

# Učestalost i način dokazivanja atrijske fibrilacije u bolesnika hospitaliziranih zbog ishemijskog moždanog udara

---

Lisica, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:309984>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Lisica**

**UČESTALOST I NAČIN DOKAZIVANJA ATRIJSKE FIBRILACIJE U  
BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:  
2020./2021.**

**Mentor:  
doc. dr. sc. Zrinka Jurišić**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Lisica**

**UČESTALOST I NAČIN DOKAZIVANJA ATRIJSKE FIBRILACIJE U  
BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG UDARA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Zrinka Jurišić**

**Split, srpanj 2021.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA I KLINIČKA PODJELA FIBRILACIJE ATRIJA .....	2
1.2. PATOFIZIOLOGIJA.....	5
1.3. KLINIČKA SLIKA.....	6
1.4. DIJAGNOSTIKA I SCREENING.....	7
1.5. LIJEČENJE.....	11
1.5.1. <i>A – Antikoagulantna terapija</i> .....	12
1.5.1.1. CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc procjena tromboembolijskog rizika .....	12
1.5.1.2. Antikoagulantno liječenje .....	14
1.5.1.3. Rizik krvarenja.....	17
1.5.2. <i>B – Bolja kontrola simptoma</i> .....	18
1.5.2.1. Kontrola ritma .....	18
1.5.2.2. Kontrola frekvencije .....	19
1.5.3. <i>C – Komorbiditeti i kardiovaskularni rizik</i> .....	20
1.6. ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR I FIBRILACIJA ATRIJA .....	20
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>23</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>25</b>
3.1. USTROJ STUDIJE I ISPITANICI .....	26
3.2. METODE PRIKUPLJANJA I OBRADJE PODATAKA.....	26
3.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA .....	27
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>28</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>50</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>52</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>69</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>71</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>73</b>

*Ovaj rad posvećujem tati. Da je danas tu bio bi najponosnija osoba u prostoriji.*

*Hvala mojoj mami, koja mi je oduvijek bila najčvršći oslonac u životu. Sve što jesam, ne bih bila bez nje.*

*Hvala mom bratu i cijeloj obitelji što su bili moji navijači i uvijek znali kad je sljedeći veliki ispit.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama s kojima sam dijelila lijepu, a ponekad i tešku trenutke. Nakon svega, pamtim samo sretne dane.*

*Hvala Marku što mi je ljubav, najbolji prijatelj i podrška u svemu.*

*Za kraj, hvala najboljoj mentorici, doc. dr. sc. Zrinki Jurišić, na svim stručnim savjetima, ali i na beskrajnoj potpori, brizi i prijateljskom pristupu. Zahvalna sam Vam za sve sate koje ste uložili da mi pomognete da ovaj rad postane nešto čime se ponosim.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija, epidemiologija i klinička podjela fibrilacije atrijske

Atrijska fibrilacija je definirana kao supraventrikulska tahiaritmija u kojoj postoji neusklađena električna aktivnost atrijske i posljedično neučinkovita atrijska kontrakcija. Njena elektrokardiografska obilježja jesu odsustvo P-valova i apsolutno nepravilni R-R intervali (1).

### *Epidemiologija*

Atrijska fibrilacija je najčešća srčana aritmija u kliničkoj praksi, a povezana je s povećanim morbiditetom i mortalitetom globalno sve starije populacije (2).

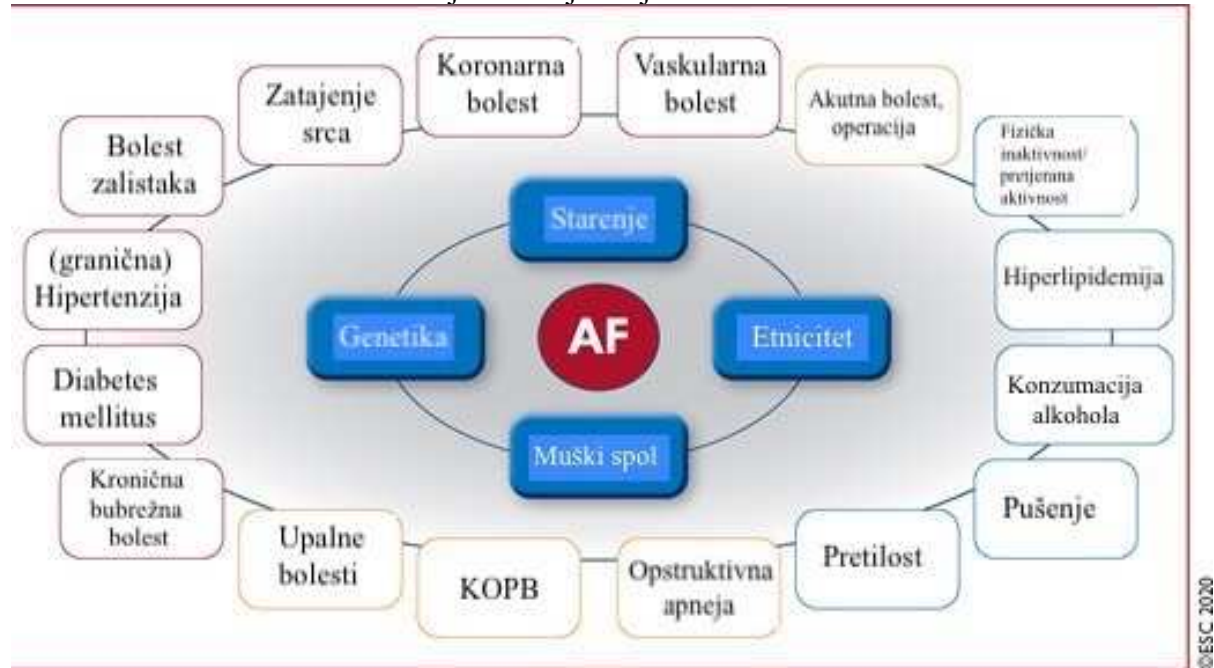
Prevalencija atrijske fibrilacije raste, ponajprije zahvaljujući boljim dijagnostičkim metodama i osviještenosti javnosti te duljem životnom vijeku. U Australiji, Sjedinjenim Američkim Državama i Europi prevalencija se kreće između 1% i 4%, dok je u Aziji ona nešto niža, između 0,49% i 1,9%. Fibrilacija atrijske najviše pogađa bijelce, a 70% ljudi u najzahvaćenijim područjima, odnosno SAD-u, Europi i Australiji, starije je od 65 godina (3).

Dob je jedan od najvažnijih rizičnih faktora za razvoj atrijske fibrilacije (4). Osim za incidenciju, dob je rizični faktor i za nepovoljne ishode, koji su češći u dobnoj skupini starijoj od 65 godina (5, 6). U istraživanju Naderi i sur. mlađi hospitalizirani bolesnici češće su pušači i konzumiraju veće količine alkohola, dok kod starijih postoji veća učestalost bolesti bubrega. Obje grupe, očekivano, imale su mnogo veću učestalost hipertenzije i dijabetesa od generalne populacije (5).

Muškarci u prosjeku razvijaju fibrilaciju atrijske deset godina ranije, a u starijoj populaciji njena je prevalencija dva puta veća u muškaraca nego žena (7). Radi se o kompleksnoj interakciji mnogo faktora, a ne isključivo spola, pa u obzir moramo uzeti i razlike u prevalenciji dijabetesa, pušenja, hipertenzije, pretilosti, kardiovaskularnih bolesti i konzumacije alkohola među spolovima (8).

Osim dobi i spola, postoje i drugi čimbenici razvoja fibrilacije atrijske. Na neke od njih je moguće utjecati promjenom životnog stila. To su: pušenje, konzumacija alkohola, pretilost i fizička aktivnost, te u konačnici hiperlipidemija, dijabetes i hipertenzija (1).

**Slika 1.** Čimbenici rizika za razvoj fibrilacije atrijske.



(Preuzeto i prilagođeno prema: Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42, 373-498.)



## *Klinička podjela*

Fibrilacija atriya dijeli se na kliničku i subkliničku.

Dijagnoza kliničke fibrilacija, koja može biti simptomatska ili asimptomatska, postavlja se ili standardnim 12-kanalnim EKG-om ili jednokanalnim EKG zapisom na kojem je zabilježena epizoda fibrilacije atriya dulja od 30 sekundi (9).

Atrijska fibrilacija zapravo obuhvaća heterogenu skupinu poremećaja koja se tradicionalno dijeli u pet uzoraka. Ta klasifikacija temelji se na trajanju, prezentaciji i spontanom prestanku epizoda. Tako razlikujemo: novootkrivenu, paroksizmalnu, perzistentnu, dugo perzistentnu i permanentnu fibrilaciju atriya.

Novootkrivena fibrilacija atriya je fibrilacija koja nije prethodno dijagnosticirana, a njena dijagnoza ne ovisi o trajanju aritmije ni o težini simptoma. Paroksizmalna fibrilacija obuhvaća epizode trajanja do 7 dana, neovisno radi li se o spontanoj konverziji u sinus ritam ili medikamentnoj, odnosno elektrokardioverziji. Perzistentna fibrilacija traje dulje od 7 dana, uključujući epizode koje su spontano konvertirane u sinus ritam nakon sedam ili više dana. Dugotrajna perzistentna fibrilacija traje dulje od godinu dana, a naziv koristimo u slučaju da i dalje pokušavamo postići sinus ritam. Od nje treba razlikovati permanentnu fibrilaciju kod koje se konverzija u sinus ritam ne pokušava već se pribjegava kontroli simptoma, odnosno frekvencije (1,10).

Drugi tip je subklinička fibrilacija atriya. Odnosi se na asimptomatske pojedince koji nemaju prethodno dokazanu fibrilaciju u EKG-u već zabilježene epizode brzog atrijskog ritma (AHRE), frekvencije veće od  $>175/\text{min}$  u intrakardijalnim elektrogramima, a za koje je potvrđeno da su zapravo epizode atrijske fibrilacije, undulacije atriya ili atrijske tahikardije (1, 11, 12).

Zahvaljujući vrlo kratkom trajanju vanjskog EKG-monitoringa, šansa za detektiranje epizoda brzog atrijskog ritma je mnogo manja u usporedbi s implantiranim uređajima. Treba uzeti u obzir kako većina bolesnika s implantiranim uređajima već pati od nekog poremećaja ritma pa je u toj populaciji i incidencija epizoda brzog atrijskog ritma moguće češća nego u prosječnoj populaciji. No, svakako ih je potrebno razlučiti od mogućih artefakta, odnosno krivih analiza intrakardijalnih ili ekstrakardijalnih signala (12-15).

## 1.2. Patofiziologija

Napretkom dijagnostike i razumijevanjem patofiziologije otkriva se sve više stanja koja stvaraju predispoziciju za razvoj atrijske fibrilacije pa tako ona sve rjeđe ostaje idiopatska. Prethodno često korišten pojam “*lone AF*” koji je označavao atrijsku fibrilaciju bez očitog supstrata, polako postaje povijesni pojam koji se napušta. S druge strane, sve više se spominju novi oblici bolesti srca, koji dovode do strukturnih promjena koje rezultiraju električnom nestabilnošću (16).

Danas se smatra da fibrilacija atriya nastaje prvenstveno u ranjivom atriju u kojem je prisutna atrijska miopatija. Atrijska miopatija predstavlja skup kontraktilnih, elektrofizioloških, strukturnih i arhitektonskih promjena atriya s potencijalom nastanka kliničkih manifestacija. Atrijski miokard je osjetljiviji od ventrikulskog, a atrijske stanice burno reaguju na patološke i genetske podražaje. To dovodi do trombogeneze, proliferacije fibroblasta, kontraktilne disfunkcije, hipertrofije kardiomiocita te aritmogenih promjena. Prema histopatološkim karakteristikama danas postoje četiri skupine atrijskih kardiomiopatija. Tako razlikujemo kardiomiopatije s primarnim promjenama kardiomiocita, kardiomiopatije s primarnom fibrozom, kardiomiopatije koje nastaju kao posljedica kombinacije prva dva navedena uzroka te kardiomiopatije uzrokovane infiltracijom drugih stanica, osim fibroblasta (17).

Za inicijaciju fibrilacije potreban je brzi okidač koji se najčešće nalazi u miocitima unutar plućnih vena. Plućne vene imaju specifičnu strukturu miocita koja podržava ektopijsku aktivnost, a sadrže i više vrsta stanica uključujući *pacemaker* stanice, prijelazne stanice te Purkinjeove stanice (18, 19). Smatra se da u području plućnih vena postoji nestabilna ravnoteža kalcijevih iona, koji u dijastoli svojim istjecanjem iz stanice potiču ulazak natrijevih iona putem  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  kanala uzrokujući spontanu depolarizaciju miocita. Hiperfosforilacija regulatornih enzima i proteina također utječe na nestabilnu ravnotežu kalcija i posljedičnu nestabilnost stanične membrane (20). U području plućnih vena postoji i vremenska disperzija repolarizacije što omogućava stvaranje lokalnog samoodrživog kruga predvodnika fibrilacije atriya (6, 21).

Nakon inicijacije, moraju postojati uvjeti za održavanje fibrilacije atrijske. Oni uključuju strukturno ili elektrofiziološki oštećen atrij. Postoje brojne teorije o mehanizmima koji održavaju fibrilaciju, a u novije vrijeme prevladava teorija kako se fibrilacija održava električnim supstratima spiralnih valova, poznatih kao rotori (22).

Rotori se razlikuju od *macro-reentry* krugova koji se lako mapiraju i predstavljaju inertnu prepreku prolasku signala, uzrokovanu ishemijom ili ožiljkom. Rotori su funkcionalni *reentry* krugovi u kojima akcijski potencijal cirkulira oko ekscitabilne jezgre koja ostaje nepodražena (23-26).

Duljim trajanjem fibrilacije atrijske, dolazi do sve ekstenzivnijih strukturnih promjena samog atrijske, uzrokovanih podležecom bolesti srca ili pak samom fibrilacijom. Takav patofiziološki slijed uzrokuje stvaranje sve kompleksnijih *reentry* supstrata koji vremenom postaju ireverzibilni. Kada te promjene postanu trajne, fibrilacija postaje permanentna i refrakternija na liječenje (27-29).

### **1.3. Klinička slika**

Simptomi fibrilacije atrijske su multifaktorijski, posljedica direktnih i indirektnih učinaka aritmije. Bolesnici s fibrilacijom atrijske prezentiraju se tipičnim i atipičnim simptomima, a neki od njih imaju potpuno tiha klinička slika. Tipičnim simptomima smatraju se palpitacije, dok se simptomi poput umora, kratkoće daha, boli u prsima, omaglice, sinkope i smanjene tolerancije napora smatraju atipičnim simptomima. U Siontisovoj studiji većina simptomatskih bolesnika imala je brz ventrikulski ritam, dok su asimptomatski pojedinci češće imali normalne ili spore odgovore klijetki (30).

Palpitacije su češće u paroksizmalnoj fibrilaciji atrijske dok perzistentnu fibrilaciju prate umor i nepodnošenje napora. Također, žene imaju izraženiju simptomatologiju, dok su palpitacije češće u mlađoj populaciji (31-33).

Neovisno o simptomima fibrilacija atriya je povezana s brojnim negativnim ishodima. Bolesnici imaju lošiju kvalitetu života i češće razvijaju anksiozne poremećaje (34). Osim toga, češća je pojava demencije i raznih stupnjeva kognitivne disfunkcije, čak i u bolesnika bez anamneze ishemijskog moždanog udara (35).

Zatajenje srca često koegzistira u ovih bolesnika, iako uzročno-posljedična veza nije razjašnjena (36).

Ono što se osobito naglašava u ovoj aritmiji je rizik moždanog udara koji je pet puta veći u bolesnika s fibrilacijom atriya, a posebno u onih s pratećom hipertenzijom, dijabetesom i zatajenjem srca (37, 38).

#### **1.4. Dijagnostika i screening**

##### *Dijagnostika*

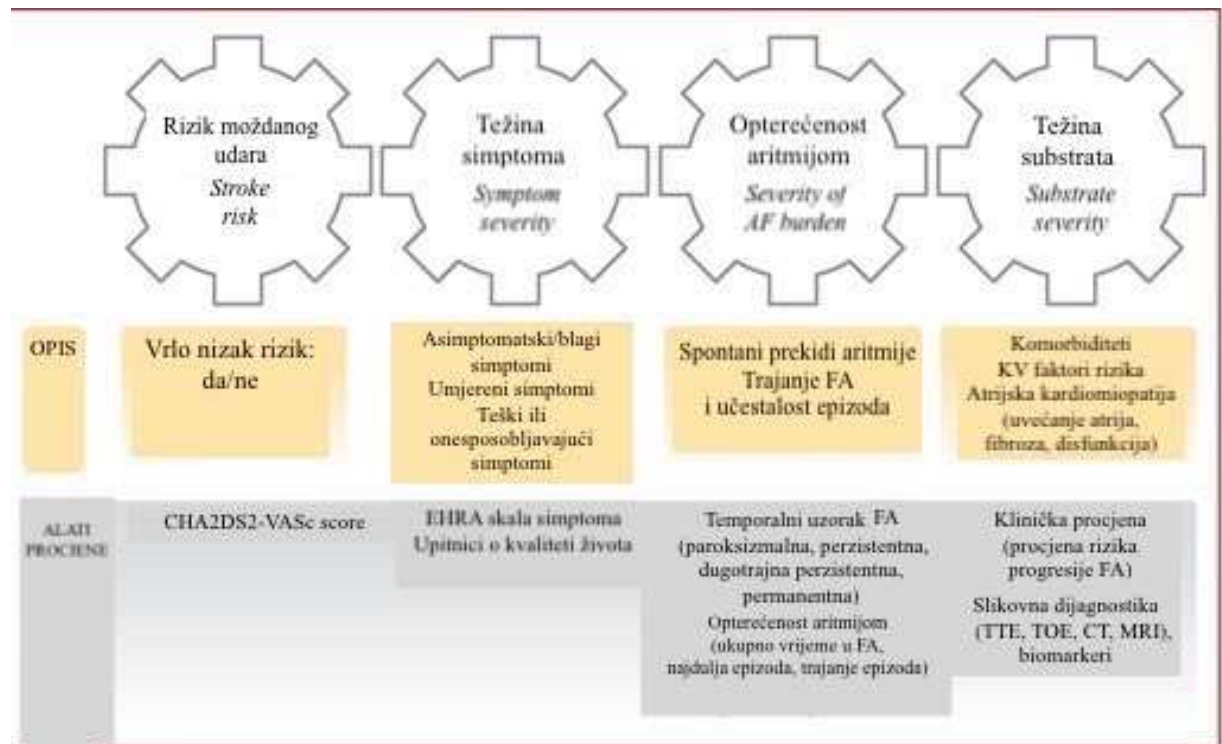
Dijagnosticiranjem atrijske fibrilacije utječemo na brojne kliničke odluke i time na živote bolesnika. Osnova dijagnoze fibrilacije atriya je dokumentiranost aritmije elektrokardiografskim zapisom (9).

No, bolesnici s fibrilacijom često pate od multiplih komorbiditeta, od kojih mnogi mogu biti dotad neotkriveni. Zato svaki bolesnik s fibrilacijom treba uz osnovni 12-kanalni EKG imati osnovnu obradu uključujući: povijest bolesti i simptoma, procjenu tromboembolijskog rizika, procjenu funkcije štitnjače i bubrega te standardnu ehokardiografiju u svrhu procjene strukturne bolesti srca (10).

Zapravo, fibrilacija atriya je kompleksna bolest koja nije jednoznačna, već se razlikuje od bolesnika do bolesnika. Nove ESC (*European Society of Cardiology*) smjernice naglašavaju važnost karakterizacije fibrilacije kroz 4S-AF (*Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity*) pristup (Slika 2), prema kojem je za svakog bolesnika potrebno definirati:

- rizik ishemijskog moždanog udara
- težinu simptoma
- vremensku opterećenost aritmijom
- težinu substrata (opseg promjena atriya te komorbiditete i kardiovaskularni rizik pojedinog bolesnika) (1, 39).

**Slika 2.** 4S-AF pristup u karakterizaciji fibrilacije atriya.



**(Preuzeto i prilagođeno prema:** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42, 373-498.)

Za bolesnike s fibrilacijom atriya važna je subjektivna ocjena kvalitete života jer ta procjena često usmjerava liječenje. Poboľšanje kvalitete života kontrolom ritma, bilo kardioverzijom, antiaritmicima ili kateterskom ablacijom, najviše ovisi o održavanju postignutog sinus ritma. Simptomi se procjenjuju EHRA (*European Heart Rhythm Association*) skalom simptoma (Tablica 1), čiji je viši *score* povezan s lošijim ishodima (40).

**Tablica 1.** EHRA score za subjektivnu ocjenu kvalitete života bolesnika s fibrilacijom atriya.

<b>Klasifikacija simptoma povezanih s fibrilacijom atriya (EHRA score)</b>	
<b>EHRA razred</b>	<b>Objašnjenje</b>
EHRA I	Nema simptoma
EHRA II a	Blagi simptomi; normalna dnevna aktivnost nije ograničena
EHRA II b	Umjereni simptomi; normalna dnevna aktivnost nije ograničena
EHRA III	Teški simptomi; normalna dnevna aktivnost ograničena
EHRA IV	Onesposobljavajući simptomi; normalna dnevna aktivnost prekinuta

(Preuzeto i prilagođeno prema: Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16:965–72.)

## Screening

Zadnjih godina sve se više pažnje posvećuje dijagnozi fibrilacije atriya implementacijom *screening* programa. Rastuća prevalencija, visok udio asimptomatskih fibrilacija, mogućnost prevencije moždanog udara te sve veći broj alata za dijagnostiku upućuje na potrebu uvođenja učinkovitog *screeninga* ove aritmije (41, 42).

Trenutna preporuka ESC-a je oportunistički *screening* populacije starije od 65 godina palpiranjem pulsa ili snimanjem 12-kanalnog EKG zapisa.

*Screening* također može provoditi bolesnik svojim tlakomjerom koji detektira i puls, pametnim satom ili pametnim telefonom. *Screening* se može provoditi i kontinuirano EKG-om po Holteru, implantabilnim monitorima, EKG naljepcima i pojasevima te bolničkom telemetrijom (1, 43, 44).

Najveći problem *screeninga*, osim kontinuiranog monitoriranja, je mogućnost lažno negativnih rezultata zahvaljujući često paroksizmalnoj prirodi fibrilacije atriya.

S druge strane, u odnosu prema riziku moždanog udara, problem leži i u mogućnosti izostanka vremenske korelacije s fibrilacijom atriya. Također, fibrilacija kratkog trajanja može biti jednostavno marker vaskularnog rizika, dok kratke epizode fibrilacije atriya detektirane implantiranim uređajima nemaju jednak embolijski rizik kao epizode duljeg trajanja (45, 46).

U AF-SCREEN studiji stopa moždanog udara u asimptomatskih bolesnika s fibrilacijom atriya, a bez antikoagulantne terapije, bila je 4%, uz stopu ukupne smrtnosti od 7% u usporedbi s kontrolnom skupinom bez fibrilacije u kojoj je stopa moždanog udara bila 1% uz ukupnu smrtnost od 2,5%. Skupine su praćene kroz razdoblje od 18 mjeseci. Čak 10% svih ishemijskih moždanih udara je povezano s novootkrivenom fibrilacijom, a učinkovit *screening* omogućio bi pravovremeno uvođenje antikoagulantne terapije (47).

Nije uočena značajna razlika između oportunističkog ili sistematiziranog *screeninga* populacije, odnosno *screeninga* kod liječnika primarne prakse ili na ciljano organiziranim punktovima, ali je ponavljano monitoriranje povezano sa znatno većom učinkovitošću otkrivanja aritmije. Tako je u švedskoj studiji Svennerberga i sur., korištenjem intermitentnog EKG snimanja tijekom dva tjedna detektirano četiri puta više fibrilacija atriya u usporedbi s jednokratnim zapisom (48, 49).

Kod nas često praktcirana pretraga 24h EKG po Holteru, u nizu istraživanja o detekciji fibrilacije atriya nakon moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake, pokazala je stopu detekcije između 1,2% i 45%. Unatoč visokim stopama detekcije u pojedinim istraživanjima, većina istraživanja je pokazala stopu detekcije između 2%-9%. Za usporedbu, serijskim snimanjem običnog EKG zapisa u prva 72 sata nakon primitka bolesnika u istraživanju Douen i sur. detektirano je 6,3% paroksizama fibrilacije. Vrlo slično je bilo u i istraživanju Kamel i sur. gdje je serijskim EKG zapisima u prvih 90 dana nakon ishemijskog moždanog udara detektirano 6,9% fibrilacija (50-52).

## 1.5. Liječenje

Nakon potvrde dijagnoze i karakterizacije atrijske fibrilacije potrebno je odrediti liječenje. Moderno liječenje fibrilacije atriya zasniva se na holističkom ABC (*A – Anticoagulation/Avoid stroke, B – Better symptom management, C – Cardiovascular and Comorbidity optimization*) pristupu koji uključuje prevenciju moždanog udara, kontrolu simptoma i redukciju kardiovaskularnog rizika i komorbiditeta (53).

Ovakav pristup povezan je s manjim brojem nepoželjnih ishoda i u klinički kompleksnim grupama, odnosno u bolesnika s multiplim komorbiditetima i lijekovima te prethodnim hospitalizacijama (54).



### 1.5.1. A – Antikoagulantna terapija

Antikoagulantna terapija u fibrilaciji atrijske predstavlja temelj liječenja i prevencije tromboembolijskih incidenata (1).

#### 1.5.1.1. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc procjena tromboembolijskog rizika

Ono što se u posljednjim smjernicama važećih kardioloških društava naglašava je da se uvođenje antikoagulantne terapije ne temelji na temporalnom obrascu fibrilacije atrijske, već na procijenjenom tromboembolijskom riziku (55).

U tu svrhu koriste se različiti *scoreovi* koji predstavljaju balansiranje između preciznosti i praktičnosti. Od svih *scoreova* koji procjenjuju tromboembolijski rizik, danas se najviše koristi CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke/TIA, Vascular disease, Female*). Prije njega koristio se je CHADS<sub>2</sub> (*Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75, Diabetes mellitus, Stroke*) scoreom. CHADS<sub>2</sub> score imao je maksimalno šest bodova, a bolesnike je dijelio na one niskog rizika (0), umjerenog rizika (1), i visokog rizika (>1). Hipertenzija, dijabetes, kronično zatajenje srca i dob veća od 74 godine nosili su po jedan bod, dok je ishemijski moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka u anamnezi nosila 2 boda. Nedostatak ovog bodovanja bio je u velikom broju bolesnika umjerenog rizika za koje nije bilo jasno definirano treba li im antikoagulantna ili antiagregacijska terapija. S druge strane CHADS<sub>2</sub> score u obzir nije uzimao neke važne čimbenike rizika za trombogenezu kao što su ženski spol, dob od 65 do 74 godine i koronarna bolest srca (56, 57).

Zbog navedenih razloga, u praksu je uveden  $CHA_2DS_2-VASc$  score.  $CHA_2DS_2-VASc$  scoreom dodjeljuje se jedan bod za kongestivno srčano zatajenje, hipertenziju, diabetes mellitus, vaskularnu bolest, dob od 65 do 74 godine i ženski spol, dok dva boda imaju osobe starije od 75 godina i one s ishemijskim moždanim udarom ili tranzijentnom ishemijskom atakom u povijesti bolesti. Maksimalni  $CHA_2DS_2-VASc$  score je 9. Vaskularna bolest uključuje angiografski značajnu koronarnu bolest, prethodni infarkt miokarda, perifernu arterijsku bolest ili aortni plak. Kongestivno srčano zatajenje definirano je pak kliničkim simptomima zatajenja, objektivnim znakovima umjerene do teške disfunkcije lijevog ventrikula ili prisustvom hipertrofične kardiomiopatije. Hipertenzija ili antihipertenzivna terapija, kao i dijabetes (glukoza natašte  $>7\text{mmol/L}$ ) ili terapija antidijabeticima znače zadovoljenje kriterija za dodatni bod (58).

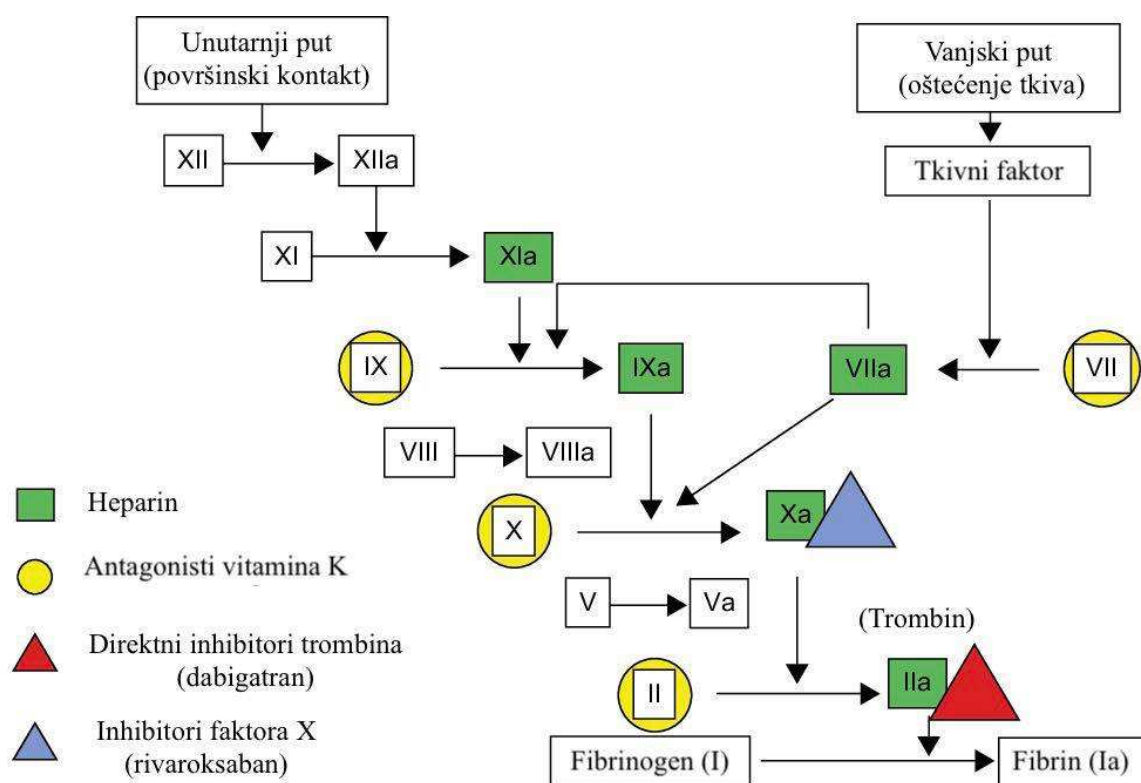
$CHA_2DS_2-VASc$  score ima mnogo veću specifičnost nego osjetljivost, što znači da bolje predviđa bolesnike s niskim rizikom smrti i ishemijskog moždanog udara, a to su muškarci sa scoreom 0 i žene sa scoreom 1. Uvođenje antikoagulantne terapije preporuča se bolesnicima s fibrilacijom koji imaju 1 ili više rizičnih faktora, ne računajući spol. To znači uvođenje terapije muškarcima sa  $CHA_2DS_2-VASc$  zbrojem  $\geq 1$ , te ženama sa zbrojem  $\geq 2$  (1).

U švedskom istraživanju Friberg i sur. žene s fibrilacijom atrijske su imale veće stope ishemijskog moždanog udara što znači da ženski spol ne smije biti zanemaren kao čimbenik rizika. Ipak, ako se radi o ženama mlađim od 65 godina bez komorbiditeta, ovaj faktor spola ima manji značaj. Odnosno, tim bolesnicama antikoagulantna terapija nije potrebna (59).

U novije vrijeme koristi se i  $ABC$  score koji u obzir uzima dob, postojanje prethodnog ishemijskog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake te razine biomarkera hsTnT-a i NT-proBNP-a. Ovaj score poboljšava osjetljivost  $CHA_2DS_2-VASc$  klasifikacije i omogućava dodatnu procjenu embolijskog rizika (60).

### 1.5.1.2. Antikoagulantno liječenje

Antikoagulansi su lijekovi koji sprječavaju formiranje krvnih ugrušaka. Dijele se u četiri skupine, a to su: antagonisti vitamina K, inhibitori faktora X, direktni inhibitori trombina i heparini. Sve navedene skupine, osim heparina, pripadaju oralnim antikoagulansima (OAK), a inhibitori faktora X i inhibitori trombina zajedno čine nove oralne antikoagulanse ili NOAK-e. Mehanizam djelovanja NOAK-a, koji specifično blokiraju određene faktore koagulacijske kaskade, razlikuje se od mehanizma djelovanja antagonista vitamina K koji neselektivno blokiraju jetrenu proizvodnju svih faktora zgrušavanja ovisnih o tom vitaminu (Slika 3) (61).



Slika 3. Koagulacijska kaskada i ciljna mjesta djelovanja različitih antikoagulansa.

(Preuzeto i prilagođeno prema: Ellis CR, Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:341–52.)

Jedna od najčešćih indikacija za uvođenje oralne antikoagulantne terapije je upravo fibrilacija atrijska. U terapiji koristimo antagoniste vitamina K (varfarin) i, u novije vrijeme, NOAK-e (61).

Antagonisti vitamina K imaju indirektan mehanizam djelovanja. Blokiranjem učinka vitamina K ometaju sintezu faktora zgrušavanja II, VII, IX, i X, ali i faktora C i S koji su o njemu ovisni. To dovodi do sporijeg nastupa djelovanja i početnog prokoagulantnog učinka, zahvaljujući kraćem poluživotu antikoagulantnih faktora C i S (62).

Antagonisti vitamina K su sigurna i učinkovita terapija u bolesnika s fibrilacijom atrijska kada su pravilno dozirani te smanjuju rizik od moždanog udara i sistemske embolije za više od 60%. Zbog njihovog uskog terapijskog prozora, nužno je održavanje INR-a (*International Normalized Ratio*) u terapijskom rasponu (2.0-3.0) kroz barem 70% vremena, a težiti bi trebalo da taj postotak bude što viši. Rizik intrakranijalnog krvarenja raste kod viših vrijednosti, a posebno kod  $INR > 3,5$  (63, 64).

Zbog teškoća u doziranju, interakcije lijeka s hranom i brojnim drugim lijekovima, potrebe za čestim monitoriranjem te postojećeg rizika krvarenja mnogi liječnici zaziru od njihova uvođenja u terapiju (63, 65).

Upravo zbog straha od intrakranijalnog krvarenja stariji bolesnici, najrizičniji za tromboembolijski incident, bili su izloženi riziku neordiniranja antikoagulantne terapije (66, 67).

Od 2010. godine započela je era novih oralnih antikoagulanasa (NOAK-a). To su direktni oralni antikoagulansi predvidljivog učinka koji ne zahtijevaju redovito monitoriranje. Mehanizam djelovanja novih antikoagulanasa temelji se na blokadi trombina u slučaju dabigatrana ili na direktnoj inhibiciji faktora Xa u slučaju rivaroksabana, apiksabana i edoksabana. Za razliku od antagonista vitamina K, interakcije NOAK-a s hranom ne postoje, a znatno je manje i interakcija s drugim lijekovima (68).

Ono što je najvažnije, ovi OAK su se u registracijskim studijama pokazali neinferiorni u pogledu djelotvornosti, a povoljnijeg profila sigurnosti. Odnosno, NOAK su u odnosu na antagoniste vitamina K neinferiorni u zaštiti od ishemijskog moždanog udara i sistemske embolije, a superiorni u pogledu smanjenja rizika intrakranijalnih krvarenja (69).

Za sada je terapija NOAK kontraindicirana u bolesnika s mehaničkom valvulom, a nije potvrđena ni u bolesnika s umjerenom ili teškom stenozom mitralne valvule (63).

Antiagregacijska terapija nije indicirana u svrhu prevencije tromboembolijskih incidenata u bolesnika s fibrilacijom atriya (1). U meta-analizi Hart i sur. varfarin je bio oko 40% učinkovitiji od antiagregacijske terapije u prevenciji ishemijskih moždanih udara, a apsolutni porast ekstrakranijskih krvarenja bio je manji od apsolutnog smanjenja rizika od moždanog udara (70).

Postoje bolesnici za koje unaprijed možemo znati da vrlo vjerojatno neće imati dobar odgovor na terapiju antagonistima vitamina K i za koje je NOAK bolji izbor. Takve bolesnike možemo detektirati *SAME-TT2R scoreom* koji uključuje ženski spol, dob manju od 60 godina, više od dva komorbiditeta, interakcije lijekova poput amiodarona, pušenje i druge rase osim bijele (71).

Problem adherencije kod uzimanja NOAK-a mnogo je manji nego kod uzimanja antagonista vitamina K. Čak 30% bolesnika prestane uzimati varfarin tijekom prve godine od početka korištenja, a 40-50% bolesnika s fibrilacijom atriya terapiju ni ne započinje zbog straha od komplikacija. Konačno, NOAK ne zahtjevaju kontinuirani monitoring, lakše se doziraju i imaju manje interakcija s drugim lijekovima, što utječe na bolju suradljivost bolesnika (72,73,74).

Ipak, unatoč današnjim spoznajama i preporukama smatra se da svega 50% do 60% bolesnika s fibrilacijom atriya uzima antikoagulantnu terapiju (63).

Osim antikoagulantne terapije danas postoji i mogućnost ugradnje okludera lijevog atriya, u slučaju kad su OAK kontraindicirani, odnosno rizični. Usporedbom učinaka ova dva pristupa dokazano je da okluder lijevog atriya nije inferioran u usporedbi s antagonistima vitamina K (75).

Kod okludera lijevog atriya postoji mogućnost stvaranja tromba na samom okluderu i u takvim slučajevima raste učestalost ishemijskih moždanih udara i sistemskih embolizama (76).

### 1.5.1.3. Rizik krvarenja

Prije uvođenja antikoagulantne terapije svakom bolesniku treba procijeniti rizik krvarenja. Najčešće se u praksi za procjenu koristi HAS-BLED *score* (Tablica 2), pri čemu visoki zbroj nije kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju već upozorava na potrebu za češćim kontrolnim pregledima i kontrolom čimbenika rizika krvarenja na koje se može utjecati. U te čimbenike spadaju nekontrolirana hipertenzija, uzimanje nesteroidnih antireumatika i antiagregacijskih lijekova te ekscesivna konzumacija alkohola. Nekoliko je apsolutnih kontraindikacija za uvođenje antikoagulantne terapije, a to su ozbiljno aktivno krvarenje, teška trombocitopenija i anemija nepoznatog uzroka te nedavno intrakranijalno krvarenje (1, 77-79).

**Tablica 2.** HAS-BLED *score* za procjenu rizika krvarenja bolesnika prije uvođenja antikoagulantne terapije.

HAS-BLED		
Slovo	Kliničke karakteristike	Bodovi
H	Hipertenzija	1
A	Nenormalna funkcija jetre ili bubrega	1 ili 2
S	Moždani udar	1
B	Skлонost ili predispozicija krvarenju	1
L	Labilan INR	1
E	Starija dob (>65)	1
D	Lijekovi ili alkohol	1 ili 2
Maksimalan broj bodova		9

(Preuzeto i prilagođeno prema: Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.)

### **1.5.2. B – Bolja kontrola simptoma**

Simptomatsko liječenje fibrilacije atriya obuhvaća dva pristupa, kontrolu ritma i kontrolu frekvencije. Brojne randomizirane kliničke studije nisu dokazale superiornost jednog od ova dva pristupa, dok su druge studije pokazale superiornost taktike kontrole ritma u pogledu smanjenja mortaliteta i broja ishemijskih moždanih udara (80).

Unatoč tome, treba naglasiti da je progresija fibrilacije atriya u rezistentnije forme mnogo veća u bolesnika kod kojih je odabran pristup kontrole frekvencije nego kod onih s kontrolom ritma (81).

Još jedan problem pri tumačenju rezultata je što većina istraživanja koja uspoređuju ove dvije taktike liječenja uključuje i opciju kontrole ritma antiaritmikima pa nije jasno jesu li nuspojave antiaritmika smanjile dobrobit održavanja sinusnog ritma (82).

#### **1.5.2.1. Kontrola ritma**

Kontrola ritma je prvenstveno indicirana kod simptomatskih bolesnika za poboljšanje kvalitete života i smanjenje simptoma, a posebno ako simptomi perzistiraju unatoč terapiji kontrole frekvencije (83, 84, 85).

Restoracija sinus ritma može se postići kardioverzijom, bilo električnom ili farmakološkom te kateterskom ili operativnom ablacijom.

Farmakološka kardioverzija antiaritmikima može se postići propafenonom, flekainidom ili vernakalantom u bolesnika sa strukturno zdravim srcem, dok se u bolesnika sa zatajenjem srca ili strukturnom bolesti preporučuje intravenski amiodaron. Za postupak farmakološke kardioverzije bolesnik mora biti hemodinamski stabilan, a prije procedure mora se procijeniti tromboembolijski rizik, odnosno je li bolesnik adekvatno antikoaguliran. Kod hemodinamski nestabilnih bolesnika preferira se električna kardioverzija zbog veće učinkovitosti i brže restoracije sinus ritma. Kardioverzija se mora odgoditi ako postoji tromb u lijevom atriju. (1, 86)

Odluka o kateterskoj ablaciji donosi se na temelju postojanja simptoma uz procjenu vjerojatnosti za uspjeh i mogućih komplikacija. Ablacija je obično terapija drugog izbora, nakon neuspjeha terapije antiaritmikima, ali može biti i terapija prvog izbora u bolesnika s paroksizmalnom fibrilacijom ili perzistentnom fibrilacijom bez faktora rizika za neuspjeh procedure, odnosno kod mlađih bolesnika (1).

Identificirani su brojni rizični faktori za neuspjeh procedure, uključujući perzistentnu fibrilaciju atriya, dijametar atriya >50 mm, valvularnu fibrilaciju atriya i ponovno javljanje fibrilacije unutar 30 dana nakon ablacije. Perzistentna fibrilacija atriya u studiji D'Ascenzo i sur. bila je rizičan faktor za neuspjeh isključivo prve procedure ablacije, dok su ostali čimbenici upućivali na neuspjeh unatoč ponavljanju postupka (87).

Kateterska ablacija je superiorna antiaritmikima u neparoksizmalnoj fibrilaciji atriya što se tiče održavanja sinus ritma, potrebe za kardioverzijom i broja hospitalizacija (88). Također, u bolesnika s kardiomiopatijom posredovanom tahikardijom, kontrola ritma, a posebice kateterska ablacija, dovodi do oporavka ejeckijske frakcije i reverzije procesa srčanog remodeliranja (89).

Simptomi fibrilacije atriya kod većine bolesnika vremenom se pogoršavaju, a odgađanje kateterske ablacije utječe na uspješnost same procedure. Zato katetersku ablaciju kod odabranih bolesnika treba uzeti u obzir kao terapijsku mogućnost već u ranoj fazi bolesti (90).

#### **1.5.2.2. Kontrola frekvencije**

Što se tiče kontrole frekvencije, po trenutnim ESC smjernicama beta blokatori, diltiazem ili verapamil su lijekovi prvog izbora u bolesnika s ejeckijskom frakcijom >40%. U bolesnika s ejeckijskom frakcijom <40% prvi izbor su beta blokatori, digoksin ili njihova kombinacija. Kontrola frekvencije može se postići i ablacijom AV čvora uz implantaciju elektrostimulatora, prvenstveno kod starijih bolesnika (1).

Rezultati AFFIRM i RACE studija pokazali su da ne postoji značajna razlika u ishodima među bolesnicima s nešto višim srčanim frekvencijama u odnosu na one kojima je frekvencija bila strogo regulirana (frekvencija <80 u AFFIRM studiji, <100 u RACE studiji), stoga nije nužno inzistirati na strogoj regulaciji srčane frekvencije (91).



### 1.5.3. C – Komorbiditeti i kardiovaskularni rizik

C komponenta ABC puta možda je i najkompleksnija jer uključuje promjenu nezdravih životnih navika uz optimiziranu terapiju komorbiditeta i redukciju kardiovaskularnih čimbenika rizika. Mijenjanje nezdravih životnih navika uključuje gubitak težine, smanjenje unosa alkohola i umjerenu tjelovježbu. Potrebna je dobra kontrola krvnog tlaka s ciljnim vrijednostima ispod 130/80, optimalna terapija srčanog zatajenja i koronarne bolesti te dobra regulacija glikemije kod dijabetičara. U bolesnika s opstruktivnom apnejom preporuča se korištenje CPAP-a (*Continuous Positive Airway Pressure*) (1).

### 1.6. Ishemijski moždani udar i fibrilacija atrijska

Etiologija ishemijskog moždanog udara je multifaktorijska. Klasifikacije su uglavnom ili fenotipske koje opisuju podležuću patologiju ili etiološke koje se fokusiraju na najvjerojatniji mehanizam nastanka. Nijedna od trenutnih klasifikacija nije idealna, a najbolji klinički rezultati bi se postigli kombiniranjem oba pristupa.

TOAST klasifikacija je jedna od najčešće korištenih etioloških klasifikacija koja uzroke dijeli u pet velikih skupina. To su ateroskleroza velikih arterija, kardioembolizam, okluzija malih krvnih žila, ostale utvrđene etiologije te neodređena etiologija. Danas postoji i modifikacija ove klasifikacije, a to je SSS-TOAST koja povećava pouzdanost dijagnoze uvodeći za svaki uzrok tri stupnja: evidentni, vjerojatni i mogući. Također, modificirana klasifikacija podiže prag veličine za infarkte povezane s malim krvnim žilama. Taj prag je u TOAST klasifikaciji postavljen na 15mm, no dokazano je da u akutnoj fazi takvi infarkti mogu ići i do 20 mm. Ekskluzijom infarkta većih od 15mm, originalna TOAST klasifikacija precjenjuje udio infarkta nepoznatog podrijetla (92, 93).

Atrijska fibrilacija jedan je od faktora rizika za embolijski ishemijski moždani udar koji je moguće prevenirati. Godišnji rizik od moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom iznosi između 1% do 20% te je u SAD-u 10% do 12% ishemijskih moždanih udara povezano upravo s fibrilacijom atrijska (68).

Moždani udari kao posljedica fibrilacije atrijska povezani su s lošijim ishodima; povećanim rizikom smrtnog ishoda i težim, onesposobljavajućim, posljedicama. Bolesnici su češće starije životne dobi i ženskog spola. Ishodi liječenja trombolizom su lošiji, uz veću učestalost hemoragijskih komplikacija. To se djelomično može objasniti starijom dobi bolesnika, opsežnijim infarktima i većom učestalošću komorbiditeta (94).

Među bolesnicima s kriptogenim moždanim udarom ili tranzijentnom ishemijskom atakom (TIA) neprepoznata paroksizmalna fibrilacija atriya smatra se čestom. U studiji Gladstonea i sur. intenzivni ambulantni EKG nadzor 30 dana nakon kriptogenog moždanog udara detektirao je fibrilaciju atriya, koja nije bila detektirana standardnim 24 ili 48-satnim monitoringom nakon moždanog udara, kod jednog od šest bolesnika. Ovi rezultati upućuju na potrebu intenzivnog nadzora bolesnika nakon kriptogenog moždanog udara ili TIA-e (95).

Nažalost, 24-satni EKG po Holteru često ne ispunjava očekivanja pa tako 12-kanalni EKG sniman nakon moždanog udara ili TIA-e ima stopu detekcije fibrilacije atriya 2-5%, a 24h EKG po Holteru 2- 6% (96).

Osim toga, atrijska fibrilacija nakon moždanog udara najčešće je asimptomatska i paroksizmalna pa je malo vjerojatno da će biti detektirana intermitentnim kratkim snimanjem EKG-a. CRYSTAL-AF studija pokazala je superiornost detekcije implantabilnim kardijalnim monitorom u usporedbi s kontrolnom grupom koja je monitorirana standardnim EKG-om ili po pojavi simptoma (12.4% naspram 2% nakon 12 mjeseci) (97).

Nakon kriptogenog moždanog udara bolesnicima se obično mahom prepisuje antiagregacijska terapija (98).

Vodeći se pretpostavkom kako je velik udio kriptogenih ishemijskih moždanih udara uzrokovan upravo neprepoznatom fibrilacijom atriya, studija NAVIGATE-ESUS uspoređivala je učinkovitost rivaroksabana u dozi od 15 mg u prevenciji rekurentnog ishemijskog embolijskog moždanog udara nepoznatog porijekla u usporedbi s aspirinom u dozi od 100 mg. Rivaroksaban prema ovom istraživanju nije superioran aspirinu, a povezan je sa znatno većim rizikom krvarenja (99).

ATTICUS studija, pod istom pretpostavkom, uspoređuje učinkovitost apiksabana s acetilsalicilnom kiselinom. Ishod se promatra nakon godinu dana uspoređujući prisustvo novih lezija na magnetskoj rezonanci mozga. Studija je još u tijeku i trebala bi biti dovršena 2022. godine (100).

Kod kriptogenih moždanih udara u WARSS studiji nije dokazana razlika u učinkovitosti aspirina i varfarina u smislu prevencije moždanog udara ili smrti kada su razine NT-proBNP-a bile <750 pg/mL, ali je varfarin pokazao bolji učinak kod viših vrijednosti NT-proBNP-a. To ukazuje na moguću vrijednost BNP-a kao markera podležećeg kardioembolijskog mehanizma (101, 102).

Kombinirana terapija okluderom lijevog atrija i antikoagulantnom terapijom zasada pokazuje ohrabrujuće rezultate u sprječavanju rekurentnih embolijskih ishemijskih moždanih udara, no ovi rezultati još moraju biti potvrđeni velikim randomiziranim kliničkim istraživanjima (103).

Zahvaljujući sve većem broju bolesnika s implantabilnim srčanim elektroničkim uređajima, uočeno je kako i epizode epizode subkliničke fibrilacija atrija dulje od 24 sata povećavaju rizik ishemijskog moždanog udara i sistemskog embolizma (46).

Trenutno se istražuje benefit antikoagulantne terapije u ovoj skupini bolesnika. Njihov rizik za tromboembolijske događaje manji je nego u bolesnika s kliničkom fibrilacijom te je temporalna povezanost epizoda brzog atrijskog ritma i ishemijskog moždanog udara vidljiva kod samo 15% bolesnika (104).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

- Utvrditi učestalost fibrilacije atriya u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom.
- Utvrditi način dijagnosticiranja novootkrivene fibrilacije atriya u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom.
- Utvrditi adekvatnost terapije u bolesnika s već poznatom fibrilacijom atriya.
- Utvrditi povezanost fibrilacije atriya sa smrtnim ishodom i ponovljenim moždanim udarom u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom.
- Utvrditi povezanost  $CHA_2DS_2-VASc$  *scorea* kao nezavisnog markera tromboembolijskog rizika sa smrtnim ishodom i ponovljenim moždanim udarom u bolesnika s i bez fibrilacije atriya.
- Utvrditi povezanost elemenata  $CHA_2DS_2-VASc$  *scorea* s rizikom nastanka fibrilacije atriya.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### 3.1. Ustroj studije i ispitanici

Ovaj rad je retrospektivna studija provedena u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Iz protokola i povijesti bolesti Klinike za neurologiju KBC-a Split prikupljeni su podaci o bolesnicima s dijagnozom ishemijskog moždanog udara (MKB-10 dijagnoze I63.0-I63.9) u 2019. godini. Godina 2020. nije uzeta kao referentna s obzirom na COVID-19 pandemiju. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je provođenje ovog istraživanja.

### 3.2. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podatci za svakog ispitanika su uključivali: dob, spol, anamnezu fibrilacije atrijske, anamnezu antikoagulantne i antiagregacijske terapije, MSCT nalaz i anamnestičke podatke o već preboljelom ishemijskom moždanom udaru, nalaz 12-kanalnog EKG-a, nalaz EKG-a po Holteru bolesnika kojima je isti indiciran te podatke o komorbiditetima (hipertenziji, dijabetesu, zatajenju srca i kardiovaskularnim bolestima). Fibrilacija atrijske je dijagnosticirana: iz prethodne medicinske dokumentacije, zapisom 12-kanalnog EKG-a ili EKG-a po Holteru te zapisima s implantabilnih srčanih uređaja. Zatajenje srca definirano je anamnestičkim, kliničkim, radiološkim, ehokardiografskim i laboratorijskim parametrima (prema važećim ESC smjernicama), dok su kardiovaskularne bolesti definirane definicijom *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scorea*, odnosno uključuju prethodni infarkt miokarda, značajnu stenozu koronarnih arterija, prisustvo aortnog plaka i perifernu arterijsku bolest (1, 58). Dobne skupine bolesnika također su određene po skupinama *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scorea* ( $\leq 65$ , 65-74,  $\geq 75$ ) (58). Svim bolesnicima izračunat je *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score*. *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreom* dodjeljuje se jedan bod za kongestivno srčano zatajenje, hipertenziju, diabetes mellitus, vaskularnu bolest, dob od 65 do 74 godine i ženski spol, dok dva boda imaju osobe starije od 75 godina i one s ishemijskim moždanim udarom ili tranzijentnom ishemijskom atakom u povijesti bolesti. Maksimalni *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score* je 9 (58).

### **3.3. Statistička obrada podataka**

Svi dobiveni podatci obrađeni su u statističkom paketu SPSS 20. Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon, dok su kategorijske varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotci. Procjena normalnosti distribucije provedena je Kolmogorov-Smirnov testom. U obradi podataka koristili smo  $\chi^2$  test, Mann Whitney test i logističku regresiju. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti  $p < 0,05$ . Dobiveni podatci prikazani su tablično i grafički.



## **4. REZULTATI**

U Klinici za neurologiju KBC-a Split liječeno je 887 ispitanika pod dijagnozom ishemijskog moždanog udara tijekom 2019. godine. Analizirano je 879 ispitanika. Osam ispitanika je bilo isključeno iz statističke analize; četvero zbog nepotpune dokumentacija, a četvero jer je otpusna dijagnoza bila epileptički napad, a ne ishemijski moždani udar.

Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 78 godina (Q1-Q3: 69-84 godina; min-max: 20-99 godina). Od ukupnog broja ispitanika 424 (48%) su bile žene, medijana životne dobi 81 godina (Q1-Q3: 72-86 godina; min-max 42-99 godina) dok je 455 (52%) muškaraca bilo medijana životne dobi 73 godine (Q1-Q3; 65-81 godina; min-max 20-94). Medijan životne dobi žena bio je značajno veći nego muškaraca ( $z=8,2$ ;  $p<0,001$ ).

Od ukupnog broja ispitanika fibrilaciju atrijsku imalo je njih 346 (39%). Od 346 ispitanika s fibrilacijom njih 172 (49,7%) je već imalo ranije dokumentiranu fibrilaciju atrijsku, dok je bolesnika s novootkrivenom fibrilacijom bilo 174 (50,3%).

U tablici 3 prikazana je povezanost čimbenika rizika za razvoj fibrilacije atrijske (ujedno i komponenti  $CHA_2DS_2-VASc$  *scorea*) te povezanost pojavnosti ponovljenog ishemijskog moždanog udara s pojavnosti fibrilacije atrijske.

**Tablica 3.** Prikaz broja (%) ispitanika prema istraživanim varijablama u odnosu na pojavnost fibrilacije atrijske.

	Fibrilacija atrijske			<i>P</i> *	OR (95% CI)	<i>P</i> †
	Ukupno (n=879)	Ne (n=533)	Da (n=346)			
Zatajenje srca	220 (25)	95 (18)	125 (36)	<0,001	2,6 (1,9-3,6)	<0,001
Hipertenzija	650 (74)	363 (72)	267 (77)	0,094		
Dijabetes	255 (29)	164 (31)	91 (26)	0,177		
Kardiovaskularne bolesti	84 (10)	51 (10)	33 (10)	0,988		
Spol						
M	455 (52)	312 (58)	143 (41)	<0,001	2 (1,5-2,6)	<0,001
Ž	424 (48)	221 (41)	203 (59)			
Dobne skupine				<0,001	3 (2,4-3,8)	<0,001
<65	143 (16)	131 (25)	12 (4)			
65-74	231 (26)	161 (30)	70 (20)			
≥ 75	505 (58)	241 (45)	264 (76)			
Ishemijski moždani udar				0,658		
prvi	424 (48)	261 (49)	163 (47)			
ponovljeni	451 (52)	270 (51)	181 (53)			

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi (postotci).

\*  $\chi^2$

† binarna logistička regresija

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost hipertenzije ( $\chi^2 = 2,8; p=0,094$ ), dijabetesa ( $\chi^2 = 1,8; p=0,177$ ), krvnožilnih bolesti ( $\chi^2 = 0; p=0,988$ ) i prethodnih ishemijskih moždanih udara ( $\chi^2 = 0,195; p=0,658$ ) s fibrilacijom atrijske.

Međutim, postoji statistički značajna povezanost zatajenja srca i fibrilacije atrijske ( $\chi^2 = 37,4; p<0,001$ ). Udio ispitanika kod kojih postoji zatajenje srca u skupini onih koji su imali fibrilaciju za dva puta je bio veći nego udio ispitanika sa zatajenjem u skupini bez fibrilacije atrijske. Isto tako, izgled za nastanak fibrilacije u skupini ispitanika sa zatajenjem srca za 2,6 puta je bio veći od izgleda za nastanak fibrilacije u skupini ispitanika bez zatajenja srca.

Također je utvrđena statistički značajna povezanost spola s fibrilacijom atrijske ( $\chi^2 = 24; p<0,001$ ). Odnosno, udio žena u skupini s fibrilacijom atrijske za 1,5 puta je bio veći od udjela žena u skupini bez fibrilacije, dok je udio muškaraca u skupini bez fibrilacije atrijske za 1,4 puta je veći nego u skupini s fibrilacijom. Odnosno, izgled za fibrilaciju atrijske za dva puta je veći u skupini žena nego u skupini muškaraca.

Među ispitanicima je postojala statistički značajna povezanost dobnih skupina s fibrilacijom atrijske. Udio ispitanika dobnog skupine <65 godina za 7 puta je bio manji u skupini s fibrilacijom nego u skupini bez fibrilacije atrijske. Udio ispitanika dobnog skupine 65-74 za 1,5 puta je bio manji u skupini s fibrilacijom nego u skupini bez fibrilacije, dok je udio ispitanika starijih od 74 godine za 1,7 puta veći u skupini s fibrilacijom nego u skupini bez fibrilacije atrijske ( $\chi^2 = 100; p<0,001$ ). Pri svakom porastu dobnog skupine izgled za fibrilaciju atrijske rastao je za tri puta.

Postoji statistički značajna razlika CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* između ispitanika s i bez fibrilacije atrijske. Vrijednost medijana *scorea* u skupini s fibrilacijom za 1 je veća nego u skupini ispitanika bez fibrilacije (z=9,1; p<0,001) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Prikaz medijana (Q1-Q3; min-max) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* u odnosu na postojanje fibrilacije atrijske.

		CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <i>score</i>	P*
Fibrilacija	Ne	5 (4-6; 2-9)	<0,001
	Da	6 (5-7; 2-8)	
Ukupno		5 (4-6;2-9)	

Podatci su prikazani kao apsolutni brojevi.

\*Mann-Whitney test

**Tablica 5.** Prikaz povezanosti fibrilacije atrijske i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* sa smrtnim ishodom u cijeloj istraživanoj populaciji.

		Smrtni ishod		P	OR (95% CI)	P‡
		Ne (n=755)	Da (n=124)			
Fibrilacija atrijske	n (%)	261 (35)	85 (68)	<0,001*	4,1 (2,7-6,2)	<0,001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <i>score</i>	Medijan (Q1-Q3; min-max)	5 (4-6; 2-9)	6 (5-7; 2-8)	<0,001†	1,7 (1,4-2)	<0,001

\*  $\chi^2$  test

†Mann Whitney

‡ logistička regresija

Postoji statistički značajna povezanost smrtnog ishoda s fibrilacijom atrijske ( $\chi^2 = 50$ ,  $p < 0,001$ ). Udio ispitanika s fibrilacijom za 1,9 puta je bio veći kod smrtnog ishoda od udjela ispitanika s fibrilacijom u skupini preživjelih. Odnosno, izgled za smrtni ishod u skupini ispitanika s fibrilacijom bio je za 4,1 puta je veći nego u skupini ispitanika bez fibrilacije atrijske.

Postojala je i statistički značajna razlika CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* ispitanika koji su preživjeli i koji su umrli ( $z = 6,4$ ;  $p < 0,001$ ). U skupini ispitanika koji su umrli medijan CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* bio je za 1 veći nego u skupini preživjelih. Svakim porastom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* za 1, izgled smrtnog ishoda rastao je za 1,7 puta.

Nadalje, multivarijantnom logističkom regresijom za smrtni ishod u kojoj je smrtni ishod zavisna varijabla, a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *score* i fibrilacija atrijske nezavisne varijable potvrdili smo povezanost i fibrilacije i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* sa smrtnim ishodom (Tablica 5). Izgled za smrtni ishod za 3,1 puta je bio veći u skupini ispitanika s fibrilacijom atrijske (95% CI = 2-4,7;  $p < 0,001$ ), dok je izgled za smrtni ishod rastao za 1,5 puta pri svakom porastu *scorea* za 1 (95%CI = 1,3-1,8).

### *Antikoagulacijski status bolesnika s već poznatom fibrilacijom atrijske*

U skupini bolesnika s ranije detektiranom fibrilacijom atrijske analizirali smo i redovitost uzimanja antikoagulantne terapije.

Od bolesnika koji su znali za fibrilaciju atrijske, njih 172, analizirano je 170 ispitanika s potpunim podacima. Isključen je jedan bolesnik s nepoznatim terapijskim statusom i jedan bolesnik na varfarinu, ali bez poznatih vrijednosti INR-a).

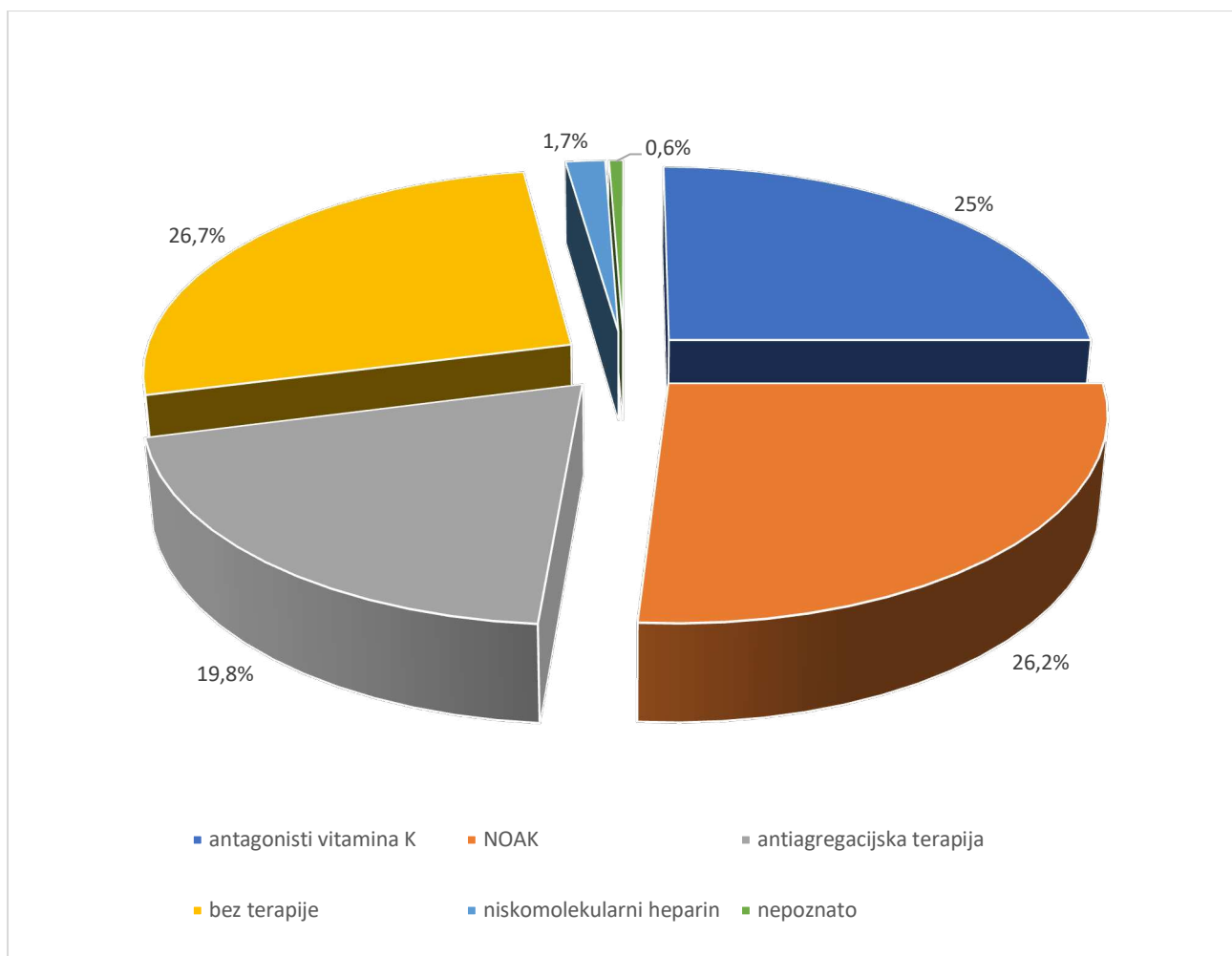
Prema podacima, 125 ispitanika (73%) nije uopće uzimalo antikoagulacijsku terapiju ili je nije uzimalo redovito (neadekvatan INR i anamnestički podatci o prekidu terapije), odnosno samo je 45 ispitanika (27%) redovito uzimalo terapiju.

Od ukupno 172 bolesnika s već poznatom fibrilacijom atrijske, 25% (43 bolesnika) je uzimalo antagonist vitamina K. U 42 bolesnika su analizirane INR vrijednosti te njih 83% nije imalo INR u terapijskom rasponu.

NOAK je uzimalo 45 bolesnika (26,2%) međutim njih 10 (22%) nije redovito uzimalo terapiju.

Na niskomolekularnom heparinu (enoxaparin) zbog konkomitantnih stanja je bilo troje bolesnika (1,7%) te ih se vodilo kao bolesnike na antikoagulantnoj terapiji.

Antiagregacijsku terapiju je uzimao 19,8% ispitanika. Konačno, 46 bolesnika (26,7%) nije uzimalo ni antikoagulantnu ni antiagregacijsku terapiju. Kod jednog bolesnika nije bio poznat terapijski status (0,6%) (Slika 4).



**Slika 4.** Terapijski status bolesnika s već poznatom fibrilacijom atrijske (n=172)



Također smo ispitivali povezanost redovitog uzimanja terapije i vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* s pojavnošću ponovljenog ishemijskog moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske (Tablica 6).

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost neredovitog uzimanja terapije i ponovljenog moždanog udara ( $\chi^2=2,9$  ;  $p=0,090$ ).

**Tablica 6.** Povezanost redovitog uzimanja terapije i vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* s ponovnom pojavom moždanog udara u bolesnika s već poznatom i novootkrivenom fibrilacijom atrijske.

		Moždani udar			
		Ukupno (%)	Prvi (%)	Ponovljeni (%)	<i>P</i>
Uzimanje terapije; n (%)	Redovito	45(13)	16 (10)	29 (16)	0,124*
	Neredovito uzimanje i bez terapije	289 (87)	142 (90)	147 (84)	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <i>score</i>	Medijan (Q1-Q3;min-max)	6 (5-7;2-8)	6 (5-6;2-8)	6 (5-7;4-8)	0,008 <sup>†</sup>
Skupine CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <i>scorea</i>	≤5	138 (40)	76 (46,6)	62 (34,3)	0,048*
	6	107 (31)	48 (29,4)	59 (32,6)	
	≥7	99 (30)	39 (23,9)	60 (33,1)	

\*  $\chi^2$  test

<sup>†</sup>Mann-Whitneyjev test

Postojala je statistički značajna razlika vrijednosti  $CHA_2DS_2-VASc$  *scorea* između skupina s prvim i skupine s ponovljenim moždanim udarom ( $z=2,7; p=0,008$ ).

$CHA_2DS_2-VASc$  *score* smo podijelili u tri skupine temeljem medijana ( $\leq 5; 6; \geq 7$ ) i povezali ga s pojavom moždanog udara, prvog i ponovljenog. Postojala je statistički značajna povezanost skupina prema  $CHA_2DS_2-VASc$  *scoreu* u odnosu na pojavnost prvog i ponovljenog moždanog udara ( $\chi^2 = 6,1; p=0,048$ ). Udio ispitanika sa  $CHA_2DS_2-VASc$  *scoreom*  $\leq 5$  za 1,4 puta je veći u skupini ispitanika s prvim moždanim udarom u odnosu na udio ispitanika sa  $CHA_2DS_2-VASc$  *scoreom*  $\leq 5$  s ponovljenim moždanim udarom. Udio ispitanika sa  $CHA_2DS_2-VASc$  *scoreom*  $\geq 7$  u skupini s ponovljenim moždanim udarom za 1,4 puta je veći nego udio ispitanika sa  $CHA_2DS_2-VASc$  *scoreom*  $\geq 7$  u skupini s prvim moždanim udarom. Izgled za pojavnost ponovljenog moždanog udara u odnosu na prvi moždani udar za 1,4 puta je rastao s porastom  $CHA_2DS_2-VASc$  *scorea* prema navedenim skupinama (95% CI: 1,06-1,8;  $p = 0,015$ ).

U skupini bolesnika s fibrilacijom atriya analizirali smo smrtnost u odnosu na vrijednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* te u odnosu na uzimanje antikoagulantne terapije (Tablica 7).

**Tablica 7.** Analiza smrtnog ishoda prema uzimanju terapiju i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scoreu* u skupini bolesnika s fibrilacijom atriya.

		Smrtni ishod		P	OR (95% CI)	P <sup>‡</sup>
		Ne (n=255)	Da (n=81)			
Neredovito uzimanje	n (%)	220 (86)	71 (88)	0,896*		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <i>score</i>	Medijan (Q1-Q3;min-max)	6 (5-6;3-8)	6 (5-7;2-8)	<0,001 <sup>†</sup>	1,6 (1,2-2)	<0,001

\*  $\chi^2$

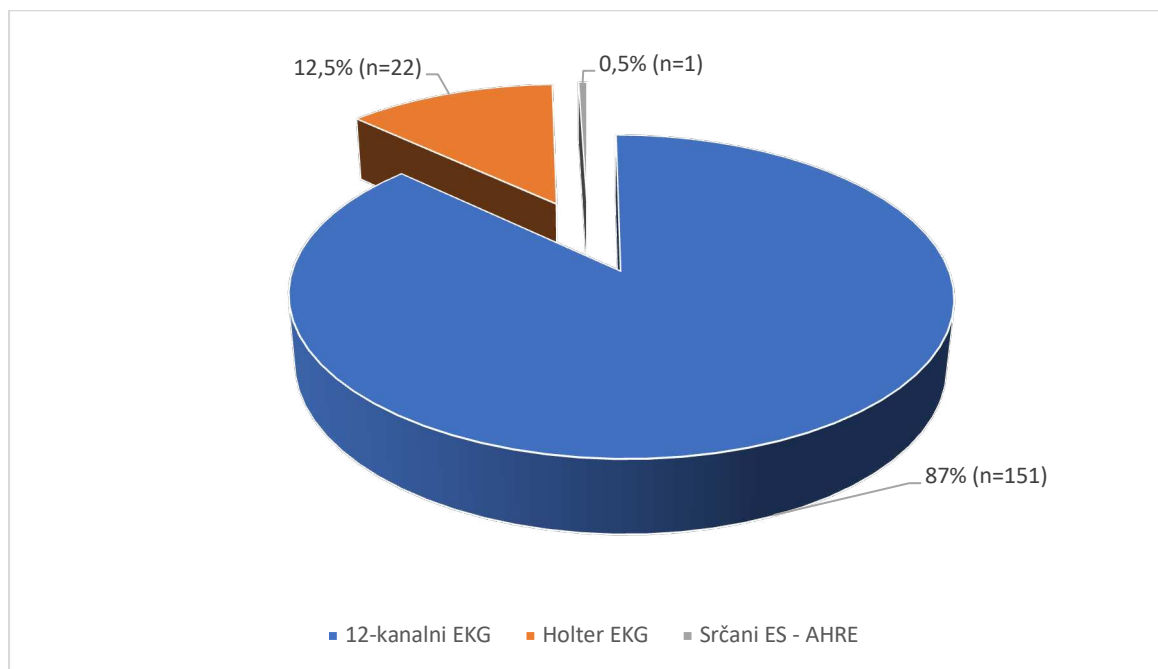
<sup>†</sup>Mann Whitney

<sup>‡</sup>logistička regresija

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost uzimanja terapije sa smrtnim ishodom ( $\chi^2=0,017$ ;  $p=0,896$ ). Međutim, postojala je statistički značajna razlika CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* između osoba sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda u skupini bolesnika s fibrilacijom atriya ( $z=3,9$ ;  $p<0,001$ ). Izgled za smrtni ishod rastao je za 1,6 puta kod svakog porasta CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* za 1 bod.

### *Dijagnostika fibrilacije atrijske u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom*

U skupini ispitanika s novootkrivenom fibrilacijom atrijske aritmije je detektirana 12-kanalnim EKG-om u 151 bolesnika (87%), EKG-om po Holteru u 22 bolesnika (12,5%) te interogacijom srčanog elektroničkog uređaja (ICD-DR) u jednog bolesnika (0,5%) (Slika 5).



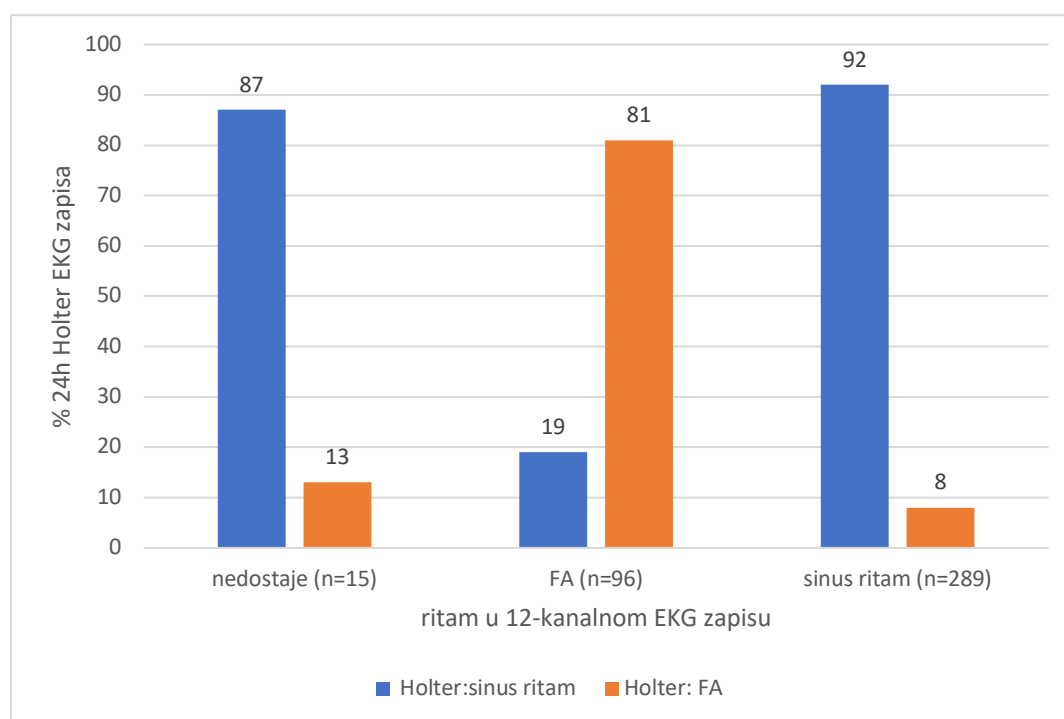
**Slika 5.** Udio ispitanika u odnosu na način detekcije fibrilacije atrijske u skupini od 174 bolesnika s novootkrivenom atrijskom fibrilacijom.

EKG po Holteru je bilježen u 400 bolesnika.

Od svih zapisa 15 (4%) je snimljeno u bolesnika kojima nedostaje 12-kanalni EKG. Od tih 15 bolesnika, 13 ih je bilo u sinus ritmu (87%), a 2 bolesnika su bila u anamnestički poznatoj fibrilaciji atriya (13%).

U 96 bolesnika (24%) EKG po Holteru je snimljen iako je već 12-kanalnim EKG-om dijagnosticirana fibrilacija atriya. U njih 78 (81%) osnovni ritam je bila fibrilacija atriya dok je u njih 18 (19%) bio prisutan sinus ritam.

EKG po Holteru je učinjen 289 bolesnika sa sinus ritmom prema prijemnom EKG-u te je u njih 22 (8%) detektirana nova fibrilacija atriya (Slika 6).



**Slika 6.** Prikaz nalaza ritma u 24h EKG-u po Holteru u odnosu na ritam u standardnom 12-kanalnom EKG-u pri prijemu.

Od 289 ispitanika sa sinus ritmom u EKG-u njih 24 (8%) imalo je fibrilaciju atriya u EKG-u po Holteru. Dvadeset dvije fibrilacije atriya bile su novootkrivene, što iznosi 5,5% u odnosu na ukupni broj ispitanika (n=400) sa snimljenim 24h EKG-om po Holteru.

## **5. RASPRAVA**

Fibrilacija atrijska je najčešća postojana aritmija rastuće prevalencije koja predstavlja vodeći uzrok kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (2). Između ostalog, fibrilacija atrijska povećava incidenciju moždanog udara koji su u odnosu na ishemijske moždane udare u bolesnika bez fibrilacije atrijske, obilježeni težim kliničkim tijekom, većom tjelesnom onesposobljenošću i češćim smrtnim ishodom (1, 2).

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je bio sagledati kliničke aspekte bolesnika s ishemijskim moždanim udarom, a posebno onih s fibrilacijom atrijskom. U studiji smo promatrali demografska obilježja bolesnika, učestalost i način dokazivanja fibrilacije atrijske, učestalost i adekvatnost uzimanja oralne antikoagulantne terapije u bolesnika s fibrilacijom te komorbiditete bolesnika i njihov utjecaj na učestalost fibrilacije atrijske.

Važan nemodificirajući čimbenik rizika za ishemijski moždani udar kao i za nastanak fibrilacije atrijske je životna dob (105, 106).

Prosječna dob naših bolesnika je bila 78 godina, a žene su bile prosječno starije dobi (81 godina) u odnosu na muškaraca (73 godine). Dob naših bolesnika je nešto veća nego u njemačkom istraživanju multicentričnih bolničkih baza podataka Grau i sur. kao i u njemačkoj prospektivnoj Erlangen studiji. Prosječna dob u ovim studijama je bila 69,8 za žene i 65,1 za muškarce, odnosno 75,3 godina u žena, a muškaraca 69,7 godina. No, navedene su studije nešto starije, a životni vijek kontinuirano raste, pa je tako u novijoj studiji Friberga i sur. iz 2014. godine medijan dobi bio 76,2 godine (107-109).

Među našim ispitanicima žene i muškarci su bili gotovo jednako zastupljeni. Odnosno, 48% naših ispitanika su činile žene, više nego u Grauovom istraživanju (42,4%), a gotovo jednako istraživanju Friberg i sur. u kojem je udio žena bio 48,8%. Ovaj relativno visok udio žena u našem istraživanju, kao i u istraživanju Friberga i sur. utječe i na veću prosječnu dob istraživane skupine (107, 109). Ženski spol je više o dobi ovisan čimbenik rizika za ishemijski moždani udar nego rizik sam po sebi te su žene, kao i u našoj studiji, starije dobi po nastupu istog (110).

Fibrilacija atriya je značajan čimbenik rizika za ishemijski moždani udar. Mogućnost prevencije moždanog udara kao tromboembolijskog događaja u fibrilaciji atriya obavezuje nas na adekvatno propisivanje antikoagulantne terapije u primarnoj prevenciji, ali i na detekciju ranije nepoznate aritmije u sekundarnoj prevenciji moždanog udara (68, 95).

Fibrilacija atriya je bila dijagnosticirana u 39% naših bolesnika s ishemijskim moždanim udarom u usporedbi s 33,4% bolesnika iz švedskih registara u istraživanju Friberga i suradnika (109). U Grauovom istraživanju kardioembolija je utvrđena kao mehanizam ishemijskog moždanog udara u 25,6% slučajeva dok je u istraživanju Meinela i sur. fibrilaciju atriya imalo 21,2% bolesnika (107, 111).

Od ukupnog broja naših bolesnika s dijagnosticiranom fibrilacijom atriya njih 50% je već znalo za svoju aritmiju dok je prema podacima iz švedskog registra, od svih bolesnika s fibrilacijom atriya, njih 66% imalo već poznatu fibrilaciju atriya (109).

Poražavajući je podatak iz našeg istraživanja, gotovo 20 godina nakon AFFIRM studije, da 73% bolesnika s od ranije poznatom fibrilacijom atriya nije bilo adekvatno liječeno (112). Odnosno, navodili su neredovito uzimanje lijeka ili uopće nisu uzimali terapiju. U bolesnika koji su bili na kroničnoj terapiji varfarinom njih 88%, odnosno 37 od 42, nije imalo vrijednosti INR u terapijskom rasponu. Antiagregacijsku terapiju je uzimalo 19,8% bolesnika, a čak 26,7% ispitanika nije uzimalo antikoagulantnu, a niti antiagregacijsku terapiju. Moguće je da je ovaj postotak neadekvatno reguliranih bolesnika još i veći jer su anamnestički podatci nerijetko bili manjkavi, a i prava suradljivost bolesnika na NOAK-u ne može biti objektivno izmjerena.

U istraživanju Meinela i sur., objavljenom 2021. godine, 18% ispitanika je uzimalo antagonist vitamika K (VKA), a 20% ispitanika je bilo na NOAK, dok je u našem istraživanju 25% bolesnika uzimalo VKA, a 26,2% NOAK. Iako je u našoj studiji bio veći postotak antikoaguliranih bolesnika u odnosu na Meinelovo istraživanje, kod njih je svega 41% ispitanika na VKA imalo INR vrijednosti izvan terapijskog raspona, dok je u našem istraživanju taj postotak bio vrlo visokih 88% (111).

U Europi je trend propisivanja NOAK-a sve veći, pa je u GLORIA-AF studiji 52,3% bolesnika s novodijagnosticiranom fibrilacijom atriya dobilo NOAK (113). Taj postotak je, nažalost, mnogo veći od 23,8% bolesnika na NOAK-u u našoj studiji, ali treba uzeti u obzir faktor nadoplate zbog kojeg se mnogi bolesnici u našoj sredini odlučuju na varfarin.



U našoj studiji su bolesnici bili podijeljeni u dobne skupine ( $\leq 65$ , 65-74,  $\geq 75$ ). U starijim dobnim skupinama izgled za pojavnost fibrilacije atrijske se povećavao tri puta. Ovakav nalaz odgovara Rotterdam studiji u kojoj je prevalencija fibrilacije atrijske također rasla sa svakom sljedećom dobnom skupinom, osim onom starijom od 85 godina. Cjeloživotni rizik razvoja fibrilacije atrijske u Rotterdam studiji nije se razlikovao po spolovima, što je u skladu s činjenicom da žene žive dulje od muškaraca pa im se cjeloživotni rizik razvoja fibrilacije povećava (114).

U našoj studiji, izgled za fibrilaciju atrijsku bio je dva puta veći kod žena nego kod muškaraca. Moramo uzeti u obzir da su žene s ishemijskim moždanim udarom u našem istraživanju bile osam godina starije, što je bitan zbunjujući čimbenik. U Fribergovom istraživanju fibrilacija atrijska je također bila češća u žena s ishemijskim moždanim udarom čija je prosječna dob bila 5,1 godina veća od prosječne dobi muškaraca (109).

Razmatrajući druge čimbenike tromboembolijskog rizika, nismo pronašli statistički značajnu razliku u prevalenciji dijabetesa, hipertenzije, krvnožilnih bolesti i prethodnih ishemijskih moždanih udara između skupine s i bez fibrilacije atrijske. U studiji Friberga i sur. ova stanja su bila statistički značajno češća u skupini s fibrilacijom atrijskom (109).

Nedostatak statistički značajne razlike u prevalenciji prethodnih ishemijskih moždanih udara možda se može objasniti velikim brojem lakunarnih i vaskularnih incidenata. Oni se uglavnom pripisuju bolesti malih krvnih žila, a ne kardioemboliji, a u našoj studiji su vođeni kao prethodni moždani udar (115). Odnosno, u našoj studiji prethodni moždani udari su bili klasificirani samo kao klinički događaji ili su detektirani slikovnom dijagnostikom. Razlika među subtipovima nije uzeta u obzir, ponajprije zbog retrospektivnog dizajna studija koji onemogućava pristup povijesti bolesti prethodnih hospitalizacija. Naši ispitanici su također visokog medijana životne dobi u kojoj očekivano raste prevalencija lakunarnih moždanih udara. Tako je u studiji Bejot i sur. anamneza fibrilacije atrijske bila značajno češća u bolesnika s ne-lakunarnim infarktima (31%) nego lakunarnim infarktima (15%). Ista studija pokazala je značajan porast prevalencije lakunarnih infarkta nakon sedamdesete godine života, odnosno s porastom životne dobi (116).

Također, u studiji Grau i sur. učestalost hipertenzije u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom je bila veća u grupi bolesnika s mikro i makroangiopatijom nego kardioembolijom, dok je učestalost šećerne bolesti bila veća u grupi s mikroangiopatijom nego kardioembolijom, što može objasniti izostanak statistički značajne razlike među skupinama. Naime, arterijska hipertenzija i šećerna bolesti su rizični faktori ne samo za fibrilaciju atrijsku, već i za mikro i makro angiopatiju (107).

Fibrilacija atriya je česta u bolesnika sa zatajenjem srca (117). U našem istraživanju, zatajenje srca statistički je značajno povećavalo izgled za razvoj fibrilacije atriya i to za 2,6 puta, što je u skladu s patofiziološkim mehanizmom samih bolesti. U ranije spominjanoj Fribergovoj analizi švedskog registra 26,3% bolesnika s fibrilacijom imalo je zatajenje srca, u usporedbi s 6,6% u skupini bez fibrilacije (109).

Poznato je da fibrilacija atriya povećava rizik kardiovaskularne i ukupne smrti (118). Stoga nas je zanimala razlika u smrtnosti za vrijeme hospitalizacije bolesnika s fibrilacijom atriya i onih u sinus ritmu. Bolesnici s fibrilacijom atriya imali su 4,1 puta veću šansu za smrtni ishod (3,1 puta nakon multivarijantne logističke regresije) u odnosu na bolesnike bez fibrilacije, što je u skladu s istraživanjem Kellera i sur. u čijem je radu smrtni ishod za vrijeme bolničkog liječenja bio statistički značajno češći u bolesnika s fibrilacijom atriya (13 naspram 7,3%,  $p < 0,001$ ), neovisno o dobi, spolu i komorbiditetima (119).

Kardioembolijski rizik je po *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreu* zbroj različitih modificirajućih i nemodificirajućih varijabli (58).

U našoj studiji smo ga promatrali kao zbirni faktor tromboembolijskog rizika te smo ga izračunavali svim bolesnicima pa i onima u sinus ritmu, s ciljem promatranja ishoda u različitim bodovnim skupinama. U studiji Rende i sur. kumulativna incidencija ishemijskih moždanih udara u bolesnika bez fibrilacije atriya s *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreom*  $\geq 4$  bila je slična incidenciji ishemijskog moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atriya i *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreom* 2. *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score*  $\geq 2$  također je bio neovisni prediktor smrtnog ishoda i ishemijskog moždanog udara, dok je kumulativna incidencija fibrilacije rasla zajedno s povećanjem *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scorea* (120).

Nadalje, u našem istraživanju, bolesnici s fibrilacijom atriya imali su vrijednost medijana *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scorea* za 1 veći nego skupina bez fibrilacije atriya, baš kao i bolesnici sa smrtnim ishodom. Ovi rezultati su važni jer se u literaturi spominje mogućnost uvođenja antikoagulantne terapije nakon ishemijskog moždanog udara bolesnicima koji imaju visoki *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score* iako nemaju dijagnosticiranu fibrilaciju atriya (121).

Osim toga, komponente tromboembolijskog rizika su ujedno i čimbenici rizika nastanka atrijske kardiomiopatije i same fibrilacije atriye te ovi rezultati upućuju i na potrebu za opreznijim pretraživanjem fibrilacije atriya u bolesnika s većim *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scoreom* (122). Isto se naglašava u istraživanju Friberg gdje je *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score* pokazao direktnu vezu s prevalencijom podležeće fibrilacije atriya (109).

S obzirom na isprepletenost fibrilacije atriya i ostalih faktora rizika koji povećavaju šansu za smrtni ishod, učinjena je i multivarijantna logistička regresija u kojoj je smrtni ishod bio nezavisna varijabla, a  $CHA_2DS_2-VASc$  score i fibrilacija atriya zavisne varijable. Nakon te analize, fibrilacija atriya i  $CHA_2DS_2-VASc$  score u našem istraživanju su i dalje bili povezani s većom smrtnošću (109).

Poznato je da bolesnici s fibrilacijom atriya i većim  $CHA_2DS_2-VASc$  scoreom imaju veći rizik za ishemijski moždani udar, ali i smrtni ishod (118, 123). Isto tako je poznato da antikoagulantna terapija u bolesnika s fibrilacijom atriya smanjuje rizik navedenih neželjenih ishoda (70, 124).

U skupini bolesnika s fibrilacijom atriya analizirali smo postoji li razlika u smrtnosti i broju moždanih udara skupina po  $CHA_2DS_2-VASc$  scoreu. Analizirali smo i postoji li razlika u smrtnosti i broju moždanih udara ispitanika ovisno o prethodnom uzimanju antikoagulantne terapije.

Nije dokazana statistički značajna razlika u preživljenju bolesnika s i bez antikoagulantne terapije. Uzimanje antikoagulantne terapije nije bilo statistički značajno povezano ni s učestalošću prethodnih ishemijskih moždanih udara. Ovakvi rezultati mogu se objasniti malim brojem ispitanika koji su bili adekvatno koagulirani te činjenicom da unutar te skupine mogu postojati anamnestički manjkavi podatci o redovitosti uzimanja propisane terapije u terapijskoj dozi. Osim toga, recentno istraživanje Tanaka i sur. pokazalo je da rizik ponovljenog ishemijskog moždanog udara paradoksalno raste u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji. To se objašnjava prisustvom podležećih faktora rizika koji poništavaju protektivni učinak antikoagulantne terapije.

Naime, u istraživanju Tanaka et al. u grupi bolesnika na antikoagulantnoj terapiji postojala je veća prevalencija zatajenja srca i češća anamneza prethodnog moždanog udara koji neovisno podižu rizik za rekurentni incident unatoč terapiji. Isto tako, u istraživanju Tanaka i sur., kao i u našem istraživanju, nije dokazana razlika u smrtnosti između grupe s i bez prethodne antikoagulantne terapije (125).

Smrtnost bolesnika s fibrilacijom atriya rasla je porastom  $CHA_2DS_2-VASc$  scorea, 1,6 puta za svaki dodatni bod. Prethodni ishemijski moždani udar također je bio češći u skupini s višim  $CHA_2DS_2-VASc$  scoreom. U istraživanju Gažove i sur. visoki  $CHA_2DS_2-VASc$  score u bolesnika s fibrilacijom atriya je, u skladu s našim rezultatima, bio povezan ne samo s većim rizikom za ishemijski moždani udar, već i s višom stopom mortaliteta (123).

Bitan klinički aspekt u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom je dijagnostika moguće atrijske fibrilacije u svrhu sekundarne prevencije neželjenog događaja. Bolesnici s ishemijskim moždanim udarom trebali bi biti cilj češćeg pretraživanja za fibrilaciju atrijske, koja je često asimptomatska, a o idealnoj metodi još ne postoji zajednički konsenzus (126). U meta-analizi 50 studija udio bolesnika s utvrđenom fibrilacijom atrijske nakon svih faza EKG monitoriranja bio je čak 23,7% (127).

Fibrilacija atrijske u našem centru često se pokušava detektirati 24-satnim EKG-om po Holteru koji nije pokazao dovoljnu osjetljivost u detekciji fibrilacije, a njegova prednost nad ponavljanim 12-kanalnim EKG-om nije jasno utvrđena. Tako je u istraživanju Douena i sur. u skupini bolesnika s ishemijskim moždanim udarom i novootkrivenom fibrilacijom atrijske serijskim snimanjem 12-kanalnog EKG zapisa tijekom prvih 72 sata 9,5% EKG zapisa detektiralo novootkrivenu fibrilaciju, u usporedbi s 7% EKG-a po Holteru. Isto tako, u samo 50% snimljenih EKG-a po Holteru u bolesnika s fibrilacijom u 12-kanalnom EKG-u u vrijeme nastupa ishemijskog moždanog udara, ponovno je potvrđena prisutnost fibrilacije atrijske, što ukazuje na paroksizmalni karakter fibrilacije kao važan mehanizam moždanog udara (51).

Od 400 napravljenih 24h EKG-a po Holteru u Klinici za neurologiju KBC-a Split njih 22 (5,5%) detektiralo je dotad nepoznatu fibrilaciju atrijske koje nije bila zabilježena na 12-kanalnom EKG-u pri prijemu. Treba napomenuti da je 19 EKG-a po Holteru (4,75%) bilo uredno, dok je paroksizam fibrilacije zabilježen samo na 12-kanalnom EKG-u. Čak 96 (24%) EKG-a po Holteru snimljeno je u bolesnika koji su već u 12-kanalnom EKG-u imali fibrilaciju atrijske, što je po smjernicama ESC-a dostatno za dijagnozu (1).

Konačno, od svih novootkrivenih fibrilacija atrijske, njih 87% je detektirano standardnim 12-kanalnim EKG zapisom, 12,5% 24h EKG-om po Holteru, a 0,5% srčanim elektrostimulatorom.

Recentno istraživanje Huanga i sur., fokusiralo se upravo na ovu problematiku, usporedivši učinkovitost detekcije fibrilacije atrijske u bolesnika primljenih zbog ishemijskog moždanog udara 24-satnim EKG-om po Holteru i serijskim snimanjem 12-kanalnog EKG-a pet dana zaredom. Nije pronađena statistički značajna razlika između stopa detekcije 12-kanalnim EKG-om snimanim 5 dana zaredom i 24h Holter EKG-om. Autori smatraju kako je ovaj pristup pragmatičniji i trebao bi se uzeti u obzir kao metoda prvog izbora za dijagnostiku paroksizmalne fibrilacije među starijim bolesnicima s ishemijskim moždanim udarom (128).

Dolaskom pametnih tehnologija, satova, naljepaka, monitora i mobilnih uređaja pruža se mogućnost kontinuiranog nadzora srčanog ritma kao idealne opcije, ali će proći određeno vrijeme dok te tehnologije ne postanu dovoljno pouzdane i pristupačne (129). U istraživanju Chua i sur. 24h paroksizam fibrilacije ili undulacije atriya zabilježen je u svega 3% snimljenih EKG-a po Holteru, dok je 19% 14-dnevnih EKG naljepaka detektiralo paroksizam fibrilacije ili undulacije. To upućuje na superiornost kontinuiranog nadzora nad 24h Holter EKG-om (130). Čak je i kratko intermitentno snimanje kućnim EKG-om tijekom četiri tjedna pokazalo superiornost u odnosu na 24h Holter EKG u istraživanju Hendrikxa i sur. (131). Međutim, treba voditi računa o činjenici da starija populacija, koja mahom čini populaciju s ishemijskim moždanim udarom, još uvijek nije sklona uporabi takvih naprava, a u našoj sredini korištenje ovih tehnologija još uvijek nije široko dostupno.

Naša studija ima nekoliko ograničenja. Podatci su prikupljeni retrospektivno, a podatci o komorbiditetima iz povijesti bolesti često su neprecizno definirani. Podatci o klinički dokumentiranim prethodnim ishemijskim moždanim udarima ne govore o karakteristikama istog, a stara dokumentacija nije bila dostupna. Iz istog razloga, analiza subtipova moždanog udara nije bila moguća. Tihi lakunarni ishemijski moždani udari, koji su u starijoj populaciji vrlo česti, također su se vodili kao prethodni ishemijski incident, iako su češće povezani s mikroangiopatijom (115). Anamnestički podatci o redovitom uzimanju antikoagulantne terapije nisu u potpunosti pouzdani pa postoji mogućnost da je suradljivost naših ispitanika još niža. Također, u skupini bolesnika s antikoagulantnom terapijom uzorak je bio relativno mali, što nas ograničava u donošenju zaključaka.

Naše istraživanje pokazalo je da su  $CHA_2DS_2-VASc$  score i fibrilacija atriya neovisni čimbenici rizika za smrtni ishod. Visoki  $CHA_2DS_2-VASc$  score nije prediktivan za loš ishod samo u bolesnika s fibrilacijom, već i u bolesnika u sinus ritmu. Iz toga proizlazi da bi se buduća istraživanja trebala usmjeriti na potencijalnu korist antikoagulantne terapije u ovoj skupini bolesnika. Vrijednost  $CHA_2DS_2-VASc$  scorea bila je viša u bolesnika s fibrilacijom atriya što upućuje na potrebu opreznijeg nadzora bolesnika s ishemijskim moždanim udarom i visokim  $CHA_2DS_2-VASc$  scoreom, u kojih je veća vjerojatnost okultne fibrilacije atriya.

24-satni EKG po Holteru nije zadovoljavajuća metoda detekcije fibrilacije atriya te njegova dijagnostička snaga nije jača od ponavljano 12-kanalnog EKG-a (128).

U svakom slučaju, EKG po Holteru u bolesnika s moždanim udarom ima prvenstveno ulogu pretraživanja fibrilacije atrijske. Stoga, ako već imamo dokaz fibrilacije atrijske na 12-kanalnom EKG-u ili pak postoji anamnestički/medicinski podatak dijagnosticirane fibrilacije atrijske, nije potrebno snimati 24-satni Holter EKG u smislu dijagnosticiranja fibrilacije atrijske i odluke o antikoagulantnom liječenju. Najbolje stope detekcije postižu se kontinuiranim nadzorom srčanog ritma, koji nažalost većini bolesnika još uvijek nije dostupan.

Iako je važnost antikoagulantne terapije u liječenju fibrilacije atrijske poznata već dvadeset godina, većina naših bolesnika s fibrilacijom atrijske nije uzimala adekvatnu antikoagulantnu terapiju. S druge strane, značajan postotak bolesnika je uzimao antiagregacijsku terapiju unatoč jasnim preporukama smjernica kardioloških društava o njenoj kontraindiciranosti u svrhu prevencije tromboembolijskog događaja (10).

U našem društvu, među bolesnicima, ali i liječnicima, postoji i dalje nepovjerenje i strah od krvarenja povezanog s ovim lijekovima. Vjerujemo da će se edukacijom bolesnika, boljom suradnjom primarne i sekundarne skrbi i holističkim pristupom bolesniku ovakvi podatci mijenjati jer su dokazi učinkovitosti antikoagulantne terapije nepobitni i višestruko nadilaze rizik krvarenja (132).

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Medijan životne dobi žena s ishemijskim moždanim udarom (81 godina) za 8 godina je veći od medijana životne dobi muškaraca s ishemijskim moždanim udarom (73 godine)
2. Među bolesnicima s ishemijskim moždanim udarom 48% populacije su bile žene, a 52% muškarci.
3. Fibrilacija atriya bila je prisutna u 39% ispitanika, od ranije poznata u 49,7%, novootkrivena u 50,3%.
4. Izgled za nastanak fibrilacije u skupini ispitanika sa zatajenjem srca za 2,6 puta je bio veći u odnosu na bolesnike bez zatajenja srca.
5. Dijabetes, hipertenzija, krvnožilne bolesti i prethodni ishemijski moždani udari nisu bili statistički značajno povezani s fibrilacijom atriya.
6. Izgled za fibrilaciju atriya bio je dva puta veći kod žena.
7. Pri svakom porastu dobne skupine vjerojatnost za fibrilaciju atriya porasla je 3 puta.
8. Vrijednost medijana CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* za 1 je veća u skupini bolesnika s fibrilacijom atriya u usporedbi sa skupinom bez fibrilacije atriya.
9. Vjerojatnost za smrtni ishod 3,1 puta je bila veća u skupini bolesnika s fibrilacijom atriya.
10. Sa svakim porastom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *scorea* za 1, neovisno o prisustvu fibrilacije atriya, vjerojatnost smrtnog ishoda porasla je 1,5 puta.
11. Među bolesnicima s već poznatom fibrilacijom atriya njih 73% nije bilo adekvatno antikoagulirano.
12. Redovito uzimanje antikoagulantne terapije u bolesnika s fibrilacijom atriya nije bilo statistički značajno povezano s rekurentnim ishemijskim moždanim udarom i smrtnim ishodom.
13. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *score* bio je statistički značajno povezan sa smrtnim ishodom i rekurentnim ishemijskim moždanim udarom u bolesnika s fibrilacijom atriya.
14. Od 174 novootkrivene fibrilacije, 87% je detektirano standardnim 12-kanalnim EKG-om, 12,5% 24h EKG-om po Holteru, a 0,5% srčanim elektrostimulatorom.
15. 24 satnim EKG-om po Holteru dijagnosticirana je fibrilacija atriya u 5,5% snimljenih zapisa.
16. Od 400 snimljenih EKG-a po Holteru čak 24% zapisa je učinjeno u bolesnika s već poznatom fibrilacijom atriya u 12-kanalnom EKG-u.



## **7. LITERATURA**

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
2. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:195-203.
3. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018;72:e13070
4. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD i sur. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62.
5. Naderi S, Wang Y, Miller AL, Rodriguez F, Chung MK, Radford MJ i sur. The impact of age on the epidemiology of atrial fibrillation hospitalizations. *Am J Med*. 2014;127:158.e1-7.
6. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501-17.
7. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I i sur. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the BiomarcARE consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe): Results from the BiomarcARE consortium (biomarker for cardiovascular risk assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136:1588-97.

8. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ i sur. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:1501-8.
9. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: Analysis of a large prospective device database: Analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11:e006274
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L i sur. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018;20:157-208.
12. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, Chung MK, Elkind MSV, Joglar JA i sur. Subclinical and device-detected atrial fibrillation: Pondering the knowledge gap: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2019;140:e944-63.
13. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S i sur. Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation*. 2004;109:357-62.
14. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR i sur. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:167-72.
15. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GYH, Vardas P, Calvert M i sur. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017;19:169-79.

16. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM i sur. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1715-23.
17. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA i sur. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *J Arrhythm.* 2016;32:247-78.
18. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G i sur. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-66.
19. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF i sur. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:803-9.
20. El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, Carrier L, Knaut M, Ravens U i sur. Molecular determinants of altered Ca<sup>2+</sup> handling in human chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2006;114:670-80.
21. Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E i sur. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation.* 2003;107:1816-21.
22. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54:204-16.
23. Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM i sur. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science.* 1995;270:1222-3.
24. Cabo C, Pertsov AM, Davidenko JM, Baxter WT, Gray RA, Jalife J. Vortex shedding as a precursor of turbulent electrical activity in cardiac muscle. *Biophys J.* 1996;70:1105-11.

25. Iravanian S, Nabutovsky Y, Kong C-R, Saha S, Bursac N, Tung L. Functional reentry in cultured monolayers of neonatal rat cardiac cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:449-56.
26. Guillem MS, Climent AM, Rodrigo M, Fernández-Avilés F, Aienza F, Berenfeld O. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2016;109:480-92.
27. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:62-73.
28. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen R-JS i sur. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:725-31.
29. Iwasaki Y-K, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011;124:2264-74.
30. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA i sur. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: Characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm*. 2016;13:1418-24.
31. Streur M, Ratcliffe SJ, Callans D, Shoemaker MB, Riegel B. Atrial fibrillation symptom clusters and associated clinical characteristics and outcomes: A cross-sectional secondary data analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018;17:707-16.
32. Streur MM, Ratcliffe SJ, Callans DJ, Shoemaker MB, Riegel BJ. Atrial fibrillation symptom profiles associated with healthcare utilization: A latent class regression analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:741-9.
33. Streur M. Atrial fibrillation symptom perception. *J Nurse Pract*. 2019;15:60-4.

34. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D i sur. Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness. *Am J Med.* 2018;131:703.e1-703.e5.
35. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158:338-46.
36. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: Treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation.* 2009;119:2516-25.
37. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2N-9N.
38. Son MK, Lim N-K, Kim HW, Park H-Y. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort. *PLoS One.* 2017;12:e0179687
39. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H i sur. The 4S-AF scheme (Stroke risk; Symptoms; Severity of burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2021;121:270-8.
40. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P i sur. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16:965-72.
41. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GYH. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol.* 2013;168:4744-9.

42. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J i sur. Screening for atrial fibrillation: A report of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation*. 2017;135:1851-67.
43. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J i sur. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace*. 2017;19:1589-623.
44. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J i sur. Searching for atrial fibrillation poststroke: A white paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140:1834-50.
45. Boriani G, Pettoelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: Clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for long-term anticoagulation. *Vascul Pharmacol*. 2016;83:26-35.
46. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR i sur. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017;38:1339-44.
47. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J i sur. Screening for atrial fibrillation: A report of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation*. 2017;135:1851-67.
48. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M i sur. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0213198.
49. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP study. *Circulation*. 2015;131:2176-84.

50. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb.* 2012;42:5-22.
51. Douen AG, Pageau N, Medic S. Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke.* 2008;39:480-2.
52. Kamel H, Lees KR, Lyden PD, Teal PA, Shuaib A, Ali M i sur. Delayed detection of atrial fibrillation after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:453-7.
53. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:627-8.
54. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive management with the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in clinically complex patients with atrial fibrillation: A post hoc ancillary analysis from the AFFIRM trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014932.
55. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P i sur. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37:1591-602.
56. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
57. Chen J-Y, Zhang A-D, Lu H-Y, Guo J, Wang F-F, Li Z-C. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10:258-66.
58. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.



59. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e3522.
60. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ i sur. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139:760-71.
61. Anticoagulants [Internet]. Drugs.com. [citirano 22. lipnja 2021.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/drug-class/anticoagulants.html>
62. Zirlik A, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:365-79.
63. Molteni M, Cimminiello C. Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire. *Thromb J*. 2014;12:5.
64. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B i sur. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;154:1121-201.
65. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M i sur. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165:1095-106.
66. White RH, McBurnie MA, Manolio T, Furberg CD, Gardin JM, Kittner SJ i sur. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am J Med*. 1999;106:165-71.
67. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S i sur. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*. 2013;8:e63479.

68. Alshehri AM. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. *J Family Community Med.* 2019;26:92-7.
69. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG i sur. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
70. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
71. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score. *Chest.* 2013;144:1555-63.
72. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007;115:2689-96.
73. Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost.* 2008;6:1500-6.
74. De Breucker S, Herzog G, Pepersack T. Could geriatric characteristics explain the under-prescription of anticoagulation therapy for older patients admitted with atrial fibrillation? A retrospective observational study: A retrospective observational study. *Drugs Aging.* 2010;27:807-13.
75. Sandhu O, Aftab Z, Anthony AT, Rahmat S, Khan S. Comparison between oral anticoagulation and left atrial appendage occlusion in the prevention of stroke with regard to non-valvular atrial fibrillation. *Cureus.* 2020;12:e10437.

76. Dukkipati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN i sur. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: Incidence, predictors, and outcomes: Incidence, predictors, and outcomes. *Circulation*. 2018;138:874-85.
77. Chao T-F, Lip GYH, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F i sur. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: A comparison of baseline, follow-up and delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost*. 2018;118:768-77.
78. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1711-4.
79. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
80. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, Mazurek M, Tahmatzidis D, Boriani G i sur. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20:243-52.
81. Zhang Y-Y, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P i sur. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. *Am J Cardiol*. 2013;112:79-84.
82. Noheria A, Shrader P, Piccini JP, Fonarow GC, Kowey PR, Mahaffey KW i sur. Rhythm control versus rate control and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: Results from the ORBIT-AF registry. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2:221-9.
83. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186856.

84. Ha ACT, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR i sur. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:896-904.
85. Bulková V, Fiala M, Havránek S, Simek J, Skňouřil L, Januška J i sur. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3-year follow-up. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: e000881.
86. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer R-J, Seidl K-H i sur. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1275-9.
87. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L i sur. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167:1984-9.
88. Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D i sur. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD012088.
89. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart*. 2017;103:1543-52.
90. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG i sur. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm*. 2013;10:1257-62.
91. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE i sur. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8:935-42.

92. Cho A-H, Kang D-W, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:14-9.
93. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;159:93-106.
94. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN) and the Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke.* 2013;44:99-104.
95. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J i sur. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467-77.
96. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ i sur. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45:520-6.
97. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA i sur. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-86.
98. Tomek A. Embolic stroke of undetermined source (ESUS). *CNS.* 2018;4:92-7.
99. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD i sur. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2018;378:2191-201.
100. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nägele T i sur. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke.* 2017;12:985-90.
101. Zhang C, Kasner S. Diagnosis, prognosis, and management of cryptogenic stroke. *F1000Res.* 2016;5:168.

102. Longstreth WT Jr, Kronmal RA, Thompson JLP, Christenson RH, Levine SR, Gross R i sur. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013;44:714-9.
103. Masjuan J, Salido L, DeFelipe A, Hernández-Antolín R, Fernández-Golfín C, Cruz-Culebras A. Oral anticoagulation and left atrial appendage closure: a new strategy for recurrent cardioembolic stroke. *Eur J Neurol*. 2019;26:816-20.
104. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:701-14.
105. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD i sur. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-62.
106. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019;11:2542-4.
107. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S i sur. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.
108. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B i sur. A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*. 1998;29:2501-6.
109. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2599-605.
110. Roy-O'Reilly M, McCullough LD. Age and sex are critical factors in ischemic stroke pathology. *Endocrinology*. 2018;159:3120-31.

111. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, Nedeltchev K, Kahles T, Bonati L i sur. Prior anticoagulation in patients with ischemic stroke and atrial fibrillation. *Ann Neurol*. 2021;89:42-53.
112. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB i sur. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
113. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener H-C, Dubner SJ i sur. The changing landscape for stroke prevention in AF: Findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:777-85.
114. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC i sur. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
115. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:617-9.
116. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C i sur. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke*. 2008;39:1945-51.
117. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2D-8D.
118. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
119. Keller K, Hobohm L, Wenzel P, Münzel T, Espinola-Klein C, Ostad MA. Impact of atrial fibrillation/flutter on the in-hospital mortality of ischemic stroke patients. *Heart Rhythm*. 2020;17:383-90.

120. Renda G, Ricci F, Patti G, Aung N, Petersen SE, Gallina S i sur. CHA2DS2VASc score and adverse outcomes in middle-aged individuals without atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1987-97.
121. Battipaglia I, O'Neill J, Hogarth AJ, Tayebjee MH. Empirical anticoagulation for patients in sinus rhythm at high risk of ischaemic stroke: A review of current literature. *World J Cardiol.* 2017;9:422-8.
122. Saliba W, Gronich N, Barnett-Griness O, Rennert G. Usefulness of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in the prediction of new-onset atrial fibrillation: A population-based study. *Am J Med.* 2016;129:843-9.
123. Gažová A, Leddy JJ, Rexová M, Hlivák P, Hatala R, Kyselovič J. Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant). *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e16560.
124. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD i sur. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
125. Tanaka K, Koga M, Lee K-J, Kim BJ, Park EL, Lee J i sur. Atrial fibrillation-associated ischemic stroke patients with prior anticoagulation have higher risk for recurrent stroke. *Stroke.* 2020;51:1150-7.
126. Seet RCS, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation.* 2011;124:477-86.
127. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA i sur. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016;86:261-9.



128. Huang W-Y, Lee M, Sung S-F, Tang S-C, Chang K-H, Huang Y-S i sur. Atrial fibrillation trial to evaluate real-world procedures for their utility in helping to lower stroke events: A randomized clinical trial. *Int J Stroke*. 2021;16:300-10.
129. Ding EY, Marcus GM, McManus DD. Emerging technologies for identifying atrial fibrillation. *Circ Res*. 2020;127:128-42.
130. Chua S-K, Chen L-C, Lien L-M, Lo H-M, Liao Z-Y, Chao S-P i sur. Comparison of arrhythmia detection by 24-hour Holter and 14-day continuous electrocardiography patch monitoring. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36:251-9.
131. Hendrikx T, Rosenqvist M, Wester P, Sandström H, Hörnsten R. Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:41.
132. Patti G, Lucerna M, Pecun L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P i sur. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: A sub-analysis from the PREFER in AF ( PREvention o F thromboembolic events– E uropean R egistry in A trial F ibrillation). *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005657.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost i način dijagnostike fibrilacije atrijske u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom te usporediti klinička obilježja i ishode bolesnika s i bez fibrilacije atrijske.

**Ispitanici i metode:** Retrospektivna studija za koju su iz povijesti bolesti prikupljeni podaci o bolesnicima s dijagnozom ishemijskog moždanog udara u KBC-u Split u 2019. godini. Podatci su uključivali dob, spol, anamnezu fibrilacije atrijske i antikoagulantne terapije, MSCT nalaz i anamnestičke podatke o već preboljelom ishemijskom moždanom udaru, nalaz 12-kanalnog EKG-a i 24h EKG po Holteru te podatke o komorbiditetima - hipertenziji, dijabetesu, zatajenju srca i kardiovaskularnim bolestima.

**Rezultati:** Od 887 ispitanika s dijagnozom ishemijskog moždanog udara, fibrilaciju atrijsku imalo je njih 346 (39%). Čak 73% bolesnika s već poznatom fibrilacijom atrijske nije uopće uzimalo antikoagulacijsku terapiju ili je nije uzimalo redovito. Novootkrivena fibrilacija atrijske dijagnosticirana je u 174 bolesnika. Standardnim 12-kanalnim EKG-om detektirano je 87% novootkrivenih fibrilacija atrijske, 24h EKG-om po Holteru 12,5%, a srčanim elektrostimulatorom 0,5%. Postoji statistički značajna povezanost smrtnog ishoda s fibrilacijom atrijske ( $\chi^2 = 50$ ,  $p < 0,001$ ). Dokazana je i statistički značajna povezanost pojavnosti fibrilacije atrijske i vrijednosti  $CHA_2DS_2-VASc$  *scorea* ( $z = 9,1$ ;  $p < 0,001$ ) te povezanost  $CHA_2DS_2-VASc$  *scorea* sa smrtnim ishodom ( $z = 6,4$ ,  $p < 0,001$ ) i ponovljenim ishemijskim moždanim udarom ( $z = 2,7$ ;  $p = 0,008$ ), neovisno o fibrilaciji atrijske.

**Zaključak:** Čak 39% bolesnika s ishemijskim moždanim udarom imalo je fibrilaciju atrijsku, a 50,3% bolesnika otkriveno je tek nakon ishemijskog incidenta. Samo 27% pacijenata s poznatom fibrilacijom bilo je adekvatno antikoagulirano. Bolesnici s fibrilacijom imaju lošije ishode nakon moždanog udara te postoji potreba za češćim *screeningom* bolesnika, posebice onih s višim  $CHA_2DS_2-VASc$  *scoreom*. 24h EKG po Holteru nije osjetljiva metoda za detekciju fibrilacije atrijske i nema ga potrebe snimati nakon dokaza fibrilacije na 12-kanalnom EKG zapisu.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Frequency and detection method of atrial fibrillation in patients hospitalized due to ischemic stroke.

**Aim of the study:** The aim of the study was to determine the frequency and method of diagnosis of atrial fibrillation in patients with ischemic stroke and to compare the clinical features and outcomes of patients with and without atrial fibrillation.

**Subjects and methods:** A retrospective study for which data on patients diagnosed with ischemic stroke at the University Hospital of Split in 2019 was collected from the medical history. Data included age, sex, history of atrial fibrillation and anticoagulant therapy, MSCT finding and anamnestic data on previous ischemic stroke, 12-lead ECG and 24 h Holter ECG findings, and data on comorbidities - hypertension, diabetes, heart failure and CVDs.

**Results:** Of 887 patients diagnosed with ischemic stroke, 346 (39%) had atrial fibrillation. As many as 73% of patients with pre-existing atrial fibrillation were not taking anticoagulation therapy at all or were not taking it regularly. Newly detected atrial fibrillation was diagnosed in 174 patients. A standard 12-lead ECG detected 87% of newly detected atrial fibrillation, a 24-hour Holter ECG detected 12.5% and a pacemaker detected 0,5%. There was a statistically significant association of mortality with atrial fibrillation ( $\chi^2 = 50$ ,  $p < 0.001$ ). There was also a statistically significant association between the incidence of atrial fibrillation and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ( $z = 9.1$ ;  $p < 0.001$ ) as well as between CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and death ( $z = 6.4$ ,  $p < 0.001$ ) and recurrent ischemic stroke. ( $z = 2.7$ ;  $p = 0.008$ ), independent of atrial fibrillation.

**Conclusions:** As many as 39% of patients with ischemic stroke had atrial fibrillation, and 50,3% of patients were detected only after an ischemic event. Only 27% of patients with known fibrillation were adequately anticoagulated. Patients with fibrillation have worse outcomes after stroke and there is a need for more frequent screening of patients, especially those with a higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. A 24h Holter ECG is not a sensitive method for detecting atrial fibrillation and there is no need to record it after evidence of fibrillation on a 12-lead ECG.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODATCI:**

**Ime i prezime:** Lucija Lisica

**Datum i mjesto rođenja:** 21. veljače 1997., Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Dražanac 48, Split

**Telefon:** +385 99 509 4697

**E-adresa:** lucijalisica21@gmail.com

## **OBRAZOVANJE:**

2003. - 2011. Osnovna škola „Meje”, Split

2011. - 2015. V. gimnazija „Vladimir Nazor”, Split

2015. - 2021. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, smjer doktor medicine

## **VJEŠTINE I PRIZNANJA:**

Dobitnica dekanove nagrade za izvrsnost za akademsku godinu 2016./2017.

Dobitnica rektorove nagrade za izvrsnost za akademsku godinu 2016./2017.

Demonstrator na predmetu Histologija i embriologija (2016.-2018.)

Stručna praksa u bolnici „Umberto I.” sveučilišta „Sapienza Università di Roma” (rujan 2019.)

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom (CILS B2)

Vozačka dozvola B kategorije