

F: atrijalna fibrilacija. INR: internacionalni normalizovani odnos.

*Faktori rizika za tromboembolizam obuhvataju srčanu insuficijenciju, ejekcionu frakciju leve komore ispod 0,35 i arterijsku hipertenziju.

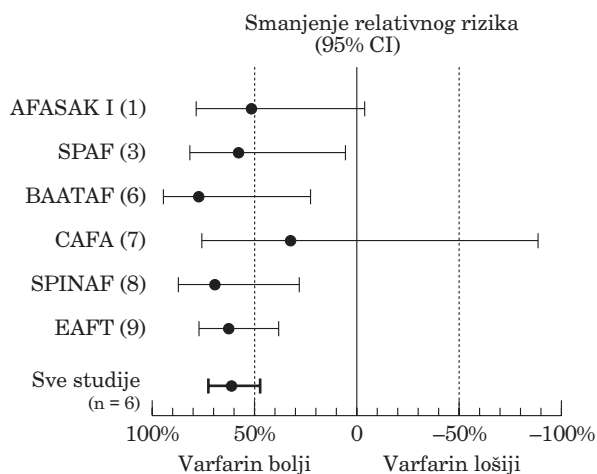
nevene situacije u kliničkoj praksi, gde je prosečno životno doba bolesnika sa AF oko 75 godina, a efekti antikoagulantne terapije se ne mogu tako često i precizno kontrolisati kao u uslovima ciljane studije^[37,474].

Intenzitet antikoagulantne terapije zavisi od ravnoteže između prevencije ishemijskog moždanog udara i izbegavanja hemoragijskih komplikacija. Primena najniže efikasne doze antikoagulantnog leka, kako bi rizik od hemoragijskih komplikacija bio sveden na najmanju moguću meru, naročito je važna kod starijih bolesnika sa AF. Maksimalna zaštita od ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa AF verovatno se postiže kada je vrednost INR između 2,0 i 3,0^[438,475,476]; vrednost INR 1,6 do 2,5 izgleda pruža 80% zaštite koja se postiže optimalnom antikoagulantnom terapijom (slika 17)^[475,477]. Dve randomizirane studije sa ciljnim vrednostima INR između 1,4 i 2,8 (procenjena srednja postignuta vrednost INR je bila od 2,0 do 2,1) pronašle su da se ovakvim doziranjem antikoagulantne terapije postiže najveće smanjenje relativnog rizika od moždanog udara. Tokom studije u kojoj su bolesnici sa ranijim moždanim udarom ili tranzitornim ishemijskim atakom randomizirani u grupu sa ciljnim INR između 2,2 i 3,5 i grupu sa ciljnim INR u intervalu od 1,5 do 2,1, veća učestalost masivnih hemoragija zabeležena je u grupi bolesnika kod kojih je primenjena intenzivnija antikoagulantna terapija (INR 2,2 do 3,5)^[478]. Za bolesnike sa nevalvularnom AF, antikoagulantna terapija je, dozirana tako da vrednost INR bude između 1,6 i 3,0, efikasna i relativno bezbedna. Za primarnu prevenciju moždanog udara kod većine bolesnika sa AF mlađih od 75 godina, kao i za sekundarnu prevenciju, vrednost INR oko 2,5 (između 2,0 i 3,0) izgleda prihvatljivo. Vrednost INR oko 2,0 (između 1,6 i 2,5) preporučuje se za primarnu prevenciju moždanog udara kod bolesnika sa AF, starijih od 75 godina. Prema

podacima iz kliničkih studija, vrednosti INR postignute tokom perioda praćenja češće su bile ispod nego iznad ciljnog intervala. Antikoagulantna terapija male jačine zahteva posebne napore da vrednost INR što ređe i što kraće bude ispod donje granice ciljnog opsega, jer je za to vreme zaštita od moždanog udara znatno smanjena.

Kod bolesnika koji uzimaju antikoagulans povremeno može biti neophodan prekid terapije zbog planiranih hirurških intervencija. Bolesnici sa veštačkim mehaničkim valvulama moraju, umesto oralne antikoagulantne terapije u takvim prilikama dobiti nefrakcionisani ili niskomolekularni heparin, kako bi se sprečila tromboza^[479,480]. Za ostale bolesnika sa AF, kod kojih treba obaviti hiruršku ili dijagnostičku intervenciju koja nosi rizik od hemoragijskih komplikacija, na osnovu ekstrapolacije podataka o godišnjoj učestalosti tromboembolizma kod bolesnika sa nevalvularnom AF, postoji saglasnost autora ovih preporuka da antikoagulantna terapija može biti prekinuta najviše nedelju dana bez supstitucione primene heparina. Kod bolesnika sa velikim rizikom od moždanog udara, kao i u situacijama kada prekid peroralne antikoagulantne terapije treba da traje duže od nedelju dana, može se primeniti nefrakcionisani heparin intravenoski ili niskomolekularni heparin subkutano.

Zamena nefrakcionisanog heparina niskomolekularnim preparatima, kod bolesnika sa AF, uglavnom se zasniva na analogiji sa tromboembolijskom bolešću vena. U principu, niskomolekularni heparini imaju nekoliko farmakoloških prednosti u odnosu na nefrakcionisani heparin: duži poluživot, pouzdaniju bioraspodeljivost (preko 90% posle subkutane injekcije), predvidljiviji klirens koji omogućava subkutanu primenu jednom ili dva puta dnevno i predvidljivo antitrombotično dejstvo (prema telesnoj težini) koje dopušta primenu fiksne doze leka bez laboratorijskog praćenja, izuzev u posebnim okolnostima, kao



Slika 16 Antitrombotična terapija za prevenciju moždanog udara (ishemijskog i hemoragičnog) kod bolesnika sa nevalvularnom AF: varfarin u poređenju sa placebo. Uzeto, uz dozvolu, iz Hart i sar.^[163, 460] *Ann Intern Med* 1999; 492–501. (The American College of Physicians-American Society of Internal Medicine ne odgovaraju za tačnost prevoda.)

što su gojaznost, bubrežna insuficijencija ili trudnoća^[481]. Lečenje niskomolekularnim heparinom nosi manji rizik od trombocitopenije, poznatog neželjenog efekta nefrakcionisanog heparina^[482]. Pogodna svojstva niskomolekularnih heparina mogu da pojednostave lečenje AF u akutnim situacijama, kao i da smanje ili eliminišu potrebu za hospitalizacijom radi započinjanja antikoagulantne terapije. Bolesnici sa AF mogli bi ambulantno, sami sebi davati niskomolekularni heparin, čime bi se troškovi planirane kardioverzije znatno smanjili^[483].

Kod bolesnika sa AF, aspirin pruža skromnu zaštitu od moždanog udara (slika 18). Metaanaliza rezultata pet randomiziranih studija pokazala je da se primenom aspirina rizik od moždanog udara smanjuje za 19% (95% CI 2% do 34%)^[460]. Dejstvo aspirina na smanjenje učestalosti moždanog udara nije bilo tako dosledno u ovim studijama kao efekat oralne antikoagulantne terapije^[460, 484]. Moguće je da su neke razlike među bolesnicima uticale na efikasnost lečenja aspirinom. Na primer, aspirin je smanjio učestalost moždanog udara za 33% u studijama o primarnoj prevenciji (u kojima je u placebo grupi godišnja učestalost moždanog udara iznosila 5%), dok je u studijama o sekundarnoj prevenciji primenom aspirina postignuto smanjenje učestalosti za 11%, pri godišnjoj učestalosti moždanog udara u placebo grupi od oko 14%^[460]. Aspirin bi mogao biti efikasniji kod bolesnika sa AF koji imaju i arterijsku hipertenziju ili dijabetes^[484, 485], kao i u smanjenju učestalosti nekardioembolijskih u odnosu na kardioembolijske ishemijske moždane udare kod bolesnika sa AF^[119]. Kardioembolijski moždani udari su obično masivniji i ostavljaju više posledica nego nekardioembolijski inzulti^[460], tako da je zaštita koju pruža aspirin, kod bolesnika sa AF, utoliko manja ukoliko je rizik od masivnih kardioembolijskih moždanih udara veći^[155].

Ukratko rečeno, oralna antikoagulantna terapija je efikasnija od aspirina u prevenciji moždanog udara kod bolesnika sa AF, bar prema rezultatima posrednih poređenja, kao i prema metaanalizi rezultata pet randomiziranih studija, koja pokazuje smanjenje rizika od moždanog udara za 33% (95% CI 13% do 49%) kod bolesnika sa AF lečenih antikoagulantnom terapijom^[460]. Randomizirane studije koje su uključile visokorizične bolesnike sa AF (godišnja učestalost moždanog udara preko 6%) pokazale su da peroralna antikoagulantna terapija u većoj meri smanjuje relativni rizik od moždanog udara nego lečenje aspirinom (slika 18), dok je smanjenje relativnog rizika konzistentno manje u rezultatima studija o bolesnicima sa AF koji i inače imaju manju učestalost moždanih udara. Prema tome, oralna antikoagulantna terapija je najkorisnija za one bolesnike AF koji imaju veliki intrinzički tromboembolijski rizik, dok, za grupu bolesnika sa AF i manjim rizikom od moždanog udara, oralna antikoagulantna terapija ima malu prednost u odnosu na aspirin. Rizik od moždanog udara se kod istog bolesnika vremenom može menjati i zbog toga je eventualnu primenu antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF potrebno razmatrati više puta, u pravilnim vremenskim intervalima.

Kombinacija malih doza oralnog antikoagulansa (tako da INR bude manji od 1,5) sa aspirinom vrlo malo doprinosi zaštiti od moždanog udara u odnosu na monoterapiju aspirinom kod bolesnika sa AF^[438]. Kombinovanje aspirina i jače antikoagulantne terapije može da pojača intrakranijalnu hemoragiju, naročito kod starijih bolesnika sa AF^[486]. Kod bolesnika sa AF koji dožive kardioembolijski inzult tokom lečenja malom dozom antikoagulantnih lekova, pre treba dozu povećati do postizanja maksimalne ciljane vrednosti INR (između 3 i 3,5) nego rutinski dodati neki od antitrombotičnih lekova (ovakav terapijski pristup zahteva dalju procenu).

Jedna hirurška mogućnost, još uvek nedovoljno ispitana da bi se klinički šire primenjivala, jeste obliteracija aurikule leve pretkomore, čime se uklanja glavno predilekciono mesto za formiranje tromba kod bolesnika sa AF, kod kojih je primena antikoagulantne terapije rizična. Pored direktne hirurške amputacije ili podvezivanja aurikule, u toku je ispitivanje mogućnosti da se sličan efekat postigne intravaskularnim katetrima ili pristupom kroz perikard. Ove tehnike su, za sada, eksperimentalne i indikacije za njihovu primenu nisu definisane.

Preporuke za antitrombotičnu terapiju kod bolesnika sa AF

Klasa I:

- (1) Antitrombotičnu terapiju (antikoagulans ili aspirin) treba, radi prevencije tromboembolizma, primeniti kod svih bolesnika sa AF, osim kod osoba sa lone AF. (Stepen pouzdanosti dokaza A)
- (2) Izbor antitrombotičnog agensa treba vršiti na osnovu procene apsolutnog rizika od tromboembolizma i hemoragije, kao i procene relativnog rizika u odnosu na korist za datog bolesnika. (Stepen pouzdanosti dokaza A)

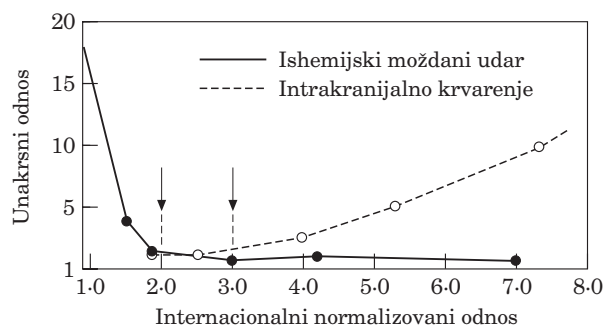
Tabela 20 Randomizirane studije o antitrombotičnoj terapiji kod bolesnika sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom

| Studije | Referenca | Godina objavljivanja | Broj bolesnika | Intervencije |
|---|-----------|----------------------|----------------|------------------------------------|
| Velike objavljene studije | | | | |
| Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Antikoagulation I (AFASAK I) | 468 | 1989 | 1007 | OA, ASA, placebo |
| Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, Antikoagulation II (AFASAK II) | 487 | 1998 | 677 | OA, ASA, OA*+ASA, OA* |
| Stroke prevention in Atrial Fibrillation I (SPAF I) | 32 | 1991 | 1330 | OA, ASA, placebo |
| Stroke prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) | 488 | 1994 | 1100 | OA, ASA |
| Stroke prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III) | 438 | 1996 | 1044 | OA, OA*+ASA |
| Boston Area Antikoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF) | 456 | 1990 | 420 | OA, kontrola |
| Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) | 489 | 1991 | 378 | OA, placebo |
| Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation (SPINAF) | 469 | 1992 | 571 | OA, placebo |
| European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) | 439 | 1993 | 1007 | OA, ASA, placebo |
| Studio Italiano Fibrillazione Atriale (SIFA) | 490 | 1997 | 916 | OA, indobufen |
| Minidose Varfarin in Nonrheumatic Atrial Fibrillation | 491 | 1998 | 303 | OA, OA* |
| Prevention of Arterial Thromboembolism in Atrial Fibrillation (PATAF) | 461 | 1999 | 729 | OA, OA*, ASA |
| Male ili pilotske studije | | | | |
| Harenberg i sar. | 492 | 1993 | 75 | Niskomolekularni heparin, kontrola |
| Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation (LASAF) | 493 | 1996 | 285 | ASA, placebo |
| Podgrupe bolesnika sa AF u drugim studijama | | | | |
| European Stroke Prevention Study II (ESPS II) | 494 | 1997 | 429 | ASA, dipiridamol, placebo |
| Tekuće ili neobjavljene studije o AF | | | | |
| French Aspirin Coumarin Collaborative Study | — | — | — | OA, OA+ASA |
| Swedish Atrial Fibrillation Trial | — | — | — | — |
| Stroke Prevention using an Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation (SPORTIF) | — | — | — | OA, inhibitor trombina |

AF: atrijalna fibrilacija; OA: oralni antikoagulans, OA*: mala doza oralnog antikoagulansa; ASA: aspirin.

Uzeto, uz dozvolu, iz Hart i sar.^[460] Ann Intern Med 1999; 492–501. (The American College of Physicians-American Society of Internal Medicine ne odgovaraju za tačnost prevoda.)

- (3) Hronična antikoagulantna terapija treba da bude dozirana tako da se postigne vrednost INR između 2 i 3 kod bolesnika sa velikim rizikom od moždanog udara, ukoliko ne postoje kontraindikacije. **(Stepen pouzdanosti dokaza A)**
- (a) Potrebu za antikoagulantnom terapijom treba ponovo procenjivati u pravilnim vremenskim intervalima. **(Stepen pouzdanosti dokaza A)**
- (b) INR treba u početku kontrolisati najmanje jednom nedeljno, a kasnije, kada se vrednost INR ustali, dovoljne su mesečne kontrole. **(Stepen pouzdanosti dokaza A)**
- (4) Alternativa za bolesnike sa malim rizikom od moždanog udara, kao i za bolesnike kod kojih je kontraindikovana antikoagulantna terapija, jeste aspirin u dozi od 325 mg dnevno. **(Stepen pouzdanosti dokaza A)**



Slika 17 Odgovarajući OR (odds ratios) za ishemijski moždani udar i intrakranijalno krvarenje u odnosu na intenzitet antikoagulantne terapije u randomiziranim studijama o antitrombotičnoj terapiji kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Uzeto, uz dozvolu, iz Hylek i sar.^[472,475]

- (5) Oralnu antikoagulantnu terapiju treba primenjivati kod svih bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima (mehaničkim ili biološkim). **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**

Klasa IIa:

- (1) Radi primarne prevencije moždanog udara i sistemskog embolizma kod bolesnika starijih od 75 godina, za koje se smatra da imaju povećan rizik od hemoragijskih komplikacija, a nema pravih kontraindikacija za primenu oralne antikoagulantne terapije, potrebno je da ciljna vrednost INR bude 2 (1,6 do 2,5). **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (2) Za bolesnike sa atrijskim flaterom antitrombotična terapija bi trebalo da bude ista kao kod bolesnika sa AF. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (3) Antitrombotičnu terapiju treba birati prema istim kriterijumima, nezavisno od oblika AF (paroksizmalni, perzistentni ili permanentni). **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**

Klasa IIb:

- (1) Kod bolesnika sa AF koji nemaju veštačke mehaničke srčane zaliske, antikoagulantna terapija se može prekinuti najviše do nedelju dana bez uvođenja heparina, radi obavljanja hirurških ili dijagnostičkih intervencija koje nose rizik od hemoragije. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (2) Kod visokorizičnih bolesnika, kao i kod bolesnika kod kojih prekid antikoagulantne terapije treba da traje duže od nedelju dana, treba primeniti nefrakcionisani heparin intravenski ili niskomolekularni heparin subkutano. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (3) Bolesnike sa AF koji imaju i koronarnu bolest srca treba lečiti antikoagulantnom terapijom prema istim kriterijumima koji važe za bolesnike sa AF bez koronarne bolesti. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (a) Male doze aspirina (manje od 100 mg dnevno) ili klopidogrela (75 mg dnevno) mogu da se primene u kombinaciji sa antikoagulantnom terapijom, mada ovakav način lečenja nije dovoljno ispitan i može biti praćen povećanim rizikom od hemoragije. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (4) Kod osoba mlađih od 60 godina, bez srčanog oboljenja ili drugih faktora rizika za tromboembolizam (lone AF), primena aspirina radi primarne prevencije moždanog udara je stvar izbora. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Klasa III:

Dugoročna antikoagulantna terapija radi prevencije tromboembolizma kod bolesnika mlađih od 60 godina, bez srčanog oboljenja i drugih faktora rizika za tromboembolizam. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Konverzija u sinusni ritam i tromboembolizam

Nema mnogo randomiziranih studija o antitrombotičnoj terapiji kod bolesnika podvrgnutih kardioverziji atrijske fibrilacije ili atrijskog flatera. Rizik od tromboembolizma pri kardioverziji se, u kontrolisanim serijama, kreće

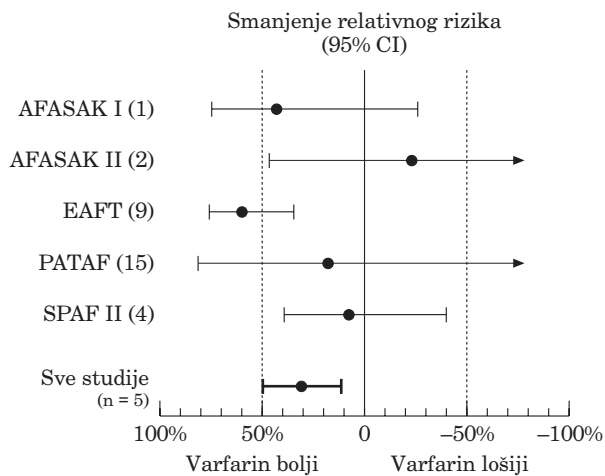
između 1% i 5%^[292,495]. Rizik je bio bliži donjoj granici ovog opsega kada je, od tri do četiri nedelje pre i posle konverzije, primenjena antikoagulantna terapija^[100,297], tako da vrednost INR bude između 2 i 3^[29]. U praksi je sada postalo uobičajeno da se, tokom pripreme za kardioverziju AF, antikoagulantna terapija daje bolesnicima kod kojih aritmija traje duže od dva dana. Manning i sar.^[195] su nagosvestili da bi transezofagusna ehokardiografija mogla da posluži za identifikaciju bolesnika kod kojih u aurikuli leve pretkomore nema trombotičnih masa, tako da antikoagulantna terapija pre kardioverzije nije neophodna. Međutim, kasnijim istraživanjima^[205], kao i metaanalizom rezultata nekoliko kliničkih studija, ustanovljeno je da ovakav pristup nije pouzdan^[496].

Ukoliko je većina moždanih udara udruženih sa AF posledica embolija izazvanih trombima koji nastaju zbog staze krvi u aurikuli leve pretkomore, logično je očekivati da uspostavljanje i održavanje pretkomorske kontrakcije smanji tromboembolijski rizik. Funkcija leve komore može da se poboljša posle kardioverzije^[497], potencijalno smanjujući embolijski rizik i popravljajući cerebralnu hemodinamiku^[498]. Nema čvrstih kliničkih dokaza da kardioverzija, praćena dugotrajnim održavanjem sinusnog ritma, efikasno smanjuje učestalost tromboembolizma kod bolesnika sa AF, te za sada nije jasno da li su napori da se uspostavi i održi sinusni ritam uopšte opravdani za prevenciju moždanog udara.

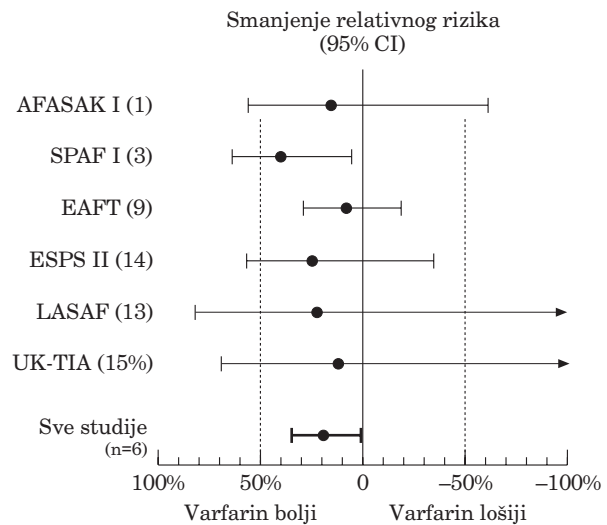
Konverzija AF u sinusni ritam dovodi do prolazne mehaničke disfunkcije leve pretkomore i njene aurikule^[459] («stunned» ili ošamućeni miokard). Ova disfunkcija se može ispoljiti posle spontane, farmakološke^[499,500] ili električne^[500-502] konverzije AF, kao i posle radiofrekventne kateter ablacije atrijskog flatera^[503], a može biti udružena sa pojavom spontanog eho kontrasta^[459]. Oporavak mehaničke funkcije pretkomora može trajati nekoliko nedelja, što delimično zavisi i od trajanja AF pre uspostavljanja sinusnog ritma^[110,504,505]. Time se može objasniti zašto kod nekih bolesnika, mada transezofagusnim ehokardiografskim pregledom pre kardioverzije nije viđen tromb u levoj pretkomori, kasnije ipak dolazi do tromboembolije^[205]. Pretpostavlja se da tromb nastaje dok traje ošamućenost atrijskog miokarda, odnosno mehanička disfunkcija pretkomora, a oporavak kontraktilnosti dovodi do istiskivanja krvnog ugruška u cirkulaciju. Možda su upravo zbog toga tromboembolijske komplikacije najučestalije u prvih 10 dana posle kardioverzije^[506].

Bolesnici kod kojih se transezofagusnim ehokardiografskim pregledom pronađe tromb u aurikuli leve pretkomore imaju povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija posle kardioverzije AF ili atrijskog flatera. Kod takvih bolesnika bi svakako trebalo primeniti antikoagulantnu terapiju najmanje tri do četiri nedelje pre i isto toliko posle bilo farmakološke bilo električne kardioverzije. U jednoj multicentričnoj studiji, 1.222 bolesnika sa AF dužom od dva dana ili sa atrijskim flaterom i ranijim epizodama AF^[201] randomizirani su u grupu koja je dalje lečena prema nalazu transezofagusnog ehokardiografskog pregleda i grupu koja je dobila konvencionalnu terapiju.

Varfarin u poređenju sa aspirinom



Aspirin u poređenju sa placeboom



Slika 18 Antitrombotična terapija za prevenciju moždanog udara (ishemijskog i hemoragičnog) kod bolesnika sa nevalvularnom AF: varfarin poreden sa aspirinom i aspirin poreden sa placeboom. Uzeto, uz dozvolu, iz Hart i sar.^[163, 460] *Ann Intern Med* 1999; 492–501. (The American College of Physicians–American Society of Internal Medicine ne odgovaraju za tačnost prevoda.)

Tako je određeni broj bolesnika kratko pre kardioverzije lečen heparinom, a tokom četiri nedelje nakon uspostavljanja sinusnog ritma varfarinom. Kod bolesnika kod kojih je viđen tromb kardioverzija je odložena i oni su tri nedelje dobijali varfarin, a zatim je transezofagusni pregled ponovljen. Druga grupa bolesnika je dobijala antikoagulantnu terapiju tri nedelje pre i četiri nedelje posle kardioverzije. Pokazalo se da su oba terapijska pristupa bila praćena poredbeno malim rizikom od moždanog udara, tokom osam nedelja, (0,81% u grupi sa transezofagusnim ehokardiografskim pregledom i 0,50% u grupi sa konvencionalnom terapijom), a ni rizik od masivnog krvarenja nije bio bitno različit. Grupe se nisu razlikovale ni po broju uspešno konvertovanih bolesnika i, na taj način, klinička korist od transezofagusnog ehokardiografskog preleda je, prema ovoj studiji, svedena na uštedu u vremenu pre kardioverzije.

Nasuprot maloj učestalosti tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa hroničnim atrijalnim flaterom, konverzija ove aritmije u sinusni ritam često je praćena moždanim udarom ili sistemskim embolijama^[507–509] tako da je, pre planirane kardioverzije, neophodno razmotriti primenu antikoagulantne terapije i to bilo konvencionalne bilo prema nalazu transezofagusnog ehokardiografskog pregleda. Ovaj drugi pristup je praćen malom učestalošću sistemskih embolija, naročito kada se rizik prethodno stratifikuje prema kliničkim i/ili transezofagusnim ehokardiografskim parametrima^[339,340].

Kod bolesnika kod kojih trajanje AF nije poznato ili aritmija traje duže od 48 sati preporučuje se primena antikoagulantne terapije tokom tri do četiri nedelje pre kardioverzije i isto toliko posle uspostavljanja sinusnog ritma. Mada su formirani trombi u levoj pretkomori i sistemski embolizam dokazani i kod nekih bolesnika kod kojih je AF kraće trajala, nije sasvim jasno da li je rutin-

ska primena antikoagulantne terapije neophodna kada AF traje manje od dva dana. Kada akutna AF dovodi do hemodinamske nestabilnosti u vidu angine pektoris, akutnog infarkta miokarda, šoka ili plućnog edema, hitnu kardioverziju ne treba odlagati da bi se primenila oralna antikoagulantna terapija. U takvim situacijama treba dati intravenski heparin ili niskomolekularni heparin pre električne kardioverzije spoljašnjim sinhronim šokom ili pre intravenske primene antiaritmika.

Radi zaštite od kasnih tromboembolijskih komplikacija može da bude potrebno produženje antikoagulantne terapije i preko četiri nedelje; ukupno trajanje antikoagulantne terapije posle uspostavljanja sinusnog ritma zavisi od izgleda da se AF ponovi i od individualnog tromboembolijskog rizika kod datog bolesnika. Kasne tromboembolijske komplikacije su najverovatnije posledica naknadnog formiranja tromba (u vreme dok je miokard pretkomora ošamućen) i usporenog opravka pretkomorske kontraktilnosti posle kardioverzije. Berger i Schweitzer^[506] su iz 32 studije skupili podatke o vremenskoj distribuciji klinički ispoljenih tromboembolija posle kardioverzije AF ili atrijalnog flatera. Prema njihovoj analizi, 98% inzulta je zabeleženo unutar prvih 10 dana od uspostavljanja sinusnog ritma. Ovi nalazi podržavaju primenu antikoagulantne terapije tokom najmanje dve nedelje posle kardioverzije, mada ovakav stav nije potvrđen prospektivnim randomiziranim studijama.

Preporuke za antitrombotičnu terapiju radi prevencije ishemijskog moždanog udara i sistemskih embolija kod bolesnika sa AF kod kojih je planirana kardioverzija
Klasa I:

- (1) Antikoagulantnu terapiju treba primeniti nezavisno od planiranog načina uspostavljanja sinusnog ritma

- (električna ili farmakološka kardioverzija). (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
- (2) Bolesnici kod kojih AF traje preko 48 sati ili kod kojih trajanje aritmije nije poznato treba da dobijaju antikoagulantnu terapiju najmanje 3 do 4 nedelje pre i posle kardioverzije (INR 2 do 3). (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
 - (3) Urgentna kardioverzija, bez prethodne antikoagulantne terapije, neophodna je kod bolesnika sa akutnom (ili skorašnjom) AF koju prate simptomi ili znaci hemodinamske nestabilnosti u vidu angine pektoris, akutnog infarkta miokarda, šoka ili plućnog edema. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
 - (3a) Ako nema kontraindikacija, treba primeniti heparin intravenski u bolusu, a zatim u kontinuiranoj infuziji, tako da aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme bude produženo za 1,5 do 2 puta u odnosu na referentnu kontrolnu vrednost. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
 - (3b) Kao sledeći korak treba primeniti oralnu antikoagulantnu terapiju (INR 2 do 3) tokom najmanje tri do četiri nedelje, kao kod bolesnika koji se podvrgavaju planiranoj kardioverziji. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
 - (3c) Ograničen broj podataka iz skorašnjih studija podržava subkutanu primenu niskomolekularnog heparina u ovim okolnostima. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
 - (4) Kod bolesnika kod kojih je planirana kardioverzija AF, alternativno rutinskoj primeni antikoagulantne terapije, može se transezofagusnim ehokardiografskim pregledom proveriti da li postoji tromb u levoj pretkomori ili u aurikuli. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
 - (4a) Kod bolesnika kod kojih nije pronađen tromb treba primeniti antikoagulantnu terapiju u vidu intravenske bolus injekcije nefrakcionisanog heparina pre kardioverzije, a zatim nastaviti infuziju heparina tako da aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme bude produženo za 1,5 do 2 puta u odnosu na referentnu kontrolnu vrednost. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
 - (4b) Kao sledeći korak treba primeniti oralnu antikoagulantnu terapiju (INR 2 do 3) tokom najmanje 3 do 4 nedelje, kao kod bolesnika koji se podvrgavaju planiranoj kardioverziji. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
 - (4c) Ograničen broj podataka iz skorašnjih studija podržava subkutanu primenu niskomolekularnog heparina u ovim okolnostima. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
 - (4d) Kod bolesnika kod kojih se transezofagusnim ehokardiografskim pregledom pronađe tromb, treba primeniti oralnu antikoagulantnu terapiju (INR 2 do 3) tokom najmanje 3 do 4 nedelje pre i posle uspostavljanja sinusnog ritma. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)

Klasa IIb:

- (1) Kardioverzija može da se pokuša bez prethodnog transezofagusnog ehokardiografskog pregleda unutar prvih 48 sati od početka AF. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
 - (1a) U takvim situacijama primena antikoagulantne terapije pre i posle kardioverzije je stvar izbora i zavisi od procenjenog tromboembolijskog rizika. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
 - (2) Kod bolesnika sa atrijalnim flaterom kod kojih je planirana kardioverzija, treba primeniti antikoagulantnu terapiju na isti način kao kod bolesnika sa AF. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Posebna razmatranja

Postoperativna AF

Mada AF može da se pojavi i posle nekardijalne hirurģije, incidenca pretkomorskih aritmija, uključujući i AF, posle hirurģskih zahvata na otvorenom srcu kreće se između 20% i 50%^[510-512], zavisno od definicije aritmije i metoda detekcije. Incidenca postoperativne AF je u porastu, verovatno više zbog životnog doba hirurģskih bolesnika nego zbog tehničkih činilaca; sa učestalošću postoperativne AF raste i morbiditet, ali i troškovi bolničkog lečenja.

Kliničke i patofiziološke korelacije. Postoperativna AF obično nastaje u prvih pet dana od operativnog zahvata na srcu, a maksimalna incidenca AF drugog postoperativnog dana. Disritmija obično prestaje spontano i više od 90% bolesnika, 6 do 8 nedelja posle operacije, već ima stabilan sinusni ritam^[513]; učestalost spontane konverzije postoperativne AF je veća nego kod drugih oblika ove aritmije. Brojne studije su ispitivale klinička stanja koja bi mogla da ukažu na pojavu postoperativne AF, a dobijeni rezultati su oprečni delimično i zbog različite veličine ispitivanih uzoraka^[511,514-518]. Najreproducibilniji činilac u ovim studijama je životno doba bolesnika. Drugi nezavisni predskazatelji, uglavnom i klinički očigledni, jesu valvularna bolest srca, hronično oboljenje pluća, uvećanje leve pretkomore i preoperativne pretkomorske aritmije (tabela 21). Isto tako, kod mnogih bolesnika ni jedan od ovih činilaca ne mora da bude prisutan. Stariji bolesnici verovatno imaju više kolagena u pretkomorama u odnosu na mlade osobe^[519]. Višak kolagena može da posluži kao supstrat na koji deluju razni intraoperativni i postoperativni faktori, pokrećući tako AF posle operativnog zahvata na srcu^[520] (tabela 21). Među pokretačima AF nalaze se perikarditis^[521] i povećan tonus simpatikusa.

Prevenција postoperativne AF. Kod bolesnika sa najvećim rizikom od pojave postoperativne AF veoma je važno razmotriti profilaktičku terapiju. U nekoliko kliničkih studija, čiji su rezultati objavljeni tokom protekle decenije, profilaktička primena beta blokatora je dala dobre rezultate u smanjenju incidence AF kod bolesnika podvrgnutih hirurģskoj revaskularizaciji miokarda aortokoronarnim

premošćavanjem (incidenca AF je primenom beta blokatora smanjena od 40% na 20%), kao i kod bolesnika kod kojih su rađeni hirurški zahvati na srčanim zaliscima (incidenca AF je smanjena od 60% na 30%). Metaanaliza 24 studije^[512], ograničene na bolesnike sa aortokoronarnim baj-pasevima i ejakcionom frakcijom leve komore većom od 30% , pokazala je da je profilaktička primena beta blokatora efikasna zaštita od pojave supraventrikularne tahikardije (zbirni OR je 0,28, 95% CI 0,21 do 0,36).

Sotalol, koji u svom DL-racemskom obliku ispoljava dejstva beta blokatora i dejstva III grupe antiaritmika, efikasno sprečava pojavu postoperativne AF. U jednoj studiji^[523], koja je poredila sotalol u dozi od 120 mg dnevno sa metoprololom 75 mg dnevno, AF je zabeležena kod 16% bolesnika koji su dobili sotalol i kod 32% bolesnika lečenih metoprololom (P=0,01). Ovaj rezultat je potvrdila i manja studija^[524], u kojoj je sotalol (80 ili 120 mg dva puta dnevno) smanjio učestalost postoperativne AF efikasnije nego beta blokator ili placebo (12,5% prema 38%). Međutim, jedna veća studija^[208] nije našla značajnu razliku između sotalola i terapije klasičnim beta blokatorima.

Tokom ispitivanja profilaktičke vrednosti amjodaron, u dozi od 600 mg dnevno najkasnije 7 dana pre kardiohirurške intervencije, u grupi od ukupno 124 bolesnika, incidenca AF među bolesnicima koji su dobili amjodaron je bila 25%, a u placebo grupi 53% (P=0,003)^[525]. Međutim, ovakav terapijski pristup nije praktičan jer je potrebno bolesnike proceniti i započeti lečenje najmanje nedelju dana pre planirane operacije. Studija The Amjodaron Reduction in Coronary Heart (ARCH) pokazala je da intravenska primena amjodaron posle operativnog zahvata (1 g dnevno, tokom 2 dana) smanjuje incidencu postoperativne AF od 47% na 35% u poređenju sa placebo, u grupi od 300 bolesnika (P=0,01). Veća ukupna incidenca postoperativne AF i skromniji profilaktički efekat amjodaron u odnosu na rezultate drugih studija delimično mogu da se pripisuju ređoj primeni beta blokatora u ovom istraživanju^[526].

Primena digoksina ili verapamila ne sprečava postoperativnu AF^[512,527,528]. Ispitivanja prokainamida nisu dala konzistentne rezultate i ovaj antiaritmik nije našao širu primenu u prevenciji postoperativne AF^[529]. Drugi lekovi, kao što su dizopiramid^[526] ili flekainid^[529], nisu detaljno ispitivani u prevenciji postoperativne AF, zbog rizika povezanih sa primenom antiaritmika I grupe kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca.

Za prevenciju postoperativne AF korišćeni su i monoaatrijalni i biatrijalni »overdrive« pejsing. U skorašnjoj randomiziranoj studiji, postoperativna istovremena stimulacija obe pretkomore smanjila je incidencu postoperativne AF na 13% od 36% u grupi sa pejsingom iz leve pretkomore, odnosno 33% u grupi sa pejsingom iz desne pretkomore i 42% u grupi bolesnika bez stimulacije pretkomora - ukupno kod 132 bolesnika podvrgnutih hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Ukupno trajanje hospitalizacije je bilo smanjeno u grupi bolesnika kod kojih je primenjen biatrijalni pejsing^[530]. Profilaktička

stimulacija pretkomora, radi prevencije postoperativne AF, zahteva dalje ispitivanje pre nego što budu formulisane preporuke za primenu ove metode u prevenciji postoperativne AF.

Lečenje postoperativne AF. Zbog komorbiditeta koji uključuje i adrenergički stres, komorska frekvencija kod bolesnika sa postoperativnom AF ponekad se veoma teško reguliše. To može da se postigne beta blokatorom, a posebno su korisni kratkodelujući agensi, zbog mogućeg rizika od hemodinamske nestabilnosti. Drugi blokatori AV čvora, kao što su antagonisti kalcijumskih kanala, mogu da se koriste kao alternativna terapija, s tim što se efikasnost digoksina smanjuje kada je adrenergički tonus povišen. Intravenska primena amiodarona u ovakvim uslovima dovodi do poboljšanja hemodinamskog stanja^[426].

Električna kardioverzija postoperativne AF najčešće nije neophodna, jer se aritmija neretko i spontano zaustavlja; izuzetak je pojava disritmije u neposrednom postoperativnom (hipotermičkom) periodu. Kod izrazito simptomatičnih ili tahikardičnih bolesnika, može da se pokuša kardioverzija uz prethodnu antikoagulantnu pripremu, kao kod nehirurških bolesnika. Različiti farmakološki agensi, uključujući amjodaron^[531,532], prokainamid^[533,534], ibutilid i sotalol, mogu biti primenjeni radi konverzije AF u sinusni ritam. Mada su u jednoj studiji o lečenju postoperativne AF^[535] lekovi III grupe (ibutilid) bili efikasniji nego placebo, sotalol je poželjniji u ovakvim prilikama jer svojim beta blokatorskim dejstvom usporava frekvenciju komora, a proaritmijaska toksičnost se retko ispoljava; međutim, sotalol nije tako efikasan kao drugi antiaritmici u uspostavljanju sinusnog ritma.

Brojne studije su pokazale da je kod bolesnika podvrgnutih hirurškoj revaskularizaciji miokarda aortokoronarnim premošćavanjem prisutan povećani rizik od moždanog udara, tako da je primena antikoagulantne terapije heparinom ili oralnim preparatima potrebna ukoliko AF perzistira duže od 48 sati^[536,537]. S druge strane, poznato je da su hirurški bolesnici, u odnosu na ostale, podložniji krvarenju. Izbor antikoagulantne terapije (heparin i/ili oralni antikoagulans) mora biti prilagođen konkretnoj kliničkoj situaciji.

Atrijalni flater nije tako čest posle kardiohirurških intervencija kao atrijalna fibrilacija^[538]. Farmakološka terapija za bolesnike sa atrijalnim flaterom slična je kao za bolesnike sa AF. Prevencija postoperativnog atrijalnog flatera je isto toliko teška kao i prevencija postoperativne AF.

Preporuke za prevenciju i lečenje postoperativne AF

Klasa I:

- (1) Bolesnici kod kojih je planirana kardiohirurška intervencija treba da dobiju peroralno beta blokator radi prevencije postoperativne AF, ukoliko nema kontraindikacija. (**Stepen pouzdanosti dokaza A**)
- (2) Kod bolesnika kod kojih se pojavi postoperativna AF treba primeniti blokatore AV provođenja, radi kontrole brzine rada srca. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)

Klasa IIa:

- (1) Kod bolesnika sa povećanim rizikom od postoperativne AF treba profilaktički primeniti sotalol ili amjodaron. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
- (2) Kod bolesnika kod kojih dođe do pojave postoperativne AF treba uspostaviti sinusni ritam farmakološkom kardioverzijom ibutilidom ili elektrošokom, na isti način kao i kod nehirurških bolesnika. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
- (3) Kod bolesnika sa rekurentnom ili refrakternom postoperativnom AF indikovano je pokušaj da se održi sinusni ritam primenom antiaritmijских lekova, kao što je preporučeno za bolesnike sa koronarnom bolešću srca i AF. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)
- (4) Kod bolesnika sa postoperativnom AF treba primeniti antitrombotičnu terapiju, kao što je preporučeno i za nehirurške bolesnike. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)

Akutni infarkt miokarda

Procene incidence AF kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda variraju u zavisnosti od posmatrane populacije. U The Cooperative Cardiovascular projektu, 22% bolesnika starih 65 godina ili više, koji su hospitalizovani zbog akutnog infarkta miokarda, imalo je i AF^[539]. Manja učestalost AF beleži se kod bolesnika biranih za druge prospektivne studije, kao što je GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), u kojoj je incidenca AF bila 10,4%^[540], što može da bude i posledica činjenice da su bolesnici sa elevacijom ST segmenta u akutnom infarktu miokarda u principu mlađi. Atrijalna fibrilacija je češće udružena sa akutnim infarktom miokarda kod starijih bolesnika, zatim kod bolesnika koji pripadaju višoj Kilip klasi i kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore.

Atrijalna fibrilacija je nezavisni faktor rizika za povećani intrahospitalni mortalitet u akutnom infarktu miokarda (25,3% bolesnika sa AF prema 16,0% bez AF), i to kako tridesetodnevno (29,3% prema 19,1%), tako i jednogodišnjeg mortaliteta (48,3% prema 32,7%)^[171]. Bolesnici kod kojih se AF pojavi tokom hospitalizacije imaju lošiju prognozu nego bolesnici koji su aritmiju imali još prilikom prijema u bolnicu^[171]. Učestalost moždanog udara je veća kod bolesnika sa infarktom miokarda i AF, nego kod bolesnika koji nemaju AF^[540]. Sa pojavom trombolitičke terapije prognoza bolesnika sa AF u akutnom infarktu miokarda popravila se u odnosu na iskustva iz perioda između 1981. i 1983. godine^[541]. Ipak, učestalost moždanog udara od 3,1% kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i AF^[540] naglašava značaj ove aritmije čak i u eri trombolize.

Konkretno preporuke za lečenje AF u akutnom infarktu miokarda pre svega su zasnovane na dogovoru, jer nema odgovarajućih studija koje su ispitivale različite mogućnosti terapije. Neodložna električna kardioverzija je potrebna kod bolesnika sa AF i akutnim infarktom miokarda kod kojih perzistira ishemija ili su prisutni znaci

Tabela 21 Multivarijantni predskazatelji postoperativnih atrijalnih aritmija kod bolesnika podvrgnutih hirurškoj revaskularizaciji miokarda

| |
|---|
| Odmaklo životno doba |
| Muški rod |
| Digoksin |
| Oboljenje perifernih arterija |
| Hronično plućno oboljenje |
| Valvularna bolest srca |
| Uvećanje leve pretkomore |
| Prethodni hirurški zahvati na srcu |
| Prekid lečenja beta blokatorima |
| Preoperativne atrijalne tahiaritmije |
| Perikarditis |
| Postoperativno povišen adrenergički tonus |

Uzeto, uz dozvolu, iz Society of Thoracic Surgeons (The Annals of Thoracic Surgery 1993; 56: 539–49)^[511].

hemodinamske nestabilnosti. Intravenska primena beta blokatora i digoksina je indikovana za kontrolu brzine rada srca kod bolesnika sa AF i akutnim infarktom miokarda, kako bi se smanjila potreba za kiseonikom u ugroženom miokardu. Antikoagulantna terapija je indikovana kod bolesnika sa velikim prednjim infarktima i kod bolesnika sa infarktom miokarda i perzistentnom AF. Izgleda da ACE inhibitori smanjuju incidencu AF kod bolesnika sa disfunkcijom leve komore posle infarkta miokarda^[539]. Principi terapije su sumirani u ACC/AHA preporukama za lečenje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda^[542], a javljaju se i u preporukama iznetim u nastavku ovog teksta.

*Preporuke za lečenje bolesnika sa AF i akutnim infarktom miokarda**Klasa I:*

- (1) Kod bolesnika sa teškim hemodinamskim poremećajima ili sa perzistentnom ishemijom treba pokušati električnu kardioverziju. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (2) Digitalis ili amjodaron treba primeniti intravenski da bi se usporila komorska frekvencija i da bi se popravila funkcija leve komore. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (3) Za usporenje brzine srčanog rada kod bolesnika bez klinički ispoljene disfunkcije leve komore, bronhospastičnog oboljenja ili AV bloka treba intravenski dati beta blokator. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (4) Kod bolesnika sa AF u akutnom infarktu miokarda treba dati heparin ukoliko nema kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Klasa III:

Kod bolesnika sa AF u akutnom infarktu miokarda mogu se primeniti antiaritmici IC grupe. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Nema kontrolisanih studija o kardioverziji, primeni antiaritmika i drugim intervencijama za održavanje sinusnog

ritma kod stabilnih bolesnika sa AF u akutnom infarktu miokarda. Lekari bi trebalo da se drže preporuka navedenih na drugim mestima u ovom dokumentu, imajući pritom u vidu značaj ove disritmije kao nezavisnog predskazatelja loše dugoročne prognoze bolesnika sa akutnim infarktomiokarda^[543,544].

WPW sindromi preekscitacije

Atrijalna fibrilacija može da izazove fibrilaciju komora i naglu smrt kod bolesnika sa WPW sindromom u situacijama kada se pretkomorski impulsi anterogradno provode preko akcesornog puta; srećom, ova komplikacija nije česta. Incidenca nagle smrti kod bolesnika sa WPW sindromom kreće se od 0 do 0,6% godišnje^[370,485,510,545]. Suprotno tome, velika populaciona studija u oblasti Olmsted, u Minesoti, ustanovila je četiri novodijagnostikovana WPW sindroma godišnje na 100.000 osoba; samo dve nagle srčane smrti su zabeležene tokom 1.338 bolesničkih godina praćenja. Od 13 bolesnika sa WPW sindromom, šestoro je imalo zabeleženu atrijalnu fibrilaciju, a troje atrijalni flater. Bolesnici sa WPW sindromom i kratkim refrakternim periodom akcesornog puta (manje od 250 ms), kao i kratkim RR intervalima tokom AF (180±29 ms), imaju visok rizik od iznenadne smrti. Kod bolesnika sklonih komorskoj fibrilaciji učestalost multiplih puteva je i veća^[97].

Kateter ablaciju akcesornih puteva treba razmotriti kod svih simptomatskih bolesnika sa WPW sindromom^[547], naročito kada imaju dokazanu AF ili sinkopu (moguće zbog veoma ubrzanog srčanog rada), ili kada se izmeri kratak refrakterni period akcesornog puta. Ablacija akcesornog puta ne sprečava obavezno kasniju pojavu AF, naročito kod starijih bolesnika, tako da je često potrebna dodatna farmakološka terapija.

Bolesnike sa WPW sindromom kod kojih je tokom AF prisutna brza frekvencija komora udružena sa znacima hemodinamske nestabilnosti, trebalo bi podvrgnuti kardioverziji bez odlaganja, zbog velikog rizika od pojave komorske fibrilacije. Kada je bolesnik sa znacima preekscitacije i tokom tahikardije klinički stabilan, može se intravenski dati prokainamid, kako bi se uspostavio sinusni ritam. Od presudnog značaja je da se izbegne primena lekova koji produžavaju refrakternost AV čvora i time potenciraju provođenje impulsa akcesornim putem. Primena digoksina, diltiazema i verapamila je u ovakvim situacijama kontraindikovana, dok beta blokatori nisu efikasni i, kada se primene intravenski, mogu da ispolje neželjena hemodinamska dejstva. Intravenski adenozin može da se primeni tokom tahikardije sa uskim QRS kompleksima (manje od 120 ms), jer se tada pretkomorski impulsi anterogradno provode preko AV čvora.

Preporuke za lečenje AF i preekscitacije komora

Klasa I:

- (1) Kateter ablacija akcesornog puta je indicovana kod simptomatskih bolesnika sa AF i WPW sindromom, naročito kada je reč o akcesornom putu sa kratkim refrakternim periodom i o bolesnicima sa sinkopom

usled izrazito ubrzanog srčanog rada. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**

- (2) Neodložna električna kardioverzija AF radi sprečavanja komorske fibrilacije je indicovana kod bolesnika sa WPW sindromom i brzom komorskom frekvencijom praćenom znacima hemodinamske nestabilnosti. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**
- (3) Kod bolesnika sa WPW sindromom i AF sa širokim QRS kompleksima u EKG-u (120 ms ili više) koji ne pokazuju znake hemodinamske nestabilnosti, mogu se radi uspostavljanja sinusnog ritma intravenski primeniti prokainamid ili ibutilid. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Klasa IIb:

Kod hemodinamski stabilnih bolesnika sa AF i provođenjem preko akcesornog puta mogu se intravenski primeniti kinidin, prokainamid, dizopiramid, ibutilid ili amjodaron. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**

- (a) Neodložna kardioverzija je potrebna kada se kod bolesnika sa AF i provođenjem impulsa preko akcesornog puta pojavi veoma brza tahikardija ili se ispolje znaci hemodinamske nestabilnosti. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**

Klasa III:

Intravenska primena beta blokatora, glikozida digitalisa, diltiazema ili verapamila kod bolesnika sa WPW sindromom i preekscitacijom komora tokom AF. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**

Hipertireozizam

Atrijalna fibrilacija se javlja kod 10% do 25% bolesnika sa hipertireozom i to češće kod muškaraca i kod starijih osoba nego kod žena i kod osoba mlađih od 75 godina^[548,549]. Lečenje je pre svega usmereno na postizanje eutireoidnog stanja, što je obično praćeno i spontanom uspostavljanjem sinusnog ritma. Sve dok traje tireotoksikoza, antiaritmici i električna kardioverzija u principu nemaju efekta^[550,551]. Beta blokatori donekle efikasno kontrolišu komorsku frekvenciju u ovim uslovima, a agresivno lečenje intravenskom primenom velikih doza beta blokatora je izuzetno važno kod tireotoksične oluje. Antagonisti kalcijumskih kanala takođe mogu da budu od koristi^[551]. Mada nema pouzdanih dokaza, smatra se da je oralna antikoagulantna terapija radi prevencije sistemskog embolizma indicovana kod bolesnika sa AF i hipertireozom^[552].

Preporuke za lečenje AF kod bolesnika sa hipertireozom

Klasa I:

- (1) Kod bolesnika sa AF i tirotoksikozom za kontrolu komorske frekvencije treba primeniti beta blokator, ukoliko nisu prisutne kontraindikacije. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**
- (2) Kada upotreba beta blokatora nije moguća, treba primeniti neki od antagonista kalcijumskih kanala (diltiazem ili verapamil) radi regulisanja frekvencije komora. **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**

- (3) Kod bolesnika sa AF i tireotoksikozom treba primeniti oralnu antikoagulantnu terapiju (INR 2 do 3) radi prevencije tromboembolizma, kao u preporukama za bolesnike sa AF i drugim faktorima rizika za moždani udar. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (a) Kada se jednom uspostavi eutireoidno stanje, nadalje važe preporuke za antitrombotičnu profilaksu kao i kod svih ostalih bolesnika sa AF. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Trudnoća

Atrijalna fibrilacija se retko javlja u trudnoći^[553] i obično je povezana sa drugim osnovnim uzrokom, kao što je mitralna stenoza^[554], kongenitalno srčano oboljenje^[555] ili hipertireodizam^[556]. Brza komorska frekvencija tokom AF može da izazove ozbiljne hemodinamske posledice i kod majke i kod fetusa.

Kod trudnice kod koje se pojavi AF, prioritet ima postavljanje dijagnoze i lečenje osnovnog uzroka disritmije. Komorsku frekvenciju bi trebalo regulisati digoksinom, beta blokatorom ili nekim od antagonista kalcijumskih kanala^[557-559]. Svi trenutno dostupni antiaritmici prolaze kroz placentu i izlučuju se majčinim mlekom, tako da ih treba izbegavati kad god je moguće. Kinidin^[558], meksiletin^[560], sotalol^[561], flekainid^[561] i amjodaron^[559,562-564] uspešno su primenjivani kod relativno malog broja trudnica. Kinidin se najduže primenjuje kod trudnica i, zbog dokazane bezbednosti, ostaje lek izbora za farmakološku kardioverziju AF u ovakvim okolnostima^[308,558]. U situacijama kada se ispolje znaci hemodinamskih poremećaja, može se primeniti električna kardioverzija bez oštećenja fetusa^[565].

Uloga antikoagulantne terapije u prevenciji sistemskog arterijskog embolizma kod trudnica sa AF nije sistematično proučavana, ali je poznato da je ova aritmija često udružena sa stanjima koja nose veliki rizik od tromboembolizma, uključujući i kongenitalna oboljenja ili bolesti srčanih zalisaka. Varfarin bi trebalo izbegavati, jer prolazi kroz placentu i ispoljava teratogeno dejstvo na plod u prvom tromesečju trudnoće, a u odmakloj trudnoći može da izazove fetalnu hemoragiju^[566-572]. Kod trudnica je bolje koristiti heparin, koji ne prolazi kroz placentu. Međutim, efikasnost subkutanog nefrakcionisanog ili niskomolekularnog heparina u prevenciji ishemijskog moždanog udara, kod bolesnika sa AF uopšte, još uvek nije dokazana i njihova upotreba se uglavnom zasniva na iskustvu stečenom prilikom lečenja bolesnika sa veštačkim srčanim zaliscima ili venskim tromboembolizmom.

Preporuke za lečenje AF tokom trudnoće

Klasa I:

- (1) Komorsku frekvenciju tokom AF kod trudnica treba regulisati digoksinom, beta blokatorom ili nekim od antagonista kalcijumskih kanala. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (2) Kod bolesnica koje ispolje znake hemodinamske nestabilnosti zbog tahiaritmije, treba primeniti elek-

tričnu kardioverziju. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

- (3) Antitrombotičnu terapiju (antikoagulans ili aspirin) treba tokom cele trudnoće primenjivati kod svih trudnica sa AF, izuzev kada je reč o lone AF. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Klasa IIb:

- (1) Kod hemodinamski stabilnih trudnica sa AF treba pokušati farmakološku kardioverziju kinidinom, prokainamidom ili sotalolom. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (2) Kod trudnica kod kojih postoje faktori rizika za tromboembolizam, tokom prvog i trećeg tromesečja treba primeniti heparin. Nefrakcionisani heparin se može davati u vidu kontinuirane infuzije, u dozi dovoljnoj da produži aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme 1,5 do 2 puta u odnosu na kontrolnu referentnu vrednost, ili u vidu intermitentnih subkutanijeh injekcija u dozi od 10.000 do 20.000 jedinica na 12 sati (tako da aPTT uzeto 6 sati posle injekcije bude 1,5 puta duže od kontrolne vrednosti). **(Stepen pouzdanosti dokaza B)**
- (a) Malo je dostupnih podataka koji podržavaju subkutanu primenu niskomolekularnog heparina u ovoj indikaciji. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**
- (3) Oralni antikoagulans treba primeniti u drugom tromesečju trudnoće kod trudnica sa velikim tromboembolijskim rizikom. **(Stepen pouzdanosti dokaza C)**

Hipertrofična kardiomiopatija

Mišljenja o kliničkom značaju AF kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom se razlikuju. U retrospektivnim serijama od 52 bolesnika, ispitivanih između 1960. i 1985. godine, 89% bolesnika kod kojih se pojavila AF ispoljilo je i kliničko pogoršanje, koje je ublaženo uspostavljanjem sinusnog ritma^[164]. U multivarijantnoj analizi populacione kohorte od 37 bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i godišnjim mortalitetom od 5%, pojava AF je bila neposredno povezana sa smanjenim preživljavanjem^[445]. Manji godišnji mortalitet (1,3%) zabeležen je u monocentričnoj retrospektivnoj studiji o 277 bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom. Prevalenca AF je bila 18%; od 50 bolesnika sa AF, 15 je umrlo, i to troje od moždanog udara^[446]. Prirodni tok HCM je bolje definisan kombinovanom iskustvima tri velika centra, sa ukupno 717 bolesnika, praćenih prosečno 8±7 godina. Za to vreme umrlo je 86 bolesnika (12%), i to 51% naglom srčanom smrću (prosečna starost tih bolesnika je bila 45±20 godina); smrt se mogla pripisati srčanoj insuficijenciji kod 36% bolesnika (prosečne starosti 56±19 godina), a moždanom udaru kod 13% bolesnika (prosečne starosti 73±14 godina). Deset od 11 fatalnih moždanih udara bilo je udruženo sa AF. Mada je većina iznenadnih smrti pripisana komorskim aritmijama, moguće je da je kardiogeni moždani udar potcenjen kao kontributorni mehanizam^[573].

Lečenje AF kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom nije sistematično ispitivano, a korišćeni su različiti antiaritmici, uključujući dizopiramid, propafenon i amjodaron. Neki autori se naročito zalažu za primenu amiodarona radi prevencije novih epizoda AF, ali i radi regulisanja komorske frekvencije, u slučaju da se aritmija pojavi^[574]. Korišćenje električne stimulacije za prevenciju AF nije ispitivano, mada velika incidenca ishemijskog moždanog udara kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i AF opravdava napore da se uspostavi i održi sinusni ritam, kao i primenu antikoagulantne terapije.

Preporuke za lečenje AF kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom

Klasa I:

Bolesnici sa hipertrofičnom kardiomiopatijom kod kojih se pojavi AF treba da budu lečeni oralnom antikoagulantnom terapijom (INR 2 do 3), kao što je preporučeno i za ostale bolesnike sa AF i povećanim rizikom od tromboembolizma. (**Stepen pouzdanosti dokaza B**)

Klasa IIa:

Bolesnici sa hipertrofičnom kardiomiopatijom i AF treba da dobiju antiaritmiju terapiju za prevenciju rekurentne AF. Postojeći podaci nisu dovoljni da se naročito preporuča određeni antiaritmik, mada u principu dizopiramid i amjodaron imaju prednost. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Plućna oboljenja

Kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća supraventrikularne aritmije, uključujući i atrijalnu fibrilaciju, nisu retka pojava^[575,576], a imaju negativne prognostičke implikacije kod bolesnika sa akutnom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća^[577]. Lečenje osnovne plućne bolesti i korigovanje hipoksije i acidobaznih poremećaja primarno je kod ovih bolesnika. Teofilin i agonisti beta receptora, koji se obično koriste za lečenje bronhospazma, mogu da precipitiraju AF sa brzim komorskim odgovorom, koji se teško može kontrolisati. Beta blokatori, sotalol, propafenon i adenozin su kontraindikovani kod bolesnika sa bronhospazmom i čujnim vizingom. Kontrola brzine srčanog rada obično se bezbedno postiže primenom antagonista kalcijumskih kanala^[578]; digoksin u ovakvim situacijama nema prednost u odnosu na antagoniste kalcijumskih kanala. Farmakološka antiaritmijaska terapija i električna kardioverzija mogu da budu bez efekta na atrijalnu fibrilaciju sve dok respiratorna dekompenzacija ne bude korigovana. Kod nekih bolesnika intravenska primena flekainida može da bude efikasna u uspostavljanju sinusnog ritma^[232]. Kod hemodinamski nestabilnih bolesnika može da se pokuša sa električnom kardioverzijom, a kod rezistentne AF može biti potrebna i ablacija AV čvora sa komorskim pejsingom radi kontrole brzine rada srca. Uloga antikoagulantne terapije kod bolesnika sa AF i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća nije posebno ispitivana.

Preporuke za lečenje AF kod bolesnika sa oboljenjima pluća

Klasa I:

- (1) Kod bolesnika kod kojih se AF pojavi tokom akutnog plućnog oboljenja ili tokom pogoršanja hronične bolesti pluća primarne terapijske mere su korigovanje hipoksemije i acidoze. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (2) Kod bolesnika sa opstruktivnom bolešću pluća i AF za kontrolu frekvencije komora preporučuju se antagonisti kalcijumskih kanala. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (3) Kod bolesnika sa oboljenjem pluća kod kojih se zbog AF pojave znaci hemodinamske nestabilnosti treba pokušati električnu kardioverziju. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Klasa III:

- (1) Upotreba teofilina i agonista beta receptora kod bolesnika sa bronhospastičnim oboljenjem pluća kod kojih se pojavila i AF. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)
- (2) Upotreba beta blokatora, sotalola, propafenona i adenzina kod bolesnika sa opstruktivnom bolešću pluća i AF. (**Stepen pouzdanosti dokaza C**)

Primarna prevencija

Mada mere namenjene primernoj prevenciji AF nisu naročito ispitivane, dve randomizirane studije su pokazale da atrijalni i atrioventrikularni sinhroni pejsing, u poređenju sa ventrikularnim pejsingom, smanjuju incidencu AF kod bolesnika sa bradikardijom^[401,579,580]. Nije poznato da li se primenom atrijalnog i AV sinhronog pejsinga samo postiže izbegavanje AF, koju bi inače izazvala stimulacija komora, ili je zaista u pitanju preventivno dejstvu ovakvih načina stimulacije; prema nedavno objavljenim rezultatima Canadian Trial of Physiologic Pacing, dve godine posle ugradnje trajnog pejsmekera nisu nađene nikakve razlike^[580]. Naknadna analiza placebo kontrolisane studije o inhibitoru angiotenzin konvertujućeg enzima trandolaprilu, kod bolesnika koji su preboleli akutni infarkt miokarda, ukazala je na druge mogućnosti za primarnu prevenciju AF; pokazalo se da bolesnici lečeni trandolaprilom imaju manju incidencu AF^[26]. Imajući u vidu povezanost arterijske hipertenzije i AF, bilo bi od koristi saznanje da su neki antihipertenzivni lekovi efikasniji od ostalih u prevenciji AF; jednako je zanimljivo pitanje da li regulisanje arterijskog krvnog pritiska samo po sebi može da smanji incidencu AF. Moguće je da su neki od povoljnih efekata lečenja arterijske hipertenzije, u odnosu na smanjenje incidence moždanog udara, u stvari posledica prevencije AF (vidi odeljak o patofiziološkim mehanizmima). Za sada nema dovoljno podataka da bi se formulisale preporuke za primarnu prevenciju AF kod rizične populacije.

Predložene terapijske strategije

Pregled algoritama za lečenje bolesnika sa AF

Lečenje bolesnika sa AF zahteva poznavanje oblika ispoljavanja ove aritmije (paroksizmalna, perzistentna ili permanentna) i donošenje odluka o uspostavljanju i održavanju sinusnog ritma, kontroli komorske frekvencije i primeni antikoagulantne terapije. Ovim pitanjima bave se različiti algoritmi za lečenje svakog od pomenutih oblika AF (slike 9–12).

Novootkrivena AF (slika 9)

Nije uvek moguće utvrditi da li aktuelna AF zaista jeste prva epizoda aritmije kod posmatranog bolesnika, naročito kada je aritmija praćena blagim simptomima ili protiče asimptomatski. Kod bolesnika kod kojih se epizode AF spontano prekidaju obično nisu neophodni antiaritmici za prevenciju rekurentne AF, osim kada je aritmija praćena izraženim simptomima vezanim za hipotenziju, ishemijsku miokarda ili za srčanu insuficijenciju. Nije jasno da li je kod ovih bolesnika potrebna dugotrajna, ili čak i kratkoročna, antikoagulantna terapija, tako da se odluka mora donositi posebno za svakog bolesnika na osnovu bitnog rizika od tromboembolizma. Kada atrijalna fibrilacija perzistira, jedna mogućnost je da se prihvati progresija aritmije u permanentni oblik i da se primene lekovi za kontrolu komorske frekvencije, kao i antitrombotična terapija. Mada izgleda razumno da se pre toga bar jednom pokuša uspostavljanje sinusnog ritma, to ne mora da bude najbolje rešenje za sve bolesnike. Kao primer može da posluži stariji muškarac bez faktora rizika za tromboembolizam, kod koga je asimptomatska AF slučajno otkrivena pri rutinskom pregledu, pa je kontrola komorske frekvencije lako postignuta. U ovakvoj situaciji potencijalna toksičnost antiaritmijских lekova može da nadmaši korist od uspostavljanja sinusnog ritma. Ukoliko se donese odluka da bude pokušano uspostavljanje sinusnog ritma, važno je primeniti antikoagulantnu terapiju i postići dobru regulaciju komorske frekvencije pre pokušaja kardioverzije. Mada za prevenciju rekurentne AF posle kardioverzije ne mora da bude neophodna dugoročna primena antiaritmika, kratkotrajna primena ovih lekova može da bude od koristi. Kod bolesnika kod kojih je AF trajala preko tri meseca često je rano ponavljanje aritmije. Antiaritmijaska terapija može da otpočne pre kardioverzije (posle primene odgovarajuće antikoagulantne terapije) čime se smanjuju izgledi da se AF kasnije ponovi, a primena antiaritmika u tom slučaju ne traje dugo (mesec dana).

Rekurentna paroksizmalna AF (slike 10, 11)

Kod bolesnika sa kratkim ili minimalno simptomatskim rekurentnim epizodama AF antiaritmici nisu neophodni, za razliku od simptomatske AF, koja najčešće zahteva antiaritmijasku supresivnu terapiju. Kontrola srčane frekvencije i prevencija tromboembolizma su u ovakvim situacijama potrebne. Kod bilo kog bolesnika, više različitih

antiaritmika može da bude jednako efikasno, tako da se početni izbor zasniva pre svega na bezbednosti (slika 11). Za zdrave osobe, kao i za bolesnike sa minimalnim strukturnim srčanim oboljenjem, preporučuju se flekainid, propafenon i sotalol kao početna antiaritmijaska terapija, zbog toga što ih bolesnici u principu dobro podnose, a ne ispoljavaju vanskardna toksična dejstva. Kada ovi lekovi nisu efikasni ili ispolje neželjene efekte, druga ili treća linija izbora obuhvata amjodaron, dofetilid, dizopiramid, prokainamid i kinidin, koji imaju veći potencijal za izazivanje neželjenih reakcija. Za neke bolesnike može da bude pogodan nefarmakološki pristup i treba ga razmotriti pre uvođenja amjodarona u terapiju. Kod nekih bolesnika može da bude utvrđen konzistentni precipitirajući činilac aritmije, na primer vagotonija (kada su najpogodniji lekovi dizopiramid ili flekainid), ili povećan adrenergički tonus (kada je poželjno dati neki od beta blokatora ili sotalol).

Mnogi bolesnici sa organskim oboljenjem srca mogu da se svrstaju u jednu od širokih grupa (srčana insuficijencija, koronarna bolest srca ili arterijska hipertenzija), a kliničar mora da odredi koja od ovih kategorija najviše odgovara određenom bolesniku. Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom je, prema dostupnim podacima, najbezbednije primeniti amjodaron ili dofetilid za održavanje sinusnog ritma. Kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca najčešće su potrebni beta blokatori, tako da sotalol, koji poseduje dejstva beta blokatora i antiaritmijasko dejstvo, prvi dolazi u obzir, pod uslovom da nije prisutna srčana insuficijencija. Amjodaron i dofetilid su u ovim prilikama lekovi drugog izbora, a kliničar može u posebnim prilikama da razmotri i primenu dizopiramida, prokainamida ili kinidina. Kod bolesnika sa hipertenzijom bez hipertrofije leve komore, lekovi kao flekainid i propafenon, koji ne produžavaju repolarizaciju i QT interval, imaju prednost u odnosu na ostale antiaritmike. Ukoliko nisu efikasni, ili njihova primena dovede do pojave neželjenih efekata, dolaze u obzir amjodaron, dofetilid ili sotalol. Dizopiramid, prokainamid i kinidin su lekovi treće linije izbora kod ovih bolesnika. Hipertrofični miokard može da bude podložan proaritmijaskoj toksičnosti i pojavi polimorfne komorske tahikardije tipa torsade de pointes, tako da je amjodaron lek prvog izbora kod bolesnika sa hipertrofijom leve komore (debljina zidova 1,4 cm ili više), jer je relativno bezbedan u odnosu na ostale antiaritmike. Poznato je da ni elektrokardiografija ni ehokardiografija nisu nepogrešive u prepoznavanju hipertrofije leve komore, definisane kao povećanje mase miokarda, tako da kliničari mogu kod nekih bolesnika da budu suočeni sa nepoznicama. Izbor antiaritmika za bolesnike sa arterijskom hipertenzijom je donekle olakšan rezultatima prospektivnih kontrolisanih studija koje su ispitivale bezbednost i efikasnost medikamentnog lečenja AF.

U principu, podaci iz randomiziranih studija o antiaritmikima za lečenje AF nisu potpuni ni za jednu grupu bolesnika sa ovom aritmijom. Zbog toga su algoritmi za izbor antiaritmika, navedeni u ovom tekstu, formulisani kao dogovor eksperata i podložni su revizijama.

Rekurentna perzistentna AF (slike 11, 12)

Asimptomatski bolesnici, kao i bolesnici sa minimalnim simptomima vezanim za AF, koji su bar jednom podvrgnuti pokušaju da se uspostavi sinusni ritam, mogu ostati u AF sledeći put kada se aritmija ponovi, s tim da dobiju potrebnu terapiju za kontrolu brzine rada srca i za prevenciju tromboembolizma. Simptomatski bolesnici, koji se bolje osećaju u sinusnom ritmu, treba da dobiju antiaritmik (kao dodatak terapiji za kontrolu srčane frekvencije i antikoagulantnoj terapiji) pre kardioverzije. Izbor antiarit-

mika bi trebalo da se zasniva na istom algoritmu kao kod bolesnika sa rekurentnom paroksizmalnom AF.

Permanentna AF (slika 12)

Permanentna AF označava atrijalnu fibrilaciju koja se ne može konvertovati u sinusni ritam, ili da su bolesnik i lekar odlučili da prekinu dalje pokušaje konverzije. Važno je u takvim situacijama održavati regulisanu brzinu rada srca i primeniti antitrombotičnu terapiju, kao što je opisano na drugim mestima u ovim preporukama.

Originalni tekst Preporuke i literatura nalaze se na Web stranici:
<http://www.escardio.org>



