

Prevalencija fibrilacije atrijske te odabir antikoagulantne terapije u pacijenata na kroničnoj hemodijalizi

Gojević, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:171:825999>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Anamarija Gojević

**PREVALENCIJA FIBRILACIJE ATRIJA TE ODABIR ANTIKOAGULANTNE
TERAPIJE U PACIJENATA NA KRONIČNOJ HEMODIJALIZI**

Diplomski rad

Akadska godina:

2022./2023.

Mentor:

doc. dr. sc. Zrinka Jurišić

Split, srpanj 2023.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Epidemiologija fibrilacije atrijske 2 | 2 |
| 1.2. Faktori rizika i klasifikacija fibrilacije atrijske 2 | 2 |
| 1.3. Patogeneza fibrilacije atrijske 4 | 4 |
| 1.4. Klinička slika fibrilacije atrijske 4 | 4 |
| 1.5. Dijagnostičke metode 5 | 5 |
| 1.5.1. Elektrokardiografski (EKG) zapis 5 | 5 |
| 1.5.2. Ehokardiografija 5 | 5 |
| 1.5.3. Magnetska rezonancija (MR) srca 6 | 6 |
| 1.5.4. Laboratorijske pretrage 6 | 6 |
| 1.5.5. Biomarkeri 6 | 6 |
| 1.6. Klinički značaj fibrilacije atrijske 7 | 7 |
| 1.7. Liječenje fibrilacije atrijske..... 11 | 11 |
| 1.7.1. A- Antikoagulantna terapija..... 11 | 11 |
| 1.7.1.2. Rizik krvarenja 13 | 13 |
| 1.7.2. B-Bolja kontrola simptoma..... 13 | 13 |
| 1.7.2.1 Kontrola ritma 13 | 13 |
| 1.7.2.2. Kontrola frekvencije..... 14 | 14 |
| 1.7.3 C- Komorbiditeti i kardiovaskularni rizik..... 15 | 15 |
| 1.8. Kronična bubrežna bolest 15 | 15 |
| 1.8.1. Hemodijaliza 18 | 18 |
| 1.8.2 Kronična bubrežna bolest i fibrilacija atrijske..... 19 | 19 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... 21 | 21 |
| 3. ISPITANICI I METODE 21 | 21 |
| 3.1. Opis i ustrojstvo istraživanja 24 | 24 |
| 3.2. Ispitanici 24 | 24 |
| 3.3. Statistička obrada podataka 24 | 24 |
| 4. REZULTATI..... 23 | 23 |
| 5. RASPRAVA..... 33 | 33 |
| 6. ZAKLJUČCI..... 33 | 33 |
| 7. LITERATURA..... 41 | 41 |
| 8. SAŽETAK..... 52 | 52 |
| 9. SUMMARY 54 | 54 |
| 10. ŽIVOTOPIS 56 | 56 |

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Zrinki Jurišić na strpljenju, razumijevanju i pomoći koju mi je pružila za vrijeme pisanja ovog rada.

Hvala mojoj obitelji i mom Marinu što su bili najveća podrška.

Hvala vam što ste vjerovali u mene i kad ja nisam.

Za kraj, hvala mojim prijateljicama koje su mi uljepšale ovih šest godina studija, zbog vas će mi ovo razdoblje zauvijek ostati u lijepom sjećanju.

1.UVOD

1.1. Epidemiologija fibrilacije atrijske

Fibrilacija atrijske (FA) je najčešća postojana srčana aritmija (1). Povezuje se s povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta. Produljenje globalnog životnog vijeka i sve uspješnije liječenje kroničnih bolesti dovodi do toga da ova aritmija postaje globalni epidemiološki problem (2). Procjenjuje se da će do 2050. godine 6-12 milijuna ljudi u SAD-u patiti od FA, a do 2060. godine više od 17,9 milijuna ljudi u Europi (3). Undulacija atrijske (UA) druga je najčešća srčana aritmija. Osobe s undulacijom atrijske imaju povećan rizik razvoja fibrilacije atrijske (1).

Prevalencija i incidencija FA u stalnom su porastu. Naime, procijenjena stopa incidencije 2017. godine (403/1 000 000 stanovnika) bila je za 31% veća od incidencije 1997. godine. Prevalencija u svijetu je 37 574 milijuna slučajeva (0,51% svjetske populacije), a posljednjih 20 godina zabilježen je porast prevalencije za 33% (3). Prevalencija se značajno razlikuje između različitih dobnih skupina i spolova. FA je prisutna u 0,12%-0,16% osoba mlađih od 49 godina. U dobnj skupini između 60 i 70 godina prevalencija FA iznosi 3,7%-4,2%, a u pacijenata iznad 80 godina prevalencija raste na 10%-17%. Javlja se češće u muškaraca nego u žena s omjerom 1,2:1.

Fibrilacija atrijske je često udružena s drugim srčanim bolestima i komorbiditetima. Najčešće popratne bolesti srca su kardiomiopatija, valvularna bolest srca te koronarna bolest, a najčešći komorbiditeti jesu hipertenzija, kronična opstruktivna plućna bolest, šećerna bolest, zatajenje bubrega te moždani udar (4).

1.2. Faktori rizika i klasifikacija fibrilacije atrijske

Najvažniji nepromjenjivi čimbenik rizika za FA je dob. Neki od čimbenika rizika se razvijaju desetljećima, što objašnjava zašto je pojava FA česta među starijom populacijom. Starenje miokarda i krvnih žila dovodi do promjena na strukturnim, funkcionalnim, staničnim i molekularnim razinama što pogoduje razvoju fibrilacije atrijske. U prilog FA kao globalne pandemije ide i činjenica da će se udio populacije iznad 65 godina udvostručiti do 2040. (22%) u odnosu na 2010. godinu (12%). Stoga se zdravo starenje smatra osnovom primarne prevencije FA (2). Etnička pripadnost također je važan nepromjenjiv faktor rizika. Naime, provođenjem multietničkog istraživanja ateroskleroze (MESA) dokazana je veća prevalencija čimbenika rizika povezanih s FA i veći rizik od moždanog udara kod Afroamerikanaca u odnosu na pripadnike bijele rase. Međutim, incidencija i prevalencija FA značajno je niža u

Afroamerikanaca. Kliničkim je studijama utvrđen 20% do 50% manji rizik za FA u odnosu na bijelu rasu (5). Postoji značajna razlika u incidenciji među spolovima. Prativši više od 15 000 sudionika preko 30 godina, studija rizika ateroskleroze u zajednicama (ARIC), pokazala je da doživotni rizik za nastanak FA 36% u bijelih muškaraca dok je u žena 30%. Unatoč manjoj incidenciji FA, u dobnoj skupini iznad 75 godina prevalencija je veća među ženama zahvaljujući duljem životnom vijeku. Osim razlike u incidenciji, postoje značajne razlike između spolova i na području mehanizma nastanka FA, odgovora na liječenje i konačno rizika moždanog udara (6).

Uz nepromjenjive brojni su i promjenjivi čimbenici rizika za FA. Oni uključuju: arterijsku hipertenziju, pretilost, šećernu bolest, dislipidemiju, zatajenje srca, opstruktivnu apneju u spavanju, a u skupinu privremenih reverzibilnih faktora rizika spadaju hipotireoza i prekomjerni unos alkohola. Ishemijske bolesti srca, valvularne bolesti, kongestivna srčana insuficijencija i plućna hipertenzija također su značajni predisponirajući faktori za razvoj fibrilacije atrijske (7). Iako je arterijska hipertenzija najvažniji promjenjivi faktor rizika za FA nije jasno je li taj odnos linearan ili postoji granična vrijednost krvnog tlaka iznad koje se rizik za nastanak aritmije povećava. Povećani rizik od FA kod ljudi čije su vrijednosti tlaka u prehipertenzivnim granicama dokazan je u analizi MESA-e u kojoj je utvrđeno da je prehipertenzija (120-139/80-89) povezana s 80% većim rizikom od FA. Liječenje hipertenzije u bolesnika s FA smatra se dijelom holističkog pristupa pacijentima (8). Epidemija pretilosti važan je pokretač eksponencijalnog porasta slučajeva fibrilacije atrijske u svijetu. Visoki indeks tjelesne mase (BMI) glavni je prediktor incidencije i progresije FA. Epikardijalno masno tkivo (EAT) visceralni je masni sloj koji izravno okružuje miokard i ima glavnu ulogu u patofiziološkim mehanizmima nastanka FA u pretilih osoba. Naime, EAT luči upalne medijatore i profibrotičke molekule koji pogoduju nastanku FA (9).

Po smjernicama europskog kardiološkog društva FA se prema obrascu pojavljivanja i trajnosti klasificira na:

1. paroksizmalna: traje kraće od tjedan dana te do konverzije u sinus ritam dolazi spontano ili uz intervenciju.
2. perzistentna: epizoda fibrilacije atrijske traje više od tjedan dana. Do konverzije dolazi spontano ili može biti prekinuta intervencijom.
3. dugotrajna perzistentna: traje godinu dana ili više.
4. permanentna: definira se odlukom liječnika i pacijenta o prestanku izvođenja intervencija s ciljem vraćanja u sinus ritam. Daljnje se liječenje temelji na kontroli frekvencije (10).

1.3. Patogeneza fibrilacije atrijske

Unatoč novim spoznajama o mehanizmima FA, razumijevanje patofiziologije ostaje nedovoljno. Nije nađen nijedan specifičan etiološki faktor identificiran kao jedini uzrok aritmije (11). Postoje brojni patofiziološki mehanizmi koji utječu na nastanak FA, a pogoduje im remodeliranje srca, pogotovo atrijske, dovodeći do strukturnih i električnih promjena koje su uzrok nastanka aritmije (12). Strukturne promjene atrijske mogu biti izazvane srčanom ili nesrčanom bolešću te konačno starenjem. Strukturno remodeliranje zahvaća miocite i izvanstanični matriks miokarda. Do remodelacije najčešće dolazi na području stražnje stijenke lijevog atrijske. Mehanizmi strukturne remodelacije nisu u potpunosti poznati, ali brojna istraživanja ukazuju na prisutnost mnogih čimbenika poput upale, oksidativnog stresa i ishemije koji potiču strukturno preoblikovanje (13). Električno remodeliranje obuhvaća nekoliko različitih vrsta remodelacije atrijske koja promjenom električne funkcije potiču atrijsku aritmogenezu. Primjerice, atrijska tahikardija dovodi do remodelacije skraćanjem refrakternog razdoblja dok, do remodelacije atrijske u starijih osoba te osoba sa zatajenjem srca nastaje zbog fibroze miokarda uslijed koje dolazi do usporavanja brzine provođenja te produljenja refrakternog razdoblja stvarajući uvijete kružne aritmije (*engl. reentry*)(14).

1.4. Klinička slika fibrilacije atrijske

Najčešći simptom fibrilacije atrijske je palpitacija, osjećaj snažnog, brzog ili nepravilnog rada srca (15). Uz palpitacije pacijenti često navode osjećaj prijeteće krize svijesti te zaduhu i smanjenu toleranciju napora (16). Značaj FA je i u narušavanju kvalitete kako u područjima tjelesnog i društvenog funkcioniranja tako i mentalnog te općeg zdravlja kao i ograničenja aktivnosti (18). Klinička iskustva i podaci iz brojnih studija sugeriraju da se simptomatska FA češće javlja u ljudi mlađe životne dobi, osoba ženskog spola te pacijenata s paroksizmalnom FA i u aritmiji s brzim ventrikularnim odgovorom (17).

S druge strane, približno 15-30% pacijenata s fibrilacijom atrijske je asimptomatsko (15). Tada se najčešće otkriva slučajno, na rutinskim pregledima, obično u starijih pacijenata i u perzistirajućem obliku (16).

1.5. Dijagnostičke metode

1.5.1. Elektrokardiografski (EKG) zapis

Fibrilacija atriya je elektrokardiografska dijagnoza. Iako nepravilan puls može izazvati sumnju na FA, za dijagnozu fibrilacije atriya ključan je elektrokardiografski zapis. Elektrokardiografsko obilježje FA jeste izostanak P vala ispred QRS kompleksa uz nepravilne RR razmake osim u slučaju atrioventrikularnog bloka III. stupnja. Za potvrdu dijagnoze potreban je 12 kanalni EKG zapis ili zapis u trajanju od 30 sekundi. Vrijeme od 30 sekundi je dogovorena vremenska odrednica proistekla iz prvih postintervencijskih studija utvrđivanja rekurencije atrijske fibrilacije i uspješnosti intervencijskog liječenja (18).

Zbog niske osjetljivosti standardne elektrokardiografije u otkrivanju paroksizmalnih fibrilacija atriya, produženo praćenje često se koristi za bolesnike sa sumnjom na FA. Najčešće se provodi 24-satno snimanje elektrokardiografskog zapisa po Holteru, ali se prema potrebi snimanje može provoditi i duže (19). Postoji mogućnost i bolničke telemetrije te implantacije implantabilnih monitora srčanog ritma.

1.5.2. Ehokardiografija

Transtorakalna ehokardiografija (TTE), uključujući dvodimenzionalno (2D) snimanje i Dopplersku procjenu, preporuča se svim pacijentima s FA. TTE omogućuje relativno sveobuhvatnu procjenu strukture i funkcije srca koja može pomoći u definiranju etiologije i komorbiditeta. Procjena sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke u FA može, međutim, biti otežana nepravilnim ritmom i brzim ventrikularnim odgovorom. Međutim, transtorakalna ehokardiografija ne pruža odgovarajuću vizualizaciju aurikule lijevog atriya te zbog toga ima nisku specifičnost i osjetljivost za dijagnosticiranje tromba u aurikuli lijevog atriya (LAA)(20). S druge strane transezofagealna ehokardiografija (TOE) pruža izvrsnu vizualizaciju posteriornih srčanih struktura uključujući atriye, interatrijalni septum i plućne vene i modalitet je izbora za otkrivanje tromba u aurikuli lijevog atriya (21).

1.5.3. Magnetska rezonancija (MR) srca

Magnetska rezonancija srca neinvazivni je način snimanja koji ima važnu ulogu u evaluaciji kardiovaskularnih bolesti, uključujući ishemijsku bolest srca, valvularnu bolest, kardiomiopatiju i perikardijalnu bolest. Osim toga, koristi se za kvantifikaciju volumena i funkcije ventrikula, perfuzije miokarda i ožiljaka miokarda kao i volumena te fibroznih promjena miokarda lijevog atrija (22,23).

1.5.4. Laboratorijske pretrage

Početne krvne pretrage uključuju analizu hormona štitnjače i elektrolita, kompletnu krvnu sliku te testove funkcije jetre i bubrega. Povećana aktivnost štitnjače, hipertireoza, poznati je uzrok fibrilacije atrija. Tiroidni stimulirajući hormon (TSH) vrlo je osjetljiv i specifičan parametar za određivanje funkcije štitnjače. Iz tog je razloga važna komponenta dijagnostičke obrade pacijenata s novonastalom FA (24). Poremećaj elektrolita ima značajnu ulogu u patogenezi fibrilacije atrija. Disbalans elektrolita u serumu (kalcij, kalij, klor, magnezij i natrij) može ukazivati na uzrok FA (25). Kompletna krvna slika i testovi funkcije jetre i bubrega mogu ukazati na prisutnost komorbiditeta (26).

1.5.5. Biomarkeri

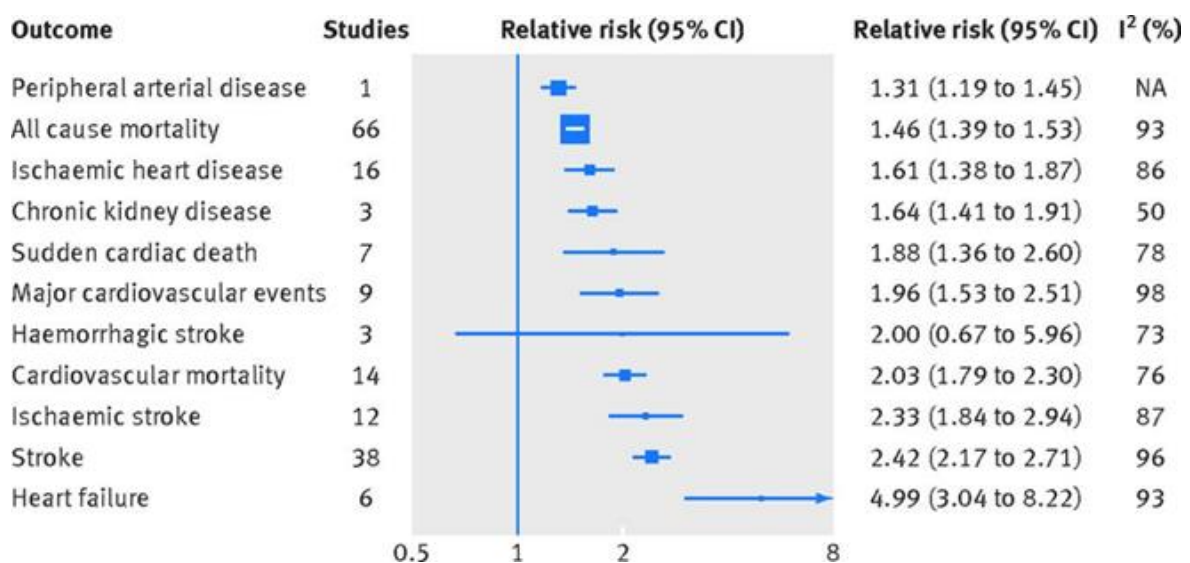
Srčani troponin je kontraktilni protein kardiomiocita koji se oslobađa tijekom nekroze miokarda. Povišene razine srčanog troponina u krvi identificirane su kao osjetljivi i specifični pokazatelj oštećenja miokarda. Važnost troponina među pacijentima s FA dokazana je u pivotalnoj studiji apixabana (RE-LY studija). Rezultati studije pokazali su da se povišene razine troponina javljaju do u 55% bolesnika s FA te su značajno povezan s povećanim rizikom moždanog udara (MU) ili sistemske embolije (27).

Natriuretski peptid tipa B (BNP) i N-terminalni dio prohormona, pro-BNP (NT-proBNP) su peptidi koje sintetiziraju kardiomiociti kao odgovor na povećani stres stijenke koja se javlja kod volumnog opterećenja. Vrijednosti su povećane u bolesnika s FA (28). Studija RE-LY dokazala je da razina NT-proBNP korelira s povećanim rizikom tromboembolijskih incidenata. Također je dokazano da razine BNP predviđaju vjerojatnost naknadne identifikacije FA u pacijenata s kriptogenim moždanim udarom (29).

D-dimer je razgradni produkt fibrina i pokazatelj nastanka fibrinskog ugruška te se koristi kao indeks trombogeneze. Nekoliko je studija dokazalo povišene razine D-dimera u pacijenata s FA te iz tog razloga ovaj biomarker može biti koristan u identifikaciji osoba s povećanim tromboembolijskim rizikom (30). Studija ARISTOTLE pokazala je da su povišene razine D-dimera na početku, neovisno o kontinuiranom liječenju antikoagulantnom terapijom, povezane s moždanim udarom i povećanom stopom smrtnosti. Ovi rezultati pokazuju da je ovaj biomarker klinički koristan marker rizika u pacijenata s FA (27).

1.6. Klinički značaj fibrilacije atrijske

Fibrilacija atrijske vodeći je uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Iako je primarni fokus smjernica za liječenje FA prevencija moždanog udara, novije studije dokazuju da FA može biti uzrok mnogih drugih bolesti, među kojima su ishemijska bolest srca, zatajivanje srca, kronična bubrežna bolest, bolesti perifernih arterija (Slika 1)(31).



Slika 1. Fibrilacija atrijske i rizik za razvoj drugih bolesti.

(Preuzeto i prilagođeno prema: 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;i4482.)

Ova aritmija je vodeći uzrok ishemijskog moždanog udara koji se može spriječiti ranim otkrivanjem i liječenjem FA (32). Pacijenti s FA imaju 3 do 5 puta veći rizik od moždanog udara. Nekoordinirana aktivnost kardiomiocita atrijska kakva se javlja u FA dovodi do staze krvi i povećanja rizika stvaranja tromba, prvenstveno u aurikuli atrijska. Međutim, mehanizam nastanka ishemijskog moždanog udara mnogo je kompleksniji (33). Poremećaj ritma pogoduje razvoju atrijske kardiomiopatije koja se definira kao kompleks strukturnih, arhitektonskih, kontraktilnih i elektrofizioloških promjena čiji utjecaj na atrijske dovodi do nastanka klinički relevantnih manifestacija (34). Iako patogeneza atrijske kardiomiopatije nije u potpunosti razjašnjena, poznato je da do njenog razvoja dolazi zbog strukturnog i elektrofiziološkog remodeliranja. Strukturna remodelacija zahvaća kardiomiocite i izvanstanični matriks miokarda, te se smatra da oksidativni stres, upala i ishemija potiču ovu strukturno preoblikovanje. Skraćivanje refrakternog razdoblja koje nastaje kao posljedica fibrilacije atrijska, pogoduje nastanku elektrofiziološke remodelacije miokarda. Patološke strukturne i funkcionalne promjene koje nastaju u kardiomiopatskom atrijsku (kontraktilna disfunkcija, dilatacija atrijska, fibroza i masna infiltracija) dovode do nenormalnog protoka krvi i staze krvi prvenstveno u aurikuli lijevog atrijska. Naime, studije su pokazale da se događaj tromboembolija može pojaviti čak i u odsutnosti aritmije (35).

Prevenција MU povezanog s FA globalni je javnozdravstveni prioritet. Moždani udar koji nastaje kao posljedica FA obično je povezan s lošijim ishodom, u smislu većeg mortaliteta ili posljedičnog invaliditeta, odnosno 70-80% pacijenata umire ili ostaje s određenim stupnjem oštećenja (36). Veliki je problem i u predviđanju kliničkog odgovora na trombolizu. Naime, rizik od hemoragijskih komplikacija MU značajno je veći u pacijenata s FA (37). Većina moždanih udara koji nastaju zbog fibrilacije atrijska mogla bi se spriječiti ako bi se napori usmjerili prema ranom otkrivanju fibrilacije atrijska, prije nastanka samog moždanog udara, te probirom i liječenjem svih pacijenata koji imaju povećan rizik MU. Antikoagulantna tromboprofilaksa preporuča se svim pacijentima s FA koji po *CHA₂DS₂-VASc scoreu* imaju povećani tromboembolijski rizik (38). *CHA₂DS₂-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age, Sex category) score*, osnovni je alat za stratifikaciju rizika moždanog udara u pacijenata s fibrilacijom atrijska. Primjenom *CHA₂DS₂-VASc scorea* po jedan se bod dodjeljuje za: kongestivno zatajenje srca, hipertenziju, dijabetes, vaskularne bolesti, dob 65-74 godine i ženski spol. Povijest vaskularne bolesti uključuje preboljeni infarkt miokarda, bolesti perifernih arterija te aortni plak. Dva se boda dodjeljuje za dob iznad 75 godina i povijest moždanog udara ili tranzitornu ishemijsku

ataku. Maksimalan broj bodova CHA₂DS₂-VASc *scorea* je 9 (39). Primjena trombopofilakse preporuča se bolesnicima s fibrilacijom atrijske koje imaju više od jednog faktora rizika ne uključujući spol. To znači da se uvođenje antikoagulantne terapije preporuča muškarcima sa CHA₂DS₂-VASc *scoreom* ≥ 1 , dok u žena zbroj faktora rizika mora biti ≥ 2 (40). Ponavljanje tromboembolijskog incidenta u bolesnika na antikoagulatnoj terapiji nije rijetkost. Međutim, nema jasnih smjernica kako liječiti takve pacijente. Ukoliko se isključi mogućnost neadekvatnog uzimanja oralnog antikoagulanse može se razmotriti opcija ugradnje okludera aurikule lijevog atrijske (LAAO)(41). Ugradnja okludera preporuča se i u slučaju kontraindicirane primjene trombopofilakse. U studiji PRAGUE-17 kroz 4 godine pratilo se bolesnike s nevalvularnom FA s poviješću kardioembolije tijekom uzimanja antikoagulantne terapije, poviješću klinički relevantnog krvarenje ili profilom umjerenog do visokog rizika definiranog kao CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 i HAS-BLED ≥ 2 . Istraživanjem je dokazana neinferiornost ugradnje LAAO u odnosu na oralne antikoagulanse. Provođenjem istraživanja PROTECT-AF i PREVAIL dokazano je da se stopa moždanog udara i sistemske embolije ne razlikuje između skupine kojoj je ugrađen LAAO i skupine pacijenata koja primjenjuje varfarin. Osim toga je neproceduralno, a klinički relevantno krvarenje značajno smanjeno ugradnjom okludera (42).

Iako je ishemijska bolest srca čimbenik rizika za razvoj FA, smatra se da je FA povezana s povećanim rizikom za nastanak infarkta miokarda. Endotelna disfunkcija, sustavna aktivacija trombocita i protrombotsko stanje, koji nastaju kao posljedica fibrilacije atrijske, mogu potaknuti razvoj ishemijske miokarda. Osim toga, FA s brzim ventrikularnim odgovorom može dovesti do smanjene koronarne perfuzije i razvoja ishemijske bolesti srca (43).

Framingham Heart Study (FHS) jedna je od prvih studija koja je utvrdila povezanost između fibrilacije atrijske i povećanog rizika smrti neovisno o drugim varijablama. Istraživanje je pokazalo da pacijenti s FA imaju 1,5-1,9 puta povećan rizik smrti. Smanjeno preživljenje prisutno je neovisno o dobnoj skupini, a kod žena je smanjena prednost u preživljavanju (44).

Osim toga, fibrilacija atrijske se često povezuje s iznenadnom srčanom smrću koja se definira kao nagla smrt uslijed trenutnog gubitka srčane funkcije, a nastaje unutar jednog sata od pojave simptoma (43). Postoji nekoliko mehanizama kojima se objašnjava povezanost fibrilacije atrijske i iznenadne srčane smrti. Naime, smatra se da kontinuirana izloženost nepravilnim R-R intervalima, kakvi su prisutni kod FA, može djelovati proaritmogeno i potaknuti nastanak malignih ventrikularnih aritmija. Osim toga, fibrilacija atrijske može potaknuti strukturnu remodelaciju i fibrozu miokarda lijevog ventrikula pri čemu nastala područja sporog provođenja također pogoduju nastanku ventrikularnih tahiaritmija (45).

Iako je opće prihvaćeno da kronična bubrežna bolest (KBB) povećava rizik nastanka FA, novija su istraživanja pokazala da je ova aritmija povezana s lošijim ishodom kronične bubrežne bolesti. Patofiziološki mehanizmi bidirekcijskog odnosa fibrilacije atrijske i kronične bubrežne bolesti i dalje nisu u potpunosti poznati, međutim postoji više teorija koje govore u prilog utjecaja FA na progresiju bubrežne bolesti. Fibrilacija atrijske je protrombotsko stanje koje pogoduje nastanku mikrotromba i začepljenja malih renalnih krvnih žila s posljedičnim smanjenjem bubrežne perfuzije, bubrežnom ishemijom i infarktom. To rezultira oštećenjem funkcije bubrega i ubrzanjem progresije bubrežne bolesti. Ova aritmija također potiče sustavnu upalu koja je snažno povezana s progresijom bubrežne bolesti. Osim toga, FA dovodi do smanjenja kontraktilnosti klijetke i minutnog volumena srca s posljedičnom hipoperfuzijom bubrega što rezultira aktivacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) te dodatno dovodi do progresije renalnog oštećenja. Naposljetku, lijekovi koji se koriste u liječenju fibrilacije atrijske mogu doprinijeti progresiji bubrežne bolesti (46).

Fibrilacija atrijske i kongestivno zatajenje srca često se javljaju zajedno. Iako oba stanja predisponiraju jedno drugo, zatajivanje srca je češće posljedica fibrilacije atrijske nego obrnuto (47). FA dovodi do smanjenja srčanog minutnog volumena, gubitka učinkovite atrijske kontrakcije, nepravilnog ventrikularnog punjenja te naposljetku razvoja kardiomiopatije izazvane tahikardijom koja je u početku reverzibilni uzrok zatajenja srca (48). Ova se kardiomiopatija definira kao sistolička i/ili dijastolička ventrikularna disfunkcija koja je posljedica dugotrajno povišene frekvencije (49). Dugotrajno povećanje srčane frekvencije dovodi do nastanka sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula i razvoja dilatativne kardiomiopatije koja zahvaća sve srčane komore (50). Uzevši u obzir da je riječ o reverzibilnom uzroku zatajenja srca, uspostava normalne frekvencije srca mogla bi poboljšati sistoličku funkciju. Strategija liječenja tahikardijom izazvane kardiomiopatije može biti kontrola frekvencije, ali ipak prvenstveno kontrola ritma kateterskom ablacijom (51).

1.7. Liječenje fibrilacije atrijske

Liječenje FA zasniva se na holističkom ABC pristupu (*A-Avoid stroke with Anticoagulation, B-Better symptom management, C-Comorbidity and Cardiovascular Risk Management*).

1.7.1.A- Antikoagulantna terapija

Antikoagulansi su lijekovi koji sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka (52). Postoje četiri skupine antikoagulansa: antagonisti vitamina K, inhibitori faktora Xa, heparin i izravni inhibitori trombina. Svaka od ovih skupina djeluje na različit korak koagulacijske kaskade. Mehanizam djelovanja antagonista vitamina K, poput varfarina, zasniva se na inhibiciji vitamin K epoksid reduktaze (VKOR), koja je potrebna za gama-karboksilaciju faktora koagulacijske kaskade ovisnih o vitaminu K (faktori II, VII, IX, X, protein C i S). Izravni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) inhibiraju cijepanje protrombina u trombin izravnim vezanjem na faktor Xa. Nefrakcionirani heparin inhibira trombin i faktor Xa, čimbenike neophodne u završnim fazama koagulacijske kaskade dok heparin niske molekularne mase (LMWH) primarno djeluje na faktor Xa. Izravni inhibitori trombina (dabigatran, bivalirudin) svoj učinak ostvaruju vežući se izravno na trombin (53).

Prevenција tromboembolijskog incidenta u pacijenata s fibrilacijom atrijske najčešći je razlog primjene antikoagulansa (53). Do sada su se najčešće koristili antagonisti vitamina K, dok se u novije vrijeme prednost daje skupini novih oralnih antikoagulansa (NOAK). U skupinu NOAK-a spadaju izravni inhibitori trombina te inhibitori faktora Xa (54). Trenutne smjernice preporučuju stratifikaciju rizika pomoću CHA₂DS₂-VASc *scorea* kako bi se identificirali pacijenti s FA koji imaju povećan rizik, odnosno isključili pacijenti koji imaju minimalni tromboembolijski rizik te im nije indicirano uvođenje antikoagulantne terapije s ciljem prevencije moždanog udara, odnosno tromboembolijskog događaja (55). CHA₂DS₂-VASc *score* dodjeljuje jedan bod za ženski spol, iz tog se razloga primjena antikoagulantne terapije preporuča bolesnicima s najmanje jednim faktorom rizika izuzevši spol (56). Dakle, primjena antikoagulansa preporuča muškarcima sa CHA₂DS₂-VASc zbrojem ≥ 1 i ženama sa CHA₂DS₂-VASc zbrojem ≥ 2 (57).

Antagonisti vitamina K osnova su antikoagulantne terapije više od 50 godina (58). Ova skupina lijekova karakteristična je zbog uskog terapijskog raspona. Iz tog razloga njihova primjena zahtijeva redovito laboratorijsko praćenje, odnosno određivanje INR (*International*

Normalized Ratio). Ciljani je raspon INR-a od 2,0 do 3,0. Kako bi se osigurao optimalan učinak antikoagulantne terapije, poželjno je da vrijednosti INR-a budu unutar ciljnog terapijskog raspona više od 70% vremena liječenja. Održavanje INR-a unutar terapijskog raspona otežano je višestrukom interakcijom antagonista vitamina K s lijekovima i hranom (59). Subterapijske razine INR-a povezane su s povećanim rizikom tromboze, dok su povećane razine povezane s povećanim rizikom krvarenja. Intrakranijalno krvarenje izazvano antagonistima vitamina K najteža je komplikacija njihove primjene s vrlo visokom stopom smrtnosti (60).

S obzirom na dokazanu neinferiornost novih oralnih antikoagulansa u odnosu na antagoniste vitamina K u prevenciji moždanog udara, Europsko aritmološko društvo (EHRA) daje prednost primjeni novih oralnih antikoagulansa (61). U tu skupinu spadaju dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Zahvaljujući širokom terapijskom rasponu i predvidivim farmakološkim odgovorima, primjenjuju se u fiksnim dozama bez potrebe za laboratorijskim praćenjem antikoagulantnog učinka. Rizik intrakranijalnog krvarenja je za 52% manji u pacijenata koji primjenjuju NOAK-e nego u pacijenata u kojih se tromboprolifaksu provodi antagonistima vitamina K (62). Međutim, u bolesnika s mehaničkom valvulom kontraindicirana je primjena novih oralnih antikoagulansa, dok u pacijenata s umjerenom ili teškom stenozom mitralne valvule, koji nisu uključivani u pivotalne studije, ispitivanja nisu dokazala učinkovitost i sigurnost NOAK-a. Iz tog razloga primjena NOAK-a u ovoj skupini pacijenata još nije indicirana (63,64).

Prema CHA_2DS_2-VASc scoreu primjena antikoagulantne terapije preporuča se svim pacijentima starijim od 75 godina s obzirom da je starija dob važan faktor rizika nastanka MU. Unatoč preporukama, nedovoljno prepisivanje antikoagulansa te primjena nedovoljne doze, vjerojatno zbog podcjenjivanja rizika tromboembolije i precjenjivanja rizika krvarenja, i dalje je velik problem u antikoagulantnom liječenju starijih pacijenata. Posljedice neodgovarajućeg doziranja antikoagulansa su povećan rizik moždanog udara i krvarenja. Dokazano je da je neto klinička korist veća u starije populacije koja prima standardne doze antikoagulansa nego u onih koji primaju niske doze (65). Stariji bolesnici izloženi su povećanom riziku krvarenja povezanog s antikoagulantnom terapijom zbog povećane učestalosti nuspojava lijekova kao i povećane prevalencije komorbiditeta među takvim pacijentima. Zbog multimorbiditeta češća je i pojava polifarmacije koja može dovesti do interakcija među različitim skupinama lijekova. To čini liječenje ovih pacijenata izazovnim (66). Kako bi se osigurala sigurna primjena i adekvatno doziranje antikoagulantne terapije, važno je provesti sveobuhvatnu gerijatrijsku procjenu, uključujući očekivani životni vijek, funkcionalni status i utjecaj komorbiditeta kako

bi se odredila neto klinička korist antikoagulantne trombopofilakse za svakog pacijenta. U ovoj se skupini pacijenata preferiraju novi oralni antikoagulansi, osim ako ne postoje apsolutne kontraindikacije (npr. mehanička valvula). Zbog dokazanog smanjenja rizika moždanog udara i krvarenja, apiksaban ili edoksaban lijekovi su izbora u ovoj skupini bolesnika (67).

1.7.1.2. Rizik krvarenja

Svakom pacijentu s fibrilacijom atriya prije uvođenja antikoagulantne terapije važno je procijeniti rizik krvarenja. Iako postoji više metoda stratifikacije rizika krvarenja, najčešće se koristi HAS-BLED *score* koji se temelji na sljedećim parametrima: hipertenzija, poremećena bubrežna ili jetrena funkcija, moždani udar u povijesti bolesti, krvarenje u anamnezi i/ili predispozicija za krvarenje, labilne vrijednosti INR-a, starija dob (>65 godina), uzimanje nestereoidnih antireumatika (NSAR) ili antiagregacijskih lijekova i prekomjerna konzumacija alkohola. Svaki od ovih parametara nosi po jedan bod (68). Visok rezultat ovog *scorea* nije indikacija za prestanak antikoagulantnog liječenja. Naime, u pacijenata s rezultatom HAS-BLED *scorea* ≥ 3 preporuča se ispravak modificirajućih parametara (nekontrolirana hipertenzija, abusivni alkohol, uzimanje antiagregacijskih lijekova i NSAR, labilne vrijednosti INR-a) te redovna kontrola (69).

1.7.2. B-Bolja kontrola simptoma

Kontrola simptoma zasniva se na kontroli ritma i/ili kontroli frekvencije. Provedene su brojne randomizirane kontrolirane studije kojima se pokušala dokazati superiornost neke od ovih metoda liječenja. Nekoliko je studija pokazalo da je učestalost nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda smanjena ranom kontrolom ritma u odnosu na kontrolu frekvencije (70). Osim toga, rani pristup kontroli ritma pokazao je obećavajuće rezultate u održavanju sinus ritma i odgodi progresije paroksizmalne u peristentnu ili permanentnu fibrilaciju atriya (71).

1.7.2.1 Kontrola ritma

Unutar prva 24 sata, 50% bolesnika s novonastalom FA doživi spontanu konverziju u sinus ritam. Ako do spontane kardioverzije ne dođe ili kada simptomi FA ustraju unatoč kontroli frekvencije, farmakološka ili električna kardioverzija metode su izbora. U bolesnika s FA koja traje kraće od 48 sati kardioverzija se može izvesti sigurno s obzirom na to da je rizik tromboembolije nizak. Međutim, ako poremećaj ritma traje duže od 48 sati veća je vjerojatnost nastanka intrakardijalnog tromba, osobito unutar aurikule lijevog atriya. U tom se slučaju

preporuča primjena oralne antikoagulantne terapije tri tjedna prije kardioverzije ili u slučaju hemodinamske nestabilnosti isključivanje prisutnosti tromba izvođenjem TEE (72). Električna kardioverzija prekida FA u 90% slučajeva. Terapija je izbora u hemodinamski ugroženih bolesnika, ili ukoliko se sinus ritam nije postigao lijekovima. Izvodi se u analgosedaciji uz kontinuirano praćenje krvnog tlaka i saturacije. Farmakološka kardioverzija može se provesti u hemodinamskih stabilnih bolesnika primjenom antiaritmika. Primjena antiaritmika konvertira novonastalu fibrilaciju atriya u sinus ritam unutar nekoliko sati u 50-70% slučajeva, dok je konverzija aritmije dužeg trajanja manje uspješna (73). U pacijenata bez strukturne bolesti srca koristi se propafenon, flekainid ili vernakalant (za sada nedostupan) dok se u bolesnika sa strukturnom ili ishemijskom bolesti srca preporuča primjena amiodarona (72,74). Uz farmakološku kardioverziju, antiaritmici se mogu koristiti i u dugoročnoj terapiji s ciljem kontrole ritma. Najčešće se koriste propafenon, flekainid ili sotalol. Amiodaron se preporuča u bolesnika s niskom ejskijskom frakcijom lijeve klijetke kao i kod ishemijske bolesti srca, odnosno u bolesnika sa strukturnom bolešću srca. Za pacijente s rijetkim epizodama fibrilacije (manje od jedne epizode mjesečno), može se po potrebi primijeniti per os flekainid ili propafenon kod kuće, tzv. *pill in the pocket* terapija (75).

Kateterska ablacija fibrilacije atriya druga je linija liječenja, nakon neuspješnog djelovanja antiaritmika. Kateterska ablacija preporuča se mlađim pacijentima s čestim simptomatskim epizodama FA, bez značajnih strukturnih bolesti srca, prvenstveno bez značajnog povećanja lijevog atriya (76). Višestruka randomizirana istraživanja pokazuju superiornost ablacije u usporedbi s antiaritmikima u smislu smanjenja simptoma i poboljšanje kvalitete života (77). Kateterska ablacija temelji se na eliminaciji mjesta izbijanja električnih impulsa izolacijom plućne vene. Za ablaicijsko liječenje FA koriste se različite metode. Najčešće se koriste termalne metode (radiofrekventna ablacija i krioablacija) dok u posljednje vrijeme važnost dobiva i netermalna metoda, ablacija pulsним električnim poljem (78,79).

1.7.2.2. Kontrola frekvencije

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva beta blokatori i nedihidropiridinski blokatori kalcijjskih kanala čine prvu liniju lijekova za kontrolu frekvencije. Odabir idealnog lijeka temelji se na karakteristikama i komorbiditetima bolesnika. Beta blokatori su kontraindicirani u pacijenata s teškim akutnim plućnim edemom, astmom, i teškim atrioventrikularnim blokom. Nedihidropiridinski blokatori kalcijjskih kanala preporučuju se u bolesnika koji pate od kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) ili astme. Digitalis se

pokazao korisnim u pacijenata sa zatajenjem srca kao i u onih u kojih su se ostale metode liječenja pokazale neučinkovitim (80). Optimalan broj otkucaja u minuti nije točno definiran, stoga je blaga kontrola frekvencije adekvatan inicijalni pristup osim ako stanje bolesnika ne nalaže suprotno, kao kod tahikardijom inducirane kardiomiopatije gdje je potrebna stroga kontrola frekvencije (81).

1.7.3 C- Komorbiditeti i kardiovaskularni rizik

Komponenta C holističkog ABC pristupa uključuje identifikaciju i liječenje komorbiditeta kao i redukciju kardiovaskularnog rizika. Najčešći komorbiditeti koji se mogu naći u pacijenata s FA su: pretilost, hipertenzija, bolest koronarnih arterija, zatajenje srca, dijabetes i opstruktivna apneja u spavanju. Ovi komorbiditeti imaju negativan učinak na preživljenje pacijenata s FA. Smanjenje tjelesne mase rezultira smanjenjem recidiva i simptoma FA. S obzirom na važnost hipertenzije kao precipitirajućeg čimbenika za fibrilaciju atriya, liječenje hipertenzije obavezno je u bolesnika s FA. Optimalna vrijednost krvnog tlaka je $\leq 130/80$ mmHg. Potrebna je optimalna terapija zatajenja srca i koronarne bolesti kao i kontrola glikemije u pacijenata s dijabetesom. Opstruktivna apneja u spavanju poznati je čimbenik rizika fibrilacije atriya. Pokazalo se da opstruktivna apneja u spavanju smanjuje stopu uspješnosti kardioverzije, kateterske ablacije i liječenja antiaritmicima. Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (CPAP) terapija je opstruktivne apneje u spavanju. Opservacijske studije pokazale su da adekvatno liječenje opstruktivne apneje u spavanju može poboljšati kontrolu ritma u bolesnika s FA (81,82).

1.8. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) opći je naziv za heterogene poremećaje koji utječu na strukturu i funkciju bubrega (83). KBB pogađa oko 10% svjetske populacije, te se procjenjuje se da od nje boluje više od 800 milijuna ljudi. Iako se mortalitet ljudi u terminalnom stadiju bubrežne bolesti smanjio, istraživanja pokazuju da je KBB postala jedan od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Globalna stopa smrtnosti svih dobnih skupina za koje se smatra da su posljedica KBB porasla je za 41,5% od 1990. do 2017. godine (84).

U razvijenim zemljama KBB povezuje se sa starošću, dijabetesom, hipertenzijom, pretilošću i kardiovaskularnim bolestima (85). Šećerna bolest je glavni uzrok ove bolesti. Više od 40% pacijenata koji boluju od šećerne bolesti razviju kroničnu bubrežnu bolest te su iz tog razloga godišnji pregledi u ovih pacijenata iznimno važni kako bi se bubrežno oštećenje moglo

dijagnosticirati na vrijeme i prevenirati njegova progresija (86). Jedan od najznačajnijih, ali promjenjivih faktora rizika za KBB u 21. stoljeću je pretilost. Hipertrofija glomerula i hiperfiltracija koji nastaju kao posljedica pretilosti dovode do ubrzanja bubrežnog oštećenja (87). Hipertenzija može biti posljedica bubrežnog oštećenja, međutim smatra se da igra veliku ulogu i u samom nastanku bubrežnog oštećenja. Naime, brojne su studije identificirale hipertenziju kao neovisni faktor rizika za nastanak KBB. Adekvatno liječenje hipertenzije ključno je za usporavanje progresije oštećenja (86).

Rani stadiji bubrežne bolesti često su asimptomatski i reverzibilni, a najčešće se otkriju se tijekom procjene komorbidnih poremećaja (88). Međutim, upravo zbog manjka simptoma u najranijim fazama oštećenja, dolazi do progresije bolesti te se bolest često dijagnosticira u kasnijoj fazi (89). Iako brzo progresivne bolesti mogu dovesti do zatajenja bubrega unutar nekoliko mjeseci, većina bubrežnih bolesti se razvija desetljećima (88). Pacijenti mogu imati simptome kao što su hematurija, pjenasti urin (znak albuminurije), nokturija. Ako je bubrežno oštećenje napredovalo, pacijenti mogu osjećati umor, slabost, mučninu, gubitak težine, svrbež i dispneju. U kliničkom pregledu kod sumnje na bubrežno oštećenje važno je ispitati prisutnost dodatnih simptoma koji mogu upućivati na urinarnu opstrukciju (otežano mokrenje, urgencija, inkontinencija). Također, važno je isključiti prethodno izlaganje potencijalnim nefrotoksinima, kao što su nesteroidni antireumatici (NSAID), antibiotici, kemoterapeutici (90).

KBB se definira prisutnošću oštećenja bubrega ili procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (eGFR) manjom od 60/mL/min/1,73 m², koja traje 3 mjeseca ili više, neovisno o uzroku (91). Oštećenje bubrega kod mnogih se bolesti bubrega može utvrditi prisutnošću albuminurije, definirane omjerom albumina i kreatinina >30mg/g u dva od tri uzeta uzorka urina (92). Klasifikacija kronične bubrežne bolesti najčešće se određuje prema KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) klasifikaciji iz 2012. godine. Prema njoj, KBB se klasificira u 6 kategorija na temelju brzine glomerularne filtracije (G1 do G5). Osim toga, svaki se stadij dodatno podkategorizira na osnovi razine albuminurije (A1, A2 i A3)(93)(Tablica 1).

Tablica 1. Prognoza KBB prema kategorijama eGFR i albuminurije, KDIGO 2012.

| Kategorije albuminurije | | | | |
|-------------------------|-------|------------------|------------------|------------------|
| GFR kategorije | | A1 | A2 | A3 |
| | | >30 mg/g | 30-300 mg/g | >300 mg/g |
| Stadij 1 | ≥90 | niski rizik | umjeren rizik | visok rizik |
| Stadij 2 | 60-89 | niski rizik | umjeren rizik | visok rizik |
| Stadij 3a | 45-59 | umjeren rizik | visok rizik | vrlo visok rizik |
| Stadij 3b | 30-44 | visok rizik | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik |
| Stadij 4 | 15-29 | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik |
| Stadij 5 | ≤15 | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik | vrlo visok rizik |

(Preuzeto i prilagođeno prema: Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney International*. 2014;85:49-61.)

Liječenje kronične bubrežne bolesti usporava progresiju, smanjuje komplikacije KBB, smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti i poboljšava kvalitetu života. Identifikacija uzroka bubrežnog oštećenja omogućuje primjenu specifične terapije usmjerene na etiologiju (94). Liječenje KBB temelji se na kliničkom stadiju određenom prema GFR-u i albuminuriji. Naime, stadij bubrežne bolesti važna je odrednica odabira terapije. Optimalno liječenje uključuje liječenje albuminurije (ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora), izbjegavanja potencijalnih nefrotoksina (npr. NSAID) te prilagodba doziranja lijekova (npr. antibiotici i hipoglikemici). Također, potrebno je praćenje komplikacija kronične bubrežne bolesti kao što su: hiperkalemija, hiperfosfatemija, sekundarni hiperparatireoidizam, metabolička acidoza, deficit vitamina D i anemija (90). Kontrola hipertenzije iznimno je važna kako bi se usporila progresija bubrežne bolesti. KDIGO smjernice predlažu optimalne vrijednosti tlaka <130/80 mmHg u pacijenata sa značajnom proteinurijom (>300 mg/dan). ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora imaju renoprotektivan i kardioprotektivan učinak te su iz tog razloga često metoda izbora. Diuretici se često koriste kao dio kombinirane medikamentozne terapije

bubrežne bolesti. Postoje još mnoge farmakološke opcije, među kojima se najčešće koriste beta blokatori i blokatori kalcijevih kanala (95). Dijabetička nefropatija pogađa 20-40% ljudi koji boluju od dijabetesa. Postizanje adekvatnih glikemijskih vrijednosti i rano liječenje hipertenzije ACEi ili blokatorom angiotenzinskih receptora (ARB) najvažniji su intervencije za usporavanje progresije bubrežnog oštećenja. Kontrola glikemije dodatno je otežana bubrežnim oštećenjem koje je kontraindikacija za primjenu većine lijekova za liječenje šećerne bolesti (96).

1.8.1. Hemodijaliza

Hemodijaliza se smatra osnovom bubrežne nadomjesne terapije. Zatajenje bubrega dostiže svoj zadnji stadij kad se brzina glomerularne filtracije (GFR) približi 5 ml/min. Međutim, čak i prije terminalne faze, uremija oštećuje funkciju gotovo svakog organa u tijelu. Pacijenti postaju anoreksični i gube tjelesnu masu, dolazi do poremećene proizvodnje renalnih hormona, a voda sol i fosfat zadržavaju u tijelu. Cilj je hemodijalize ispraviti te poremećaje. Hemodijaliza zahtijeva ekstrakorporalni filter (dijalizator) koji se sastoji od semipermeabilne membrane. Tekućina za dijalizu ima sastav elektrolita sličan kao izvanstanična tekućina. Krv ulazi u dijalizator kroz sterilnu cijev, a tekućina za dijalizu cirkulira u suprotnom smjeru (97). Tijekom hemodijalize dolazi do difuzije otopljenih tvari između krvi i otopine za dijalizu te na taj način dolazi do uklanjanja metaboličkih otpadnih proizvoda i obnavljanja tjelesnih pufera (98). Adekvatan vaskularni pristup osnova je uspješnog provođenja hemodijalize. Postoje tri vrste pristupa: arteriovenska (AV) fistula, arteriovenska prenosnica (graft) i intravenozni kateter. Arteriovenska fistula smatra se najboljom opcijom zbog najmanje stope povezanosti s morbiditetom i mortalitetom. AV fistula postiže se spajanjem arterije i vene, a podlaktica se smatra standardnim mjestom za postavljanje fistule. Infekcija putem vaskularnog pristupa najčešća je komplikacija, koja se uglavnom javlja u pacijenata s centralnim venskim kateterom kao metodom pristupa (99). Hipotenzija je česta neželjena pojava hemodijalize, a javlja se u 20-30% dijaliznih sesija. Uobičajeni uzroci hipotenzije uključuju prenisku ciljnu suhu težinu, nisku koncentraciju natrija u dijalizatu, prebrzo uklanjanje vode i pretjerana upotreba antihipertenziva. Mišićni grčevi također su česta pojava, nastaju zbog niskih koncentracija natrija i ioniziranog kalcija u dijalizatu. Glavobolja, mučnina i povraćanje javljaju se u 5-15% dijaliznih sesija (100).

1.8.2 Kronična bubrežna bolest i fibrilacija atrijsa

Brojnim studijama dokazan je dvosmjerni odnos fibrilacije atrijsa i kronične bubrežne bolesti. Rizik od KBB povećava se za 64% u pacijenata s FA dok pacijenti sa FA imaju 47% veći rizik za obolijevanje od kronične bubrežne bolesti. Iako je ovaj odnos potvrđen brojnim istraživanjima, patofiziologija odnosa nije sasvim jasna (101).

Postoji nekoliko mehanizama koji povezuju FA i KBB. Povišene razine upalnih faktora koje se javljaju u ranim stadijima bubrežnog oštećenja pogoduju razvoju i perzistenciji FA. Osim toga, aktivacija RAAS glavni je čimbenik u patogenezi i progresiji bubrežne bolesti, ali može pridonijeti i razvoju FA. Aktivacijom RAAS sustava dolazi do povećanja *preloada* te na taj način dolazi do oštećenja atrijsa i fibroze koja pogoduje nastanku aritmije. Nadalje, promjene u metabolizmu kalcija kod oštećenja bubrega predisponiraju nastanku ektopijske aktivnosti atrijsa, ali i nastanku valvularne bolesti srca koja predisponira nastanak FA (102). Osim toga, postoje mehanizmi specifični za bubrežno oštećenje koji mogu dovesti do strukturnih promjena srca i na taj pogodovati razvoju FA (103).

Ishemijski moždani udar najvažnija je komplikacija fibrilacije atrijsa. Međutim, rizik nije jednak u svih bolesnika. Kao rezultat toga, CHA₂DS₂-VASc algoritam za procjenu rizika olakšava donošenje odluka u vezi s primjenom antitrombotske terapije u bolesnika s FA. Iako KBB nije uključena u CHA₂DS₂-VASc *score*, rezultati nekoliko studija pokazuju da oštećenje bubrega predstavlja značajan rizik tromboembolijske komplikacije u bolesnika s FA (104).

Fibrilacija atrijsa i KBB karakterizirani su protrombotskim stanjem zbog učinaka na komponente Virchowljevog trijasa. Protrombotsko stanje FA dobro je poznato. Prisutnost kronične bubrežne bolesti izravno je odgovorna za povećanje prokoagulantnih markera. Pokazalo se da pogoršanje KBB u bolesnika s FA potiče stazu krvi u lijevom atrijsu. Nekoliko je studija pokazalo da KBB dovodi do oštećenja endotelne funkcije odgovorne za regulaciju stvaranja ugruška. Nadalje, aktivacija trombocita događa se čak i u ranom stadiju KBB i obrnuto je proporcionalna funkciji bubrega. S obzirom na njegove protrombotske učinke, nije iznenađujuće da KBB rezultira povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja uključujući i MU (102).

U pacijenata s KBB povećan je i rizik krvarenja. Česta upotreba antitrombotske terapije, visoka stopa intervencija te intrinzični defekt trombocita koji dovodi do disfunkcije istih, potencijalna su objašnjenja visokog rizika krvarenja u ovoj skupini bolesnika.

Prospektivna kohortna studija SMART (Second Manifestation of Arterial disease), u svom je istraživanju obuhvatila 10 347 pacijenata u dobi od 18 do 79 godina s visokim kardiovaskularnim rizikom. U ovoj velikoj studiji, 350 ispitanika razvilo je prvi incident krvarenja tijekom opservacijskog perioda u prosječnom trajanju od 7,2 godine. Najveći rizik krvarenja utvrđen je u skupini pacijenata koji imaju G3b-G5 stupanj bubrežnog oštećenja s albuminurijom. U tih je bolesnika dokazan 3,5 puta veći rizik krvarenja u odnosu na pacijente s urednom bubrežnom funkcijom. Rezultati ove studije ukazuju na važniju ulogu albuminurije nego smanjene bubrežne funkcije kao čimbenika rizika za krvarenje (105).

Prevenција tromboembolijskih incidenata u pacijenata s KBB i FA kompleksno je pitanje. Ključna je adekvatna antikoagulantna terapija i praćenje bubrežne funkcije. Uzevši u obzir povećani rizik za krvarenje i zabilježeno oštećenje bubrega u bolesnika koji uzimaju varfarin, oralni antikoagulansi mogli bi imati prednost nad antagonistima vitamina K. Ugradnja okludera aurikule lijevog atrija mogla bi biti korisna u pacijenata kojima je kontraindicirana dugogodišnja primjena antikoagulansa. Međutim, potrebno je provesti daljnje studije kako bi se utvrdila najbolja strategija za smanjenje tromboembolijskog rizika u pacijenata s kroničnim bubrežnim oštećenjem i fibrilacijom atrija (106).

2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja:

- Utvrditi prevalenciju fibrilacije/undulacija atriya te prikazati odabir antikoagulantne terapije u pacijenata na kroničnoj hemodijalizi.

Sporedni ciljevi istraživanja:

- Prikazati demografska obilježja pacijenata na kroničnoj hemodijalizi.
- Utvrditi rizik tromboembolijskog događaja i rizik krvarenja u pacijenata s fibrilacijom/undulacijom atriya na kroničnoj hemodijalizi.
- Utvrditi incidenciju tromboembolijskih događaja u pacijenata s fibrilacijom/undulacijom atriya na kroničnoj hemodijalizi.
- Utvrditi udio pacijenata liječenih antikoagulantnom terapijom u svrhu prevencije kardioembolijskih događaja.
- Odrediti prevalenciju komorbiditeta u pacijenata s fibrilacijom atriya na kroničnoj hemodijalizi.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Opis i ustrojstvo istraživanja

Ovaj je rad presječna studija provedena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila kao i u Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog bolničkog centra Split te u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (ispostava Trogir, Sinj, Makarska, Imotski). Provođenje ovog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split.

3.2. Ispitanici

Pretraživanjem medicinske dokumentacije prikupljaju se podaci o dobi, spolu te dugotrajnosti dijaliziranja svih pacijenata na kroničnoj hemodijalizi. Snimanjem 12-kanalnog EKG-a izdvajaju se pacijenti s fibrilacijom/undulacijom atrijske. Uvidom u dokumentaciju iz BIS-a i bolničke arhive prikupljaju se podaci o svakom pacijentu s fibrilacijom/undulacijom atrijske. Za svakog bolesnika određuje se: prisutnost komorbiditeta, uzimanje antikoagulantne terapije i tromboembolijski incidenti u povijesti bolesti. Pacijentima se procjenjuje tromboembolijski rizik pomoću CHA_2DS_2-VASc *scorea* (39). HAS-BLED algoritam korišten je za procjenu rizika krvarenja (68).

3.3. Statistička obrada podataka

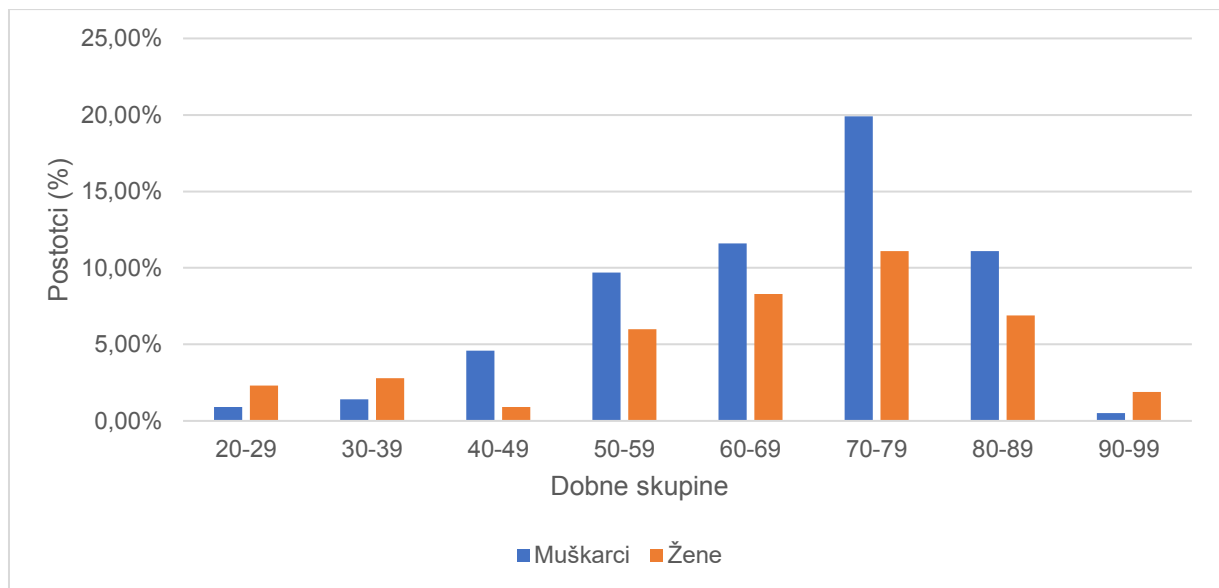
U statističkoj obradi podataka korišten je Microsoft Excel. Kategorijske varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotci. Kontinuirane varijable su zbog nepravilne raspodjele podataka prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). U obradi podataka korišteni su: χ^2 test, Mann-Whitney test, Fisherov egzaktni test i T-test. Statistička značajnost postavljena je na $P < 0,05$. Rezultati su prikazani opisno, tablično i grafički.

4.REZULTATI

4.1. Demografska obilježja svih hemodijaliziranih bolesnika

U Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu KBC-a Split te u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (ispostava Trogir, Sinj, Makarska, Imotski) ukupno se dijalizira 216 pacijenata. Vrijednost medijana životne dobi pacijenata iznosi 70 godina (IQR 57-78).

Udio muškaraca među dijaliziranim bolesnicima je 60,2%, a žena 39,8%. Prosječno vrijeme liječenja hemodijalizom u ovih bolesnika je 3 godine (IQR 1-6).



Slika 2. Dobno-spolna raspodjela pacijenata.

Snimanjem elektrokardiografskog zapisa fibrilacija/undulacija atriya utvrđena je u 38 pacijenata (17,9%). Fibrilacija atriya potvrđena je u 30 pacijenata (13,9%) dok je undulacija atriya nađena u osam pacijenata (3,70%).

Utvrđena je značajna dobna razlika između pacijenata s fibrilacijom/undulacijom atriya te onih bez aritmije ($P < 0,001$). Prosječna dob pacijenata s FA/UA je 77 godina (IQR 74-81) dok je prosječna dob pacijenata bez aritmije 66 godina (IQR 56-74). Statistički značajne razlike prema spolu ($P=0,604$) i vremenu dijaliziranja ($P=0,330$) među promatranim skupinama bolesnika nije bilo (Tablica 2.).

Tablica 2. Usporedba varijabli između skupina pacijenata.

| | | Fibrilacija/undulacija atrijska | | P |
|-----------------------|---|--|-----------------|--------------------|
| | | Ne | Da | |
| | | n=178 | n=38 | |
| Dob | | 66 (56-74) | 77 (74-81) | |
| <0,001* | | | | |
| | M | 105 (59%) | 25 (65,8%) | |
| Spol | | | | 0,604 [†] |
| | Ž | 73 (41%) | 13 (34,2%) | |
| Vrijeme dijaliziranja | | 3 (1-6) | 3,25 (1,75-6,5) | 0,330* |

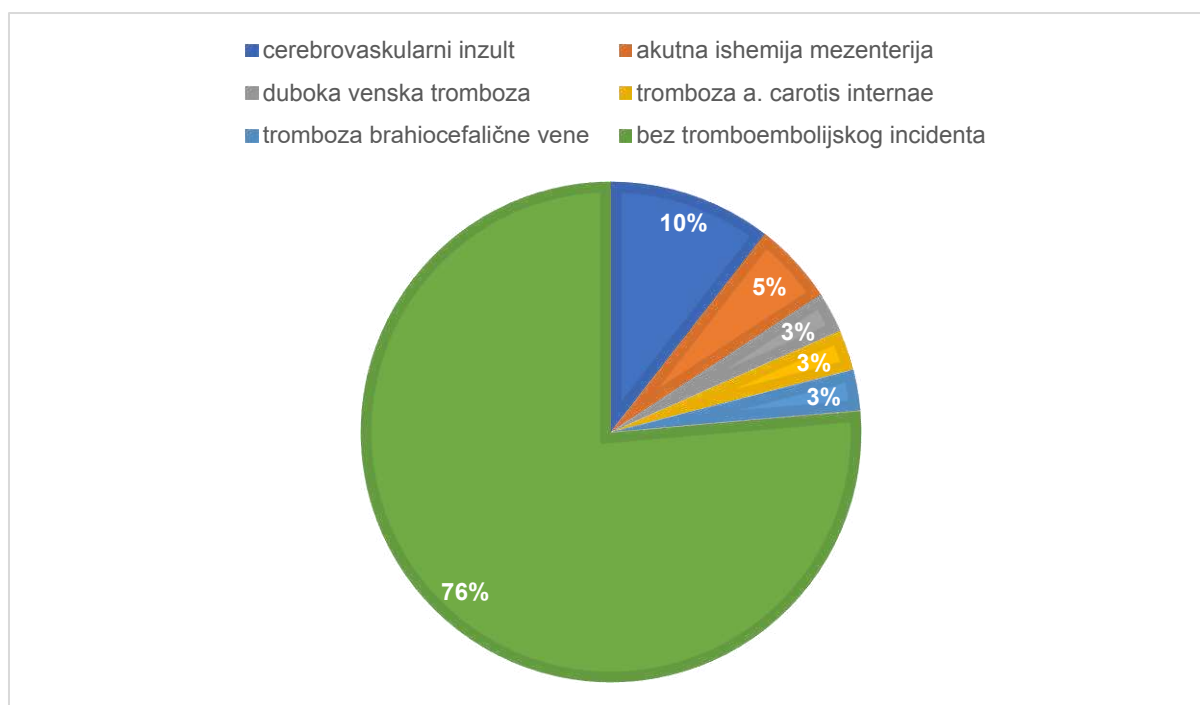
Podaci o dobi i vremenu dijaliziranja prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom, dok su podaci o spolu prikazani apsolutnim brojem i postotkom.

*Mann-Whitney

[†] χ^2 test

4.2. Karakteristike pacijenata s fibrilacijom/undulacijom atrijske

U pacijenata s FA/UA na kroničnoj hemodijalizi promatrali smo prevalenciju tromboembolijskih događaja. Prema medicinskoj dokumentaciji devet pacijenata (23,7%) je doživjelo tromboembolijski incident. Od toga ih je četvero (10,5%) preboljelo cerebrovaskularni inzult. Dva su pacijenta (5,3%) imala akutnu ishemijsku mezenteriju prema povijesti bolesti. Trombozu brahiocefalične vene, duboku vensku trombozu i trombozu unutarnje karotidne arterije imao je po jedan pacijent (2,6%)(Slika 2.).



Slika 2. Udio tromboembolijskih incidenata u promatranoj populaciji.

Podatci su prikazani u postotcima (%).

Tromboembolijski rizik procijenili smo pomoću CHA_2DS_2-VASc scorea. Srednja vrijednost CHA_2DS_2-VASc scorea u promatranoj skupini pacijenata iznosila je 4 boda (IQR 3-5). Prema CHA_2DS_2-VASc scoreu svih 38 pacijenata imalo je umjeren do visok tromboembolijski rizik koji predstavlja indikaciju za uvođenje antikoagulantne terapije. Unatoč riziku, u osam pacijenata (21,1%) nije ordinirana tromboprofilaksa.

HAS-BLED sustav bodovanja koristili smo za procjenu rizika krvarenja u ispitanika te je medijan rizika iznosio 3 boda (IQR 3-3).

Uspoređivali smo vrijednosti CHA_2DS_2-VASc scorea i HAS-BLED sustava bodovanja ovisno o prisutnim tromboembolijskim incidentima u povijesti bolesti. Statistički značajna razlika primijećena je između promatranih skupina pacijenata ($P < 0,001$). Naime, vrijednost medijana CHA_2DS_2-VASc scorea u skupini pacijenata bez tromboembolijskih događaja iznosila je 3 boda (IQR 2-4) dok je vrijednost medijana CHA_2DS_2-VASc scorea u skupini pacijenata koji su preboljeli tromboembolijski događaj iznosio 6 bodova (IQR 5-6). Razlika u vrijednosti medijana HAS-BLED sustava bodovanja među promatranim skupinama pacijenata nije bila statistički značajna ($P = 0,13$).

Tablica 3. Medijan rizika tromboembolije (CHA₂DS₂-VASc *score*) i krvarenja (HAS-BLED) ovisno o preboljenim tromboembolijskim događajima.

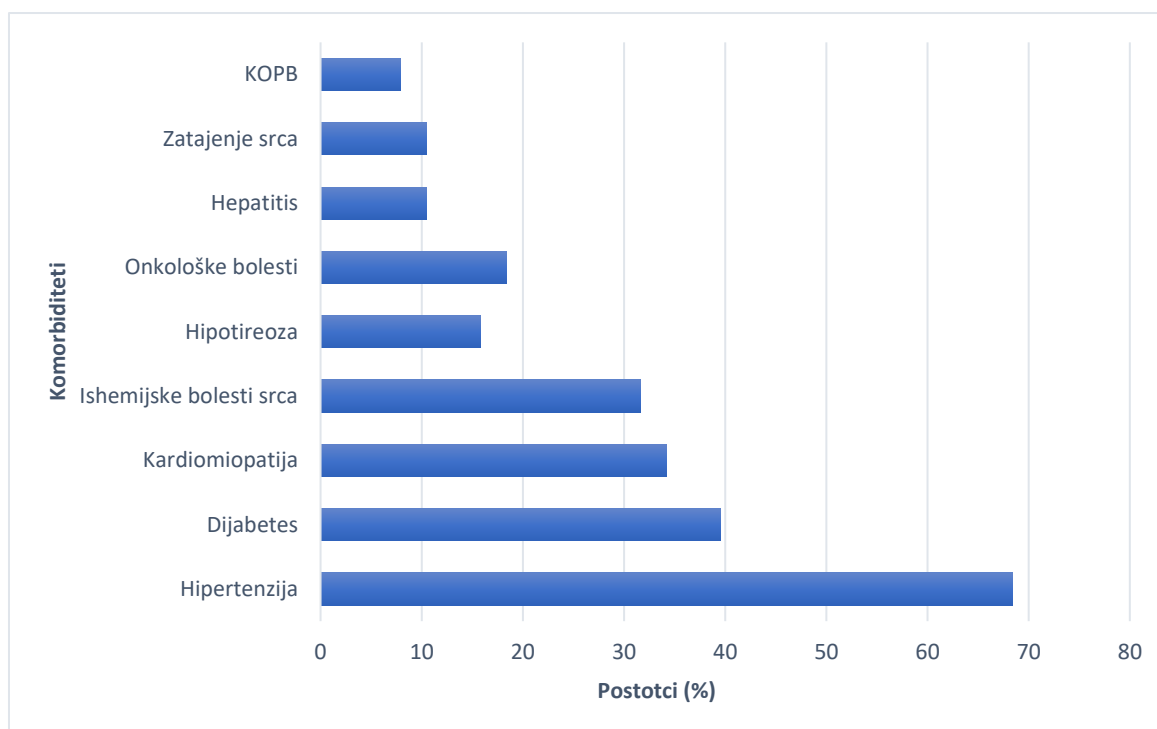
| | Tromboembolijski događaji | | <i>P</i> |
|--|---------------------------|-------------|--------------------|
| | Ne (n=29) | Da (n=9) | |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc score | 3(2-4) | 6(5-6) | <0,001* |
| HAS-BLED | 3(3-3) | 3(3-4) | 0,136 [†] |

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

*T-test

[†]Fisherov egzakti test

Od 38 pacijenata s FA/UA na kroničnoj hemodijalizi, pridružene komorbiditete imalo je 37 pacijenata (97,4%). Najveću prevalenciju u promatranoj skupini pacijenata imali su hipertenzija (68,4%), dijabetes (39,5%), kardiomiopatija (34,2%) te ishemijske bolesti srca (31,6%).

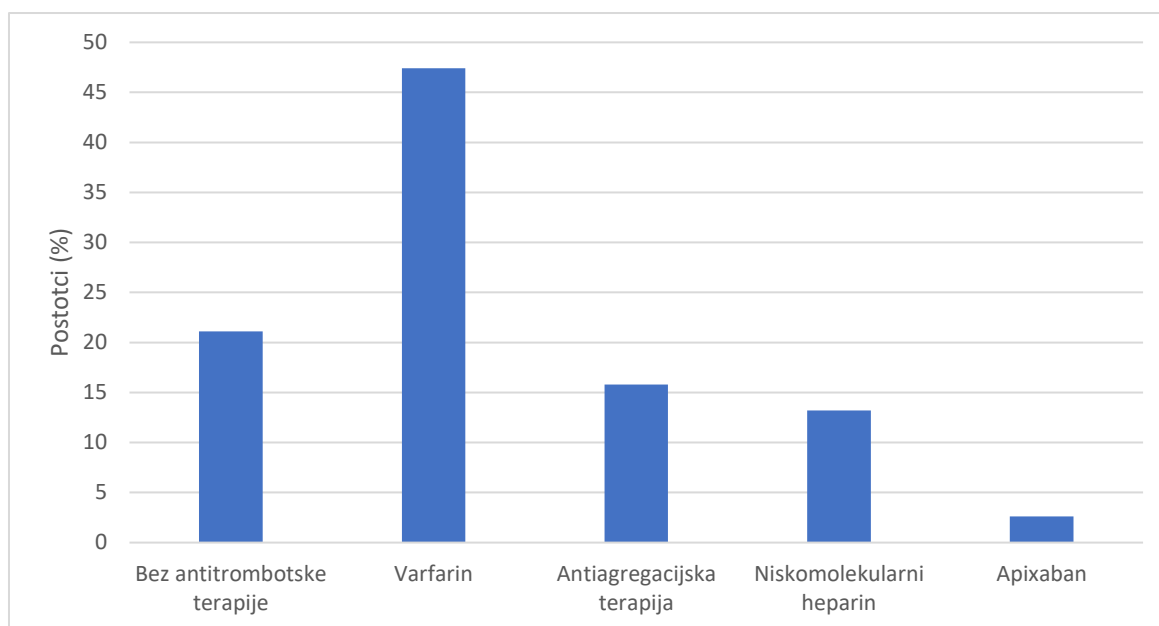


Slika 3. Zastupljenost komorbiditeta u promatranoj populaciji.

Analizirali smo i terapijski status u promatranoj skupini pacijenata. Od ukupnog broja ispitanika, tromboprofilaksa se provodi u 30 pacijenata (78,9%).

U 24 pacijenta (63,2%) tromboprofilaksa se provodi primjenom antikoagulantne terapije. Antagoniste vitamina K (varfarin) primjenjuje 18 pacijenata (47,4%). Niskomolekularni heparin koristi pet bolesnika (13,2%). Primjena apixabana utvrđena je u samo jednog pacijenta (2,60%).

Tromboprofilaksa antiagregacijskom terapijom provodi se u šest pacijenata (15,8%) (Slika 4).



Slika 4. Odabir antitrombotske terapije u pacijenata s FA/UA na kroničnoj hemodijalizi.

Utvrđili smo statistički značajnu razliku CHA_2DS_2-VASc scorea između žena i muškaraca ($P=0,01$). Vrijednost medijana CHA_2DS_2-VASc scorea kod žena iznosila je 5 bodova (IQR 4-6) dok je kod muškaraca vrijednost medijana bila 3 boda (IQR 2-5). Postojala je statistički značajna razlika rezultata HAS-BLED sustava bodovanja u odnosu na spol pacijenata ($P=0,01$). Medijan HAS-BLED sustava bodovanja u žena iznosi 3 boda (IQR 3-4) dok je kod muškaraca medijan 3 boda (IQR 3-3). Statistički značajna razlika CHA_2DS_2-VASc scorea utvrđena je u pacijenata s tromboembolijskim incidentom u povijesti bolesti ($P<0,001$) kao i u pacijenata s dijabetesom ($P=0,01$) i hepatitisom ($P=0,03$) u odnosu na pacijente bez opisanih komorbiditeta. Statistički značajna razlika u HAS-BLED sustavu bodovanja utvrđena je u pacijenata s hipertenzijom u odnosu na pacijente bez hipertenzije ($P=0,03$). Nije bilo statistički značajne razlike CHA_2DS_2-VASc scorea među pacijenatima s hipertenzijom ($P=0,42$), ishemijskim bolestima srca ($P=1,00$), hipotireozom ($P=0,12$) i srčanim zatajenjem ($P=0,36$) u odnosu na pacijente bez navedenih komorbiditeta. Također nije bilo statistički značajne razlike u HAS-BLED sustavu bodovanja u pacijenata s dijabetesom ($P=0,74$), ishemijskim bolestima srca ($P=0,41$), hepatitisom ($P=0,34$), zatajenjem srca ($P=0,43$) i tromboembolijskim incidentom u povijesti bolesti ($P=0,14$) (Tablica 3.).

Tablica 3. Usporedba CHA₂DS₂-VASc *scorea* i HAS-BLED algoritma prema spolu i prisutnosti različitih komorbiditeta.

| | | CHA ₂ DS ₂ -VASc <i>score</i> | | HAS-BLED | |
|--------------------------|----|---|------------|---------------|------------|
| | | Medijan (IQR) | <i>P</i> * | Medijan (IQR) | <i>P</i> † |
| Spol | | | | | |
| | M | 3 (2 - 5) | 0,01 | 3 (3 - 3) | 0,01 |
| | Ž | 5 (4 - 6) | | 3 (3 - 4) | |
| Tromboembolijski događaj | | | | | |
| | Ne | 3 (2 - 4) | <0.001 | 3 (3 - 3) | 0,14 |
| | Da | 6 (5 - 6) | | 3 (3 - 4) | |
| Hipertenzija | | | | | |
| | Ne | 3.5 (2 - 5) | 0,42 | 3 (2 - 3) | 0,03 |
| | Da | 4 (3 - 6) | | 3 (3 - 3) | |
| Dijabetes | | | | | |
| | Ne | 3 (2 - 5) | 0,01 | 3 (3 - 3) | 0,74 |
| | Da | 5 (4 - 6) | | 3 (3 - 3) | |
| Ishemijske bolesti srca | | | | | |
| | Ne | 4 (3 - 5) | 1,00 | 3 (3 - 3) | 0,41 |
| | Da | 3.5 (2.5 - 5.5) | | 3 (3 - 3.5) | |
| Hepatitis | | | | | |
| | Ne | 4 (3 - 5) | 0,03 | 3 (3 - 3) | 0,34 |
| | Da | 2.5 (1.5 - 3) | | 3 (3 - 3.5) | |
| Zatajenje srca | | | | | |
| | Ne | 4 (3 - 5) | 0,36 | 3 (3 - 3) | 0,43 |
| | Da | 3.5 (2.5 - 4) | | 3 (2.5 - 3) | |

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

*t-test

†Mann-Whitney test

5. RASPRAVA

Fibrilacija atriya je najčešća srčana aritmija koja postaje globalni epidemiološki problem. Prevalencija FA u stalnom je porastu, trenutno zahvaća 0,51% svjetske populacije (3). Fibrilacija atriya je često praćena prisutnošću kronične bubrežne bolesti. Opservacijskim je studijama dokazan dvosmjerni odnos fibrilacije atriya i kronične bubrežne bolesti, odnosno FA pogoduje nastanku KBB i obrnuto (4,101).

Cilj našeg istraživanja bio je prikazati demografske i kliničke karakteristike dijaliziranih bolesnika, utvrditi prevalenciju fibrilacije/undulacije atriya u pacijenata na kroničnoj hemodijalizi, procijeniti rizik i incidenciju tromboembolijskog događaja kao i rizik krvarenja, prikazati odabir antikoagulantne terapije i utvrditi prevalenciju komorbiditeta u promatranoj populaciji.

Prosječna životna dob pacijenata u našem istraživanju bila je 70 godina. Dobnom je raspodjelom utvrđeno da se najviše pacijenata nalazi u dobnoj skupini od 70 do 79 godina (31%). Udio muškaraca među dijaliziranim bolesnicima iznosio je 60,2%, a žena 39,5%. Hecking i suradnici u svojem su istraživanju dobili sličnu spolnu raspodjelu, udio muškaraca bio je 59%, a žena 41% (107). Rezultati našeg istraživanja razlikuju se u odnosu na istraživanje koje su proveli Shah i suradnici gdje je u promatranoj skupini dijaliziranih bolesnika udio muškaraca bio 56,3%, a žena 43,7% (108).

Prevalencija fibrilacije/undulacije atriya u naših pacijenata iznosila je 17,6%. Fibrilacija atriya nađena je u 30 pacijenata (13,9%) dok je undulacija atriya zabilježena u osam pacijenata (3,70%). U naših bolesnika fibrilacija atriya ima nižu prevalenciju u odnosu na bolesnike koje su Genovesi i suradnici opisali u svojoj studiji. U njihovoj je studiji prevalencija fibrilacije atriya iznosila 27% (109).

U našem su istraživanju pacijenti s fibrilacijom/undulacijom atriya u prosjeku stariji (77 godina) od skupine pacijenata bez aritmije (66 godina). Stariju populaciju pacijenata s fibrilacijom atriya prikazali su Genovesi i suradnici u svojem istraživanju gdje je prosječna životna dob pacijenata s fibrilacijom atriya iznosila 71,8 godina, a životna dob pacijenata bez fibrilacije atriya 64,7 godina (109). Sličnu su dobnu razliku prikazali Mitsuma i sur., u njihovoj promatranoj populaciji prosječna životna dob pacijenata s FA iznosila je 71,2 godine, dok je prosječna životna dob pacijenata bez FA bila 63,8 godina (110). Najvažniji nepromjenjivi čimbenik rizika za FA je dob. Neki od čimbenika rizika se razvijaju desetljećima, što objašnjava zašto je skupina pacijenata s FA u prosjeku starija u odnosu na one bez aritmije (2).

Fibrilacija atriya i kronična bubrežna bolest dijagnoze su koje prate mnogi komorbiditeti (4,85). U naših je pacijenata prevalencija komorbiditeta bila iznimno visoka (97,5%). Najzastupljeniji komorbiditet bila je hipertenzija (68,4%). Visoka prevalencija hipertenzije u promatranj populaciji bila je očekivana, s obzirom na to da hipertenzija može biti posljedica bubrežnog oštećenja, ali može imati ulogu i u samom nastanku bubrežnog oštećenja (86). Prevalencija hipertenzije u naših je pacijenata bila niža nego u istraživanju Tedla i sur, kao i istraživanju koje su proveli Yoon i suradnici. U njihovoj je studiji prevalencija hipertenzije u dijaliziranih bolesnika iznosila 86%, odnosno 82,2% (111,118). Najčešći uzrok KBB je šećerna bolest. Više od 40% pacijenata koji boluju od šećerne bolesti razvijaju kroničnu bubrežnu bolest (86). Slično tim rezultatima u naših je pacijenata prevalencija dijabetesa iznosila 39,5%. Uz navedene komorbiditete u promatranj populaciji značajnu su prevalenciju imali: kardiomiopatija (34,2%), ishemijske bolesti srca (31,6%) i hipotireoza (15,8%).

Fibrilacija atriya i kronična bubrežna bolest karakterizirani su protrombotskim stanjem zbog učinaka na komponente Virchowljevog trijasa. Protrombotski učinak fibrilacije atriya dobro je poznat (102). Rizik za tromboembolijski događaj smo procijenjivali CHA_2DS_2-VASc scoreom. Vrijednost medijana CHA_2DS_2-VASc scorea iznosila je četiri boda, što je jednako kao u istraživanju koje su proveli Beyer-Westendorf i suradnici (112). Iako KBB nije uključena u CHA_2DS_2-VASc score, rezultati nekoliko studija pokazuju da oštećenje bubrega predstavlja značajan rizik tromboembolijske komplikacije u bolesnika s FA (104). Istodobna prisutnost fibrilacije atriya i kronične bubrežne bolesti rezultira povećanim rizikom tromboembolijskog događaja i smrtnosti, s povećanjem relativnog rizika smrti za 66% (113). Temeljni mehanizmi koji povezuju FA, rizik moždanog udara i bubrežnu funkciju nisu u potpunosti shvaćeni (104). Postoji nekoliko pretpostavljenih mehanizama kojima se objašnjava povećani tromboembolijski rizik u ovoj skupini pacijenata. KBB dovodi do nastanka hemodinamskih promjena koje dovode do staze krvi u aurikuli lijevog atriya i posljedičnog nastanka tromba. Osim toga, oštećenje vaskularnog endotela javlja se u ranim stadijima bubrežne bolesti, odnosno razvija se zajedno s progresijom bolesti te značajno pridonosi kardiovaskularnim komplikacijama u ovih bolesnika. Trenutni dokazi upućuju na to da je KBB povezana s većom sklonošću trombogenezi, ali tromb koji nastaje u KBB strukturno je i funkcionalno drugačiji od tromba koji nastaje u pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom (114). Progresija KBB pogoduje slabljenju interakcije trombocita i stijenke krvne žile kao i nakupljanju uremijskih toksina u tijelu bolesnika koji uzrokuju disfunkciju trombocita; to objašnjava zašto su bolesnici

s kroničnom bubrežnom bolesti izloženi većem riziku tromboembolijskog incidenta, ali paradoksalno, također su izloženi većem riziku krvarenja (115).

Prevalencija tromboembolijskih događaja u naših je pacijenata iznosila 23,7%, nešto više nego u istraživanju Reinecke i suradnika, gdje je prevalencija tromboembolijskih događaja iznosila 20,3%. U našem istraživanju ih je četvero (10,5%) preboljelo cerebrovaskularni inzult dok je u istraživanju koje su proveli Reinecke i sur. CVI preboljelo 11,7% bolesnika (116).

Iako je za očekivati povišen tromboembolijski rizik, medijan CHA₂DS₂-VASc scorea u skupini pacijenata s preboljenim tromboembolijskim događajem iznosio je šest bodova što je značajno više u odnosu na skupinu pacijenata bez tromboembolijskih incidenata u kojih je medijan CHA₂DS₂-VASc scorea iznosio tri boda. Vrijednosti medijana CHA₂DS₂-VASc scorea u našem istraživanju razlikuju se u odnosu na istraživanje koje su proveli Bel-Ange i suradnici. U njihovih je pacijenata medijan CHA₂DS₂-VASc scorea u skupini s tromboembolijskim incidentom u povijesti bolesti iznosio je 5,7 bodova, dok je medijan u skupini pacijenata bez preboljenog tromboembolijskog incidenta iznosio 4,9 bodova (117).

Prema CHA₂DS₂-VASc scoreu svih 38 pacijenata imalo je umjeren do visok tromboembolijski rizik koji predstavlja indikaciju za uvođenje antikoagulantne terapije. Unatoč riziku, u osam pacijenata (21,1%) nije ordinirana tromboprolifaksa, dok je pojedinim pacijentima je ordinirana antiagregacijska terapija..

Prema smjernicama za liječenje fibrilacije atrijske, novi oralni antikoagulansi (NOAK) smatraju se preferiranim izborom antikoagulanasa za prevenciju moždanog udara u pacijenata s fibrilacijom atrijske. Međutim prema EHRA smjernicama primjena NOAK-a nije preporučena u bolesnika s fibrilacijom atrijske koji boluju od kronične bubrežne bolesti s klirensom kreatinina <15 mL/min te u pacijenata na hemodijalizi. Stoga se u Europi takvi pacijenti uglavnom liječe antagonistima vitamina K (varfarin) (64). Osim što se eliminira jetrenim metabolizmom s gotovo zanemarivim bubrežnim klirensom, većinom je vezan za proteine plazme i ne filtrira se iz cirkulacije za vrijeme hemodijalize. Kao takav, varfarin bi mogao biti optimalan lijek za bolesnike s oštećenjem bubrega iako njegovu primjenu otežava uski terapijski raspon, nepredvidivi odgovor na dozu i interakcija s hranom i lijekovima (119). No ono što se još više naglašava je da primjena varfarina u terminalnom stadiju bubrežnog zatajenja može dovesti do kalcifikacije. To je relativno rijetkog stanja gdje kalcifikacija i okluzija arterija i arteriola dovodi do ishemije tkiva i nekroze, a primarno zahvaća kožu (64).

U našem istraživanju od ukupnog broja pacijenata s fibrilacijom atrijske, tromboprotekta se provodila u njih 78,9% te je varfarin bio najčešće ordinirani oblik antikoagulantne terapije. U našoj skupini pacijenata varfarin je koristilo 47,4% što je značajno više od postotka pacijenata (29,3%) koji su koristili varfarin u studiji Yoona i suradnika iz 2017. godine (118). U njihovoj je studiji primijećeno da upotreba varfarina u bolesnika s KBB i FA nije povezana s nižim stopama tromboembolijskih komplikacija. Umjesto toga, učestalost hemoragičnog MU bila je značajno veća, uglavnom u visokorizičnim skupinama, kao što su starije osobe, muškarci i pacijenti s višim vrijednostima HAS-BLED algoritma.

S druge strane u našem istraživanju niskomolekularni heparin je primalo 13,2% pacijenata, što je manje nego u istraživanju koje su proveli Königsbrügge i suradnici gdje je niskomolekularni heparin primalo 19,9% pacijenata. U njihovom istraživanju tromboprotekta nije primjenjivana u 15,6% pacijenata, što je značajno manji udio u odnosu na naše istraživanje (21,1%) (120).

U našoj populaciji pacijenata primjena NOAK (apixabana) zabilježena je u samo jednog pacijenta (2,60%). Iako danas imamo različite stavove, bolesnici s terminalnim bubrežnim zatajenjem bili su isključeni iz pivotalnih kliničkih ispitivanja NOAK-a. Samim time postoje ograničeni podaci o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti u bolesnika s KBB-om. Za razliku od SAD njihova primjena u Europi nije dozvoljena. No sve više podataka ide u prilog njihove prednosti i u liječenju pacijenata s uznapredovalom KBB-om zbog njihovog protuupalnog djelovanja, vaskularne zaštite i veće učinkovitosti i sigurnosti u usporedbi s varfarinom (121). Siontis i suradnici proveli su retrospektivnu kohortnu studiju u kojoj je u više od 25 000 bolesnika s fibrilacijom atrijske na dijalizi uspoređivan apixabana s varfarinom. Studija je pokazala da je apixaban povezan sa sličnim rizikom moždanog udara, ali manjim rizikom krvarenja u usporedbi s varfarinom (122).

Uzevši u obzir da mali broj pacijenata u studijama koje procjenjuju sigurnost i djelotvornost NOAKA-a u terminalnom stadiju bubrežne bolesti ograničava rezultate, potrebno je provesti nova istraživanja kako bi se razjasnilo jesu li novi oralni antikoagulansi jednako učinkoviti i sigurni u bolesnika s terminalnom bubrežnom bolesti kao u populaciji s normalnom funkcijom bubrega (121). Trenutno se provode studije SACK i CARD-AXA čiji je cilj utvrditi učinkovitost i sigurnost primjene NOAK-a u pacijenata na hemodijalizi.

Naše istraživanje imalo je nekoliko ograničenja. Proveli smo presječno istraživanje na malom uzorku pacijenata koji nije dostatan za veće usporedbe. U naše su istraživanje uključeni

samo pacijenti na kroničnoj hemodijalizi. Pacijenti na peritonealnoj hemodijalizi mogu imati drugačije rezultate, stoga je potrebno provesti dodatna istraživanja ovisno o modalitetu dijalize. U ovoj populaciji pacijenata bilo je zahtjevno utvrditi točan broj hemodijaliziranih pacijenata kao i vrijeme provođenja hemodijalize. U našoj promatranoj populaciji česti su slučajevi uključivanja novih pacijenata na program hemodijalize zbog prestanka provođenja peritonealne dijalize kao i odbacivanja transplantata i potrebe za ponovnom hemodijalizom. Za utvrđivanje prevalencije fibrilacije atriya koristili smo nedovoljno osjetljiv način utvrđivanja fibrilacije atriya (medicinska dokumentacija i EKG zapis). Dodatno, zbog nepotpune medicinske dokumentacije pacijenata nismo uspjeli prikupiti sve željene podatke.

6. ZAKLJUČCI

1. Medijan životne dobi pacijenata na kroničnoj hemodijalizi bio je 70 godina, a prosječno vrijeme dijaliziranja iznosilo je 3 godine.
2. U pacijenata na kroničnoj hemodijalizi bio je veći udio muškaraca (60,2%) u odnosu na žene (39,8%).
3. Fibrilacija/undulacija atriya bila je prisutna u 17,6% bolesnika.
4. Životna dob pacijenata s fibrilacijom/undulacijom atriya (77 godina) bila je viša nego u pacijenata bez aritmije (66 godina).
5. Prevalencija tromboembolijskih događaja u promatranoj skupini pacijenata s fibrilacijom/undulacijom atriya iznosila je 23,7%.
6. Od ukupnog broja pacijenata s fibrilacijom/undulacijom atriya, pridruženi komorbiditet imalo je 97,3% pacijenata.
7. U promatranoj populaciji najzastupljeniji komorbiditet bila je hipertenzija (68,4%).
8. Trombopofilaksa je bila provedena u 78,9% pacijenata s FA/UA, a varfarin je bio najčešće ordiniran lijek (47,4%)
9. Srednja vrijednost CHA₂DS₂-VASc scorea iznosila je četiri boda, a srednja vrijednost HAS-BLED algoritma iznosila je 3 boda.
10. Vrijednost medijana CHA₂DS₂-VASc scorea bila je značajno viša u skupini pacijenata s tromboembolijskim incidentom, dijabetesom i hepatitisom u odnosu na skupinu pacijenata bez pridruženih komorbiditeta.
11. Srednja vrijednost HAS-BLED algoritma bila je značajno viša u žena i u pacijenata s hipertenzijom u odnosu na muškarce i skupinu pacijenata bez hipertenzije.

7. LITERATURA

1. Wyndham CRC. Atrial Fibrillation: The Most Common Arrhythmia. *Tex Heart Inst J.* 2000;27:257-67.
2. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127:4-20.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021;16:217-21.
4. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213-20.
5. Heckbert SR, Austin TR, Jensen PN, Chen LY, Post WS, Floyd JS i sur. Differences by Race/Ethnicity in the Prevalence of Clinically Detected and Monitor-Detected Atrial Fibrillation: MESA. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13:e007698.
6. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15:136-44.
7. Nayak S, Natarajan B, Pai RG. Etiology, Pathology, and Classification of Atrial Fibrillation. *Int J Angiol.* 2020;29:65-71.
8. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res.* 2018;122:352-68.
9. Vyas V, Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8:28-36.
10. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U i sur. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
11. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157:243-52.
12. Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/>
13. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2008;5:782-96
14. Dobrev D. Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation. *Herz.* 2006;31:108-12.

15. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF i sur. Symptoms and Functional Status of Patients With Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Research Opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933-43.
16. 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.
17. Rho RW, Page RL. Asymptomatic Atrial Fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2005;48:79-87
18. Couceiro R, Carvalho P, Henriques J, Antunes M, Harris M, Habetha J. Detection of Atrial Fibrillation using model-based ECG analysis. U: 2008 19th International Conference on Pattern Recognition [Internet]. Tampa, FL, USA: IEEE; 2008 [citirano 23. lipanj 2023.]. str. 1–5. Dostupno na: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4761755/>
19. Chua SK, Chen LC, Lien LM, Lo HM, Liao ZY, Chao SP i sur. Comparison of Arrhythmia Detection by 24-Hour Holter and 14-Day Continuous Electrocardiography Patch Monitoring. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36:251-9.
20. Troughton RW. The role of echocardiography in atrial fibrillation and cardioversion. *Heart*. 2003;89:1447-54.
21. Kim TS, Youn HJ. Role of Echocardiography in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2011;19:51-61.
22. Rajiah PS, François CJ, Leiner T. Cardiac MRI: State of the Art. *Radiology*. 2023;307:e223008.
23. Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber JHC, van der Geest RJ. Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:27-40.
24. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J*. 2017;69:545-50.
25. Electrolyte's imbalance role in atrial fibrillation: Pharmacological management | *International Journal of Arrhythmia* | Full Text [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://arrhythmia.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42444-022-00065-z>
26. Dillon P, Ghanbari H. Diagnostic Evaluation and Follow-Up of Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiol Clin*. 2014;12:179-91.
27. Vélchez JA, Roldán V, Hernández-Romero D, Valdés M, Lip GYH, Marín F. Biomarkers in atrial fibrillation: an overview. *Int J Clin Pract*. 2014;68:434-43.

28. Nolte K, Laufs U, Zeynalova S, Löffler M, Dagres N, Husser D i sur. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail.* 2022;9:100-109.
29. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J.* 2013;34:1475-80.
30. Danese E, Montagnana M, Cervellin G, Lippi G. Hypercoagulability, D-dimer and atrial fibrillation: an overview of biological and clinical evidence. *Ann Med.* 2014;46:364-71.
31. Odutayo 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;i4482.
32. Alshehri AM. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. *J Family Community Med.* 2019;26:92-7.
33. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke.* 2016.;47:895-900.
34. Hammwöhner M, Bukowska A, Mahardika W, Goette A. Clinical importance of atrial cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2019;287:174-80.
35. Li M, Ning Y, Tse G, Saguner AM, Wei M, Day JD i sur. Atrial cardiomyopathy: from cell to bedside. *ESC Heart Fail.* 2022;9:3768-84.
36. Alshehri AM. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. *J Family Community Med.* 2019;26:92-7.
37. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG. Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke: Predicting Response to Thrombolysis and Clinical Outcomes. *Stroke.* 2013;44:99-104.
38. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet.* 2016;388:806-17.
39. CHADS2 Score - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/chads2-score>
40. Jia X, Levine GN, Birnbaum Y. The CHA 2 DS 2 -VASc score: Not as simple as it seems. *Int J Cardiol.* 2018;257:92-6.
41. Masjuan J, Salido L, DeFelipe A, Hernández-Antolín R, Fernández-Golfín C, Cruz-Culebras A i sur. Oral anticoagulation and left atrial appendage closure: a new strategy for recurrent cardioembolic stroke. *Eur J Neurol.* 2019;26:816-20.

42. Osmančik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P i sur. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1-14.
43. Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP, Lei Van Der J, Stricker BHCh, Sturkenboom MCJM. The incidence of sudden cardiac death in the general population. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:98-102.
44. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
45. Waldmann V, Jouven X, Narayanan K, Piot O, Chugh SS, Albert CM i sur. Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights. *Circ Res*. 2020;127:301-9.
46. Bansal N, Fan D, Hsu C yuan, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident Atrial Fibrillation and Risk of End-Stage Renal Disease in Adults With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2013;127:569-74.
47. O'Neal WT, Qureshi W, Zhang ZM, Soliman EZ. Bidirectional association between atrial fibrillation and congestive heart failure in the elderly. *J Cardiovasc Med*. 2016;17:181-6.
48. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019;7:447-56.
49. Perez-Silva A, Merino Jose Luis. Tachycardia-induced cardiomyopathy [Internet]. Sv. 7. [citirano 23. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-7/Tachycardia-induced-cardiomyopathy>
50. Katritsis DG. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *JACC Case Rep*. 2021;3:484-5.
51. Kim DY, Kim SH, Ryu KH. Tachycardia induced Cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2019;49:808-17.
52. Umerah C o, Momodu II. Anticoagulation. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560651/>
53. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022;11:3214.
54. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ. Anticoagulation in Atrial Fibrillation – Current Concepts. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015;4:100-7.

55. Chen LY, Norby FL, Chamberlain AM, MacLehose RF, Bengtson LGS, Lutsey PL i sur. CHA₂DS₂-VASc Score and Stroke Prediction in Atrial Fibrillation in Whites, Blacks, and Hispanics. *Stroke*. 2019;50:28-33.
56. Choi SY, Kim MH, Kim HB, Kang SY, Lee KM, Hyun KY i sur. Validation of the CHA₂DS₂-VA Score (Excluding Female Sex) in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med*. 2022;11:1823.
57. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation | *Circulation* [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.111.060061>
58. 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.
59. Lip GYH. The safety of NOACs in atrial fibrillation patient subgroups: A narrative review. *Int J Clin Pract*. 2019;73:e13285.
60. Jimenez-Ruiz A, Gutierrez-Castillo A, Ruiz-Sandoval JL. Fatal Intracranial Hemorrhage Associated with Oral Warfarin Use. *Cureus*. 10:e3571.
61. Sjögren V, Byström B, Renlund H, Svensson PJ, Oldgren J, Norrving B i sur. Non-vitamin K oral anticoagulants are non-inferior for stroke prevention but cause fewer major bleedings than well-managed warfarin: A retrospective register study. *PLOS ONE*. 2017;12:e0181000.
62. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med*. 2016;11:289-93.
63. Aimo A, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves: Is the Door Still Open? *Circulation*. 2018;138:1356-65.
64. 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;23:1612-76.
65. Bonanad C, Formiga F, Anguita M, Petidier R, Gullón A. Oral Anticoagulant Use and Appropriateness in Elderly Patients with Atrial Fibrillation in Complex Clinical Conditions: ACONVENIENCE Study. *J Clin Med*. 2022;11:7423.
66. Beyth RJ, Landefeld CS. Anticoagulants in Older Patients: A Safety Perspective. *Drugs & Aging*. 1995;6:45-54.
67. Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24:A1-10.

68. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38:555-61.
69. Predicting risk with oral anticoagulants [Internet]. NPS MedicineWise. 2017 [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.nps.org.au/news/predicting-risk-with-oral-anticoagulants>
70. Han S, Jia R, Cen Z, Guo R, Zhao S, Bai Y, Xie M, Cui K. Early rhythm control vs. rate control in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:978637.
71. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns HJGM, Hohnloser SH, Ma CS i sur. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1932-48.
72. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *The Lancet.* 2007;370(9587):604–18.
73. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB i sur. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *EP Europace.* 2020;22:1149-61.
74. Wolfes J, Ellermann C, Frommeyer G, Eckardt L. Evidence-based treatment of atrial fibrillation around the globe: comparison of the latest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS guidelines on the management of atrial fibrillation. *RCM.* 2022;23:56.
75. Li J, Zhang M, Gao M, Liu D, Li Z, Du J i sur. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr.* 2020;31:153-8.
76. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *The Lancet.* 2016;388:829-40.
77. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e007414.
78. Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, Hou Y. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr.* 2020;31:153-8.
79. Reddy VY, Koruth J, Jais P, Petru J, Timko F, Skalsky I i sur. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:987-95.
80. Alobaida M, Alrumayh A. Rate control strategies for atrial fibrillation. *Ann Med.* 2021;53:682-92.
81. 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). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
82. Patients with atrial fibrillation have an average of five additional medical conditions [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/patients-with-atrial-fibrillation-have-an-average-of-five-additional-medical-con>, <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/patients-with-atrial-fibrillation-have-an-average-of-five-additional-medical-con>
83. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2012;379:165-80.
84. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12:7-11.
85. Erfanpoor S, Etemad K, Kazempour S, Hadaegh F, Hasani J, Azizi F i sur. Diabetes, Hypertension, and Incidence of Chronic Kidney Disease: Is There any Multiplicative or Additive Interaction? *Int J Endocrinol Metab*. 2020;19:e101061.
86. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 2015;43:450-3.
87. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:368-71.
88. Berns JS. Routine screening for CKD should be done in asymptomatic adults... selectively. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1988-92.
89. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S, Szubert R i sur. Early Detection of Chronic Kidney Disease: Results of the PolNef Study. *Am J Nephrol*. 2009;29:264-73.
90. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322:1294.
91. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
92. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-100.
93. CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
94. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:19-62.

95. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease | SpringerLink [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-019-1064-1>
96. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease | Clinical Diabetes and Endocrinology | Full Text [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-015-0001-9#Sec24>
97. Mallick N, Gokal R. Haemodialysis. *The Lancet*. 1999;353:737-42.
98. Pastan S, Bailey J. Dialysis Therapy. *N Engl J Med*. 1998;338:1428-37.
99. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipitò N, Barillà D, Spinelli F i sur. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:281-94.
100. Jameson MD, Wiegmann TB. Principles, Uses, and Complications of Hemodialysis. *Med Clin North Am*. 1990;74:945-60.
101. Benn M. Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Eur Heart J*. 2021;42:2824-6.
102. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res*. 2021;117:1046-59.
103. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update | SpringerLink [Internet]. [citirano 17. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-019-00630-1>
104. Kulkarni N, Gukathasan N, Sartori S, Baber U. Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: A Contemporary Overview. *J Atr Fibrillation*. 2012;5:448.
105. Ocak G, Rookmaaker MB, Algra A, De Borst GJ, Doevendans PA, Kappelle LJ i sur. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *J Thromb Haemost*. 2018;16:65-73.
106. Matusik PT, Heleniak Z, Papuga-Szela E, Plens K, Lelakowski J, Undas A. Chronic Kidney Disease and Its Impact on a Prothrombotic State in Patients with Atrial Fibrillation. *JCM*. 2020;9:2476.
107. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, Kautzky-Willer A, Sunder-Plassmann G, Säemann MD i sur. Sex-Specific Differences in Hemodialysis Prevalence and Practices and the Male-to-Female Mortality Rate: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PLOS Medicine*. 2014;11:e1001750.
108. Shah S, Leonard AC, Meganathan K, Christianson AL, Thakar CV. Gender and Racial Disparities in Initial Hemodialysis Access and Outcomes in Incident End-Stage Renal Disease Patients. *Am J Nephrol*. 2018;48:4-14.

109. Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Riva A, Stefani F i sur. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Factors in a Population of Long-Term Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:897-902.
110. Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, Imai S, Saito N, Shimada H i sur. Clinical characteristics of hemodialysis patients with atrial fibrillation: The RAKUEN (Registry of atrial fibrillation in chronic kidney disease under hemodialysis from Niigata) study. *J Cardiol.* 2016;68:148-55.
111. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in Chronic Kidney Disease: Navigating the Evidence. *Int J Hypertens.* 2011;2011:132405.
112. Beyer-Westendorf J, Kreutz R, Posch F, Ay C. The CHA2DS2-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 2018;253:71-7.
113. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1452-64.
114. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K i sur. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease. *Stroke.* 2021;52:e328-46.
115. Chandrasegaram A, Peters CD. The use of non-vitamin K oral anticoagulants in dialysis patients—A systematic review. *Seminars in Dialysis.* 2022;35:463-80.
116. Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Treszl A, Engelbertz C i sur. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;87:200-9.
117. Bel-Ange A, Itskovich SZ, Avivi L, Stav K, Efrati S, Beberashvili I. Prior ischemic strokes are non-inferior for predicting future ischemic strokes than CHA2DS2-VASc score in hemodialysis patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Nephrology.* 2021;22:179.
118. Yoon CY, Noh J, Jhee JH, Chang TI, Kang EW, Kee YK i sur. Warfarin Use in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis: A Nationwide Population-Based Study. *Stroke.* 2017;48:2472-9.
119. Ktenopoulos N, Sagris M, Theofilis P, Lionaki S, Rallidis LS. Direct Oral Anticoagulants in Patients on Chronic Dialysis and Concomitant Atrial Fibrillation: A Common Clinical Impasse. *FBS.* 2022;14:21.
120. Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M, Kovarik J, Klauser-Braun R, Kletzmayer J i sur. Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Therapy in Hemodialysis Patients: Cross-Sectional Results of the Vienna InVestigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on HemoDialysis (VIVALDI). *PLoS ONE.* 2017;12:e0169400.

121. Rogula S, Gąsecka A, Mazurek T, Navarese EP, Szarpak Ł, Filipiak KJ. Safety and Efficacy of DOACs in Patients with Advanced and End-Stage Renal Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:1436.
122. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K i sur. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-29.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je prikazati demografske karakteristike bolesnika na kroničnoj hemodijalizi i utvrditi prevalenciju fibrilacije/undulacije atrijske uz prikaz odabira antikoagulantne terapije i prevalencije komorbiditeta.

Ispitanici i metode: Presječna studija provedena je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila kao i u Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu KBC-a Split te u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (ispostava Trogir, Sinj, Makarska, Imotski). Pretraživanjem medicinske dokumentacije prikupljali su se podaci koji su uključivali opće demografske karakteristike bolesnika kao i elektrokardiografski zapis, prisutnost komorbiditeta, primjena antikoagulantne terapije i preboljeni tromboembolijski događaj.

Rezultati: U Zavodu za nefrologiju i hemodijalizu KBC-a Split te u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (ispostava Trogir, Sinj, Makarska, Imotski) ukupno se dijalizira 216 pacijenata. Medijan životne dobi pacijenata iznosio je 70 godina. Udio muškaraca među dijaliziranim bolesnicima bio je 60,2% muškaraca, a žena 39,8%. Prosječno vrijeme liječenja hemodijalizom iznosilo je tri godine. Fibrilacija/undulacija atrijske utvrđena je u 17,9% pacijenata. Prosječna dob pacijenata s FA/UA iznosila je 77 godina dok je prosječna dob pacijenata bez aritmije bila 66 godina. Tromboembolijski incident u povijesti bolesti imalo je 23,7% bolesnika. Srednja vrijednost CHA₂DS₂-VASc *scorea* u promatranoj skupini pacijenata iznosila je četiri boda. Srednja vrijednost HAS-BLED algoritma iznosila je tri boda. Pridružene komorbiditete imalo je 97,4% pacijenata. Najzastupljeniji komorbiditeti bili su hipertenzija (68,4%) i dijabetes (39,5%). Tromboprolifaksa se provodila u 78,9% pacijenata. Najviše se primjenjivao varfarin (47,4%) dok je niskomolekularni heparin koristilo 13,2% , apixaban 2,60%, a antiagregacijsku terapiju čak 15,8% bolesnika.

Zaključak: Od ukupno 216 pacijenata koji su sudjelovali u našem istraživanju, fibrilacija/undulacija atrijske nađena je u njih 38. Pacijenti s FA/UA bili su u prosjeku stariji od onih bez aritmije. Primijećena je visoka prevalencija komorbiditeta, od kojih je najzastupljenija bila hipertenzija. Tromboembolijski incident nađen je u povijesti bolesti u 23,7% pacijenata s FA i KBB. Tromboprolifaksa se provodila u 78,9% pacijenata, a najčešće korišten lijek bio je varfarin.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Prevalence of atrial fibrillation in hemodialysis patients and selection of anticoagulant therapy.

Aim of the study: The aim of the research was to present demographic characteristics of hemodialysis patients and to determine the prevalence of atrial fibrillation/undulation and to show the choice of anticoagulant therapy and the prevalence of comorbidities.

Subjects and methods: Cross-sectional study conducted in the Department of Cardiovascular Diseases, as well as in the Department of Nephrology and Hemodialysis of KBC Split and in the Split-Dalmatia County Health Center (Trogir, Sinj, Makarska, Imotski branches). Data was collected by searching the medical records. Data included the patient's general demographic characteristics as well as ECG, presence of comorbidities, use of anticoagulant therapy and data regarding occurrence of thromboembolic event.

Results: A total of 216 patients underwent dialysis in the Department of Nephrology and Hemodialysis of KBC Split and in the Split-Dalmatia County Health Center (Trogir, Sinj, Makarska, Imotski branches). The median age of the patients was 70 years. In our research 60.2% of patients were men and 39,8% women. The average duration of hemodialysis treatment was three years. Atrial fibrillation/undulation was found in 17.9% of patients. The average age of patients with atrial fibrillation/undulation was 77 years, while the average age of patients without arrhythmia was 66 years. 23.7% of patients had a thromboembolic incident in their medical history. The mean value of the CHA₂DS₂-VASc score in the observed group of patients was four points. The mean value of the HAS-BLED algorithm was three points. Associated comorbidities were present in 97.4% of patients. The most prevalent comorbidities were hypertension (68.4%) and diabetes (39.5%). Thromboprophylaxis was performed in 78.9% of patients. Warfarin was used by 47.4% patients, while low-molecular-weight heparin was used by 13.2%, apixaban by 2.60%, and antiplatelet therapy by 15.8% of patients.

Conclusion: Out of a total of 216 patients who participated in our study, atrial fibrillation/undulation was found in 38 of them. Patients with FA/UA were on average older than those without arrhythmia. Hypertension was the most prevalent comorbidity. A thromboembolic incident was found in 23.7% of patients. Thromboprophylaxis was performed in 78.9% and warfarin was the most frequently used drug.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Anamarija Gojević

Datum i mjesto rođenja: 6. srpnja 1998. godine u Kninu

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: [REDACTED]

E-mail: anam.gojevic@gmail.com

Broj mobitela: [REDACTED]

OBRAZOVANJE:

2013.-2017.: Srednja škola Lovre Montija Knin, opća gimnazija

2017.-2023.: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Medicina

MATERINSKI JEZIK:

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI:

Engleski jezik