

# Učestalost novootkrivene nevalvularne atrijske fibrilacije u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom

---

**Držak, David**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:676545>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE

David Držak

UČESTALOST NOVOOTKRIVENE NEVALVULARNE ATRIJSKE FIBRILACIJE U  
BOLESNIKA S ISHEMIJSKIM MOŽDANIM UDAROM

Diplomski rad

Rijeka, 2024. godina

Mentor rada: doc. dr. sc. David Bonifačić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ na Klinici za neurologiju , pred povjerenstvom u sastavu:

1.izv. prof. dr. sc. Ingrid Škarpa Prpić, dr. med

2.doc. dr. sc. Siniša Dunatov, dr. med

3.izv. prof. dr. sc. Olivio Perković, dr. med.

Rad sadrži 33 stranice, tablica, literaturna navoda.

## *Zahvala*

*Posebno se želim zahvaliti mentoru doc. dr. sc Davidu Bonifačiću, dr.med i doc. dr. sc. Ines Strenji, dr. med na pomoći i pruženim savjetima prilikom pisanja Diplomskog rada.*

*Želim se zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj podršci tijekom cijelog studija.*

*Veliko hvala.*

## Sadržaj

<b>1.UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Definicija moždanog udara</b> .....	1
<b>1.1.1.Epidemijologija moždanog udara</b> .....	1
<b>1.1.2.Patofiziologija moždanog udara</b> .....	2
<b>1.1.3.Klinička slika</b> .....	3
<b>1.1.4.Dijagnostika moždanog udara</b> .....	4
<b>1.1.5.Čimbenici rizika</b> .....	5
<b>1.1.6.Liječenje moždanog udara</b> .....	7
<b>1.2.Definicija fibrilacija atriya</b> .....	7
<b>1.2.1.Patofiziologija fibrilacije atriya</b> .....	8
<b>1.2.2.Klasifikacija i klinička slika fibrilacije atriya</b> .....	9
<b>1.2.3.Atrijska fibrilacija i moždani udar</b> .....	9
<b>1.2.4.Dijagnostika fibrilacije atriya</b> .....	10
<b>1.2.5.Liječenje atrijske fibrilacije i prevencija moždanog udara</b> .....	11
<b>2.CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	14
<b>3.ISPITANICI I METODE</b> .....	15
<b>4.REZULTATI</b> .....	16
4.1 Ispitanici prema dobi i spolu .....	16
4.2 Vrsta moždanog udara .....	17
4.3 Fibrilacija atriya s obzirom na vrijeme dijagnosticiranja .....	17
4.4 Čimbenici rizika .....	18
4.5 Terapija pri prijemu .....	19
4.6 Terapija pri otpustu .....	20
<b>5.RASPRAVA</b> .....	21
<b>6.ZAKLJUČAK</b> .....	23
<b>7.SAŽETAK</b> .....	25
<b>8.SUMMARY</b> .....	26
<b>9.LITERATURA</b> .....	27
<b>10.ŽIVOTOPIS</b> .....	35

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CT- kompjuterizirana tomografija

MRI- magnetska rezonancija

tPA- tkivni aktivator plazminogena

EKG- elektrokardiogram

LDL- lipoprotein male gustoće

MU- moždani udar

TIA- tranzitorna ishemijska ataka

DM – šećerna bolest

## **1.UVOD**

### **1.1.Definicija moždanog udara**

Moždani je udar poremećaj moždane cirkulacije uzrokovan okluzijom krvne žile mozga koji dovodi do ishemije ili može biti uzrokovan puknućem krvne žile i krvarenjem u moždani parenhim ili subarahnoidalni prostor. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, moždani udar je naglo nastali fokalni deficit koji traje duže od 24 sata ili dovodi do smrti, a uzrokovan je cerebrovaskularnom bolešću. Većina moždanih udara (oko 80 %) uzrokovana je ishemijom, dok je manji dio (oko 15 %) uzrokovan krvarenjem u moždani parenhim. Moždani udar je u Europi i svijetu i nadalje drugi uzrok smrti i prvi uzrok invaliditeta odraslih osoba. Svake godine od moždanog udara će u Europskoj uniji oboljeti 1,1 milijun ljudi i umrijeti njih pola milijuna.

Uzroci ishemijskog moždanog udara su najčešće netrombotička okluzija malih dubokih kortikalnih arterija (lakunarne lezije), arterijska tromboza s poremećajem moždane cirkulacije te arterijsko-arterijski embolizam (1). Okluzija arterija moždane cirkulacije dovodi do ishemije u području irigacije zahvaćene arterije s posljedičnim ishemijskim oštećenje zahvaćenih moždanih struktura. U svijetu moždani udar spada među prva tri uzroka smrtnosti, a u Republici Hrvatskoj je na drugom mjestu kao uzrok smrtnosti, odmah nakon ishemijske bolesti srca(1). Smatra se da neki simptomi moždanog udara prisutni u 17.8% populacije starije od 45 godina dok broj osoba s tihim moždanim udarem varira od 6 do 28% populacije i raste s godinama starosti(2).

#### **1.1.1.Epidemijologija moždanog udara**

Moždani udar uzrok je više od 6.5 milijuna smrti u svijetu te je i dalje drugi vodeći uzrok smrtnosti nakon ishemijske bolesti srca. (2) U Europi je trend sličan kao i u svijetu te također moždani udar zauzima drugo mjesto kao uzrok smrti s oko milijun smrti na razini godine te vodeći uzrok tjelesne onesposobljenosti odraslih osoba zbog čega predstavlja ogroman socioekonomski problem kako u zapadnim zemljama tako i u onim s niskim stupnjem razvijenosti gdje je nedostupnost primarne i sekundarne prevencije te dostupnosti liječenja još izraženija. Prema podacima iz 2020. godine moždani udar s ukupno 4950 umrlih drugi je uzrok smrtnosti s udjelom od 8.7% u cjelokupnom mortalitetu u Republici Hrvatskoj. S obzirom na standardiziranu stopu smrtnosti od 155/100000 Republika Hrvatska u odnosu na prosjek Europske unije od 77.8/100000 spada u zemlje iznad prosjeka Europske unije. U Hrvatskoj u razdoblju od 2003. do 2018. godine bilježi se pad dobnog standardizirane smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti za 44,9%(3).

U SAD-u svakih 40 sekundi dogodi se jedan slučaj moždanog udara, a u svijetu svake godine od moždanog udara oboli 15 milijuna ljudi.(4).

Od posljedica moždanoga udara umire jedna trećina oboljelih, druga trećina kao posljedicu ima blaže neurološke deficite ili su urednog neurološkog statusa, dok u trećine oboljelih kao posljedica zaostaje trajni neurološki deficit. Muški spol, visoka životna dob, postojeća srčana oboljenja, infekcije, dijabetes, hipertenzija, inkontinencija, disfagija, veličina i lokalizacija infarkta samo su neki od čimbenika lošijeg ishoda(5).

### **1.1.2.Patofiziologija moždanog udara**

Nedovoljna opskrba krvi određenog područja moždanog tkiva patofiziološki je temelj nastanka ishemijskog moždanog udara. Prvi stadij neadekvatne opskrbe krvlju predstavlja reverzibilan gubitak funkcije zahvaćenog područja, a nakon dovoljno vremena dolazi do infarkta s gubitkom glija stanica i neurona. Penumbra je ciljno mjesto liječenja, dio moždanog tkiva koji je hipoperfundiran, ali ne i ishemičan, a nalazi se oko tzv. jezgre moždanog infarkta, odnosno nepovratno oštećenog tkiva te u slučaju reperfuzije pokazuje potencijal oporavka (6).

Razvoj ishemijske kaskade u „aerobnom“ tkivu mozga dovodi u konačnici do smrti moždanih stanica – neurona. Više patofizioloških procesa uključeno je u ishemijsku kaskadu, a najvažniji su: ekscitotoksičnost (s porastom intracelularnog kalcija i natrija), disfunkcija stanične membrane, oksidativni stres, razvoj edema i upalne reakcije (7). Pretpostavlja se da tipični pacijent gubi 1,9 milijuna neurona svake minute u ishemijskome moždanom udaru prednje cirkulacije ako se ne primijeni reperfuzijsko liječenje (7).

U patofiziološkom procesu ishemijskog moždanog udara možemo reći da se u bolesnika radi ili o stenozu krvne žile s destinacijom u mozgu ili se u bolesnika radi o okluziji moždane arterije po tipu tromboze ili embolije. Krvni ugrušci podrijetlom iz srca spadaju najčešći su izvor embolusa odgovornih za ishemijske moždane udare. Atrijska fibrilacija, bolesti srčanih zalistaka, kardiomiopatije kao posljedica infarkta miokarda i hipertenzije spadaju među najčešće bolesti srca koju dovode do stvaranja embolusa. Kongenitalne bolesti srca kao naprimjer otvoren foramen ovale (PFO) mogu dovesti do desno-lijevog šanta s posljedičnom paradoksalnom embolijom podrijetlom iz venske cirkulacije. Rupturirani aterosklerotski plak ili mjesta disekcije krvnih žila mogu biti izvorište tromba odgovornih za embolizaciju krvnih žila mozga. Osim srčanog izvorišta embolusi mogu biti masnog podrijetla uslijed loma kosti ili se javiti kao posljedica dekompresijske



bolesti i tada se radi o zračnim embolusima s istim posljedicama. Bolesti velikih krvnih žila među koje ubrajamo unutarnju i vanjsku karotidnu arteriju, bazilarnu arteriju te vertebralnu arteriju jedan su od značajnijih uzroka moždanog udara koji dovode do okluzije i posljedične ishemije. Najčešće se radi o aterosklerozi odnosno o aterotrombotskoj okluziji velikih arterija jer se tromb formira na aterosklerotski promijenjenoj arteriji i najčešći je uzrok ishemijskog moždanog udara. Ateromi mogu nastati u bilo kojoj velikoj moždanoj arteriji, najčešći su na mjestima turbulentnog strujanja krvi, osobito na bifurkaciji karotidne arterije. Disekcija moždanih krvnih žila odgovorne za moždane udare ii to češće u mlađih pacijenata bez rizičnih faktora i bolesti. Bolesti malih krvnih žila u dubljim dijelovima mozga često uzrokuju lakunarne infarkte. U podlozi lakunarnih infarkta mozga je proces lipohijalinoze koju dovodi do začepljenja malih krvnih žila. Procesu su izloženi stariji ljudi s komorbidetima kao što su šećerna bolest i nekontrolirana hipertenzija(7).

Intracerebralno krvarenje (ICH) većinom je posljedica prsnuća male, aterosklerozom promijenjene krvne žile, najčešće uslijed kronične hipertenzije. Rjeđi je uzrok posljedica ruptуре aneurizme, arteriovenska ili druga malformacija, infarkta mozga s hemoragijskom transformacijom, primarni ili metastatskih tumora, poremećaja koagulacije, disekcija intrakranijske arterije, Moyamoya bolest, vaskulitisa i slično.(6).

### **1.1.3.Klinička slika**

Klinička prezentacija ishemijskog moždanog udara javlja se naglo, unutar nekoliko minuta do nekoliko sati bez prethodnog upozorenja. Simptomi i znakovi moždanog udara ovise o tome koje područje mozga je oštećeno odnosno dominantno će ovisiti o irigacijskom području pojedine arterije. Najčešći simptomi moždanog udara su utrnutost, slabost (pareza) ili oduzetost (kljenut) lica, ruke ili noge, pogotovo ako je zahvaćena jedna strana tijela. Potom slijede poremećaji govora u vidu otežanog i nerazumljivog govora, nerazumijevanje govora druge osobe, ili nemogućnost imenovanja, nagli nastup smetnji vida ili potpuni gubitak vida, osobito na jednom oku ili u polovini vidnog polja, dvoslike, gubitak ravnoteže i zanošenje u hodu, poremećaj osjeta i smetnje koordinacije. Glavobolja kao simptom moždanog udara češće se javlja u intracerebralnom ili subarahnoidalnom krvarenju koje je posljedica ruptуре aneurizme krvarenja nego u ishemijskom moždanom udaru(8). Detaljnom anamnezom i neurološkim pregledom najčešće možemo točno definirati područje moždanog oštećenja(9).Tako primjerice ukoliko se radi o tzv. prednjoj cirkulaciji odnosno karotidnoj cirkulaciji prisutna je simptomatologija u vidu hemipareze,

disfazije odnosno ukoliko se radi o primjerice o monokularnom gubitku vida onda bi se pak moglo raditi o okluziji retinalne arterije. Vertebrobazilarna cirkulacija ili odnosno stražnja cirkulacija karakterizirana je simptomima dvoslika, vrtoglavice, gubitka ravnoteže i koordinacije. Vrtoglavica rijetko kada je sama izolirana ne bi smjela biti uzrokom poremećaja u vertebrobazilarnoj cirkulaciji, drugim riječima trebao bi prisutan još neki od neuroloških deficita kojim bi mogli posumnjati da se radi o poremećaju vertebrobazilarne cirkulacije(10). Područje prednje cerebralne arterije zahvaćeno infarktom karakterizira gubitak osjeta kontralateralne noge, čest simptom je i inkontinencija zbog poremećaja inhibicije refleksnih kontrakcija mokraćnog mjehura. Lezijom zahvaćena srednja cerebralna arterija (ACM) klinički se prezentira slabosti kontralateralne ruke i lica s različitim stupnjevima afazije i ispada u vidnom polju i vrlo često obzirom na irigaciju ACM radi se o vrlo opsežnim infarktima mozga koji mogu dovesti do opsežnog edema i tzv. „maligne medije“ te smrtnog ishoda. (9).

#### **1.1.4. Dijagnostika moždanog udara**

Nagla pojava simptoma kao i fizikalni nalaz jednostrane slabosti i poremećaj govora pobuđuju sumnju na moždani udar. Anamnestički je od iznimne važnosti utvrditi vrijeme nastupa simptoma, Suvremeno liječenje moždanog udara zahtijeva hitan, pravodoban transport u bolnicu i hitnu neuroradiološku obradu po Protokolu za neurointervenciju kako bi se moglo pristupiti reperfuzijskom liječenju intravenskom trombolizom, mehaničkoj trombektomiji nastavku aktivnog liječenja ukoliko je moguće u Jedinicama za liječenje moždanog udara(11). Neuroradiološke pretrage koje se rade u sklopu Protokola za primjenu reperfuzijskog liječenja ukoliko bolesnik dođe do bolnice unutar 4,5 odnosno 6 sati su Kompjuterizirana tomografija (CT) mozga, CT angiografija mozga i karotidografija te CT perfuzija. CT se obavlja najprije jer pomaže razlikovati ishemijski moždani udar od hemoragijskog moždanog udara, tumora na mozgu, apscesa i drugih strukturnih abnormalnosti koje su mogle dovesti također do slične simptomatologije.

CT mozga treba znati pokazuje manju osjetljivost za male lakunarne infarkte i promjene koje nalazimo u stražnjoj lubanjskoj jami. Za razliku od njega MRI ima veću rezoluciju i osjetljivost za dijagnostiku akutnih ishemijskih udara. Unatoč prednostima MRI-a danas je CT zbog svoje dostupnosti, brzine, manje cijene, mogućnosti korištenja u bolesnika koji imaju implantate uređaje kao naprimjer pacemaker korišteniji u dijagnostici moždanog udara(12).

Kod pacijenata s moždanim udarom zbog visoke incidencije srčanih oboljenja potrebno je učiniti i EKG. EKG nam je koristan jer se odmah može utvrditi i prisutnost fibrilacije atrijske (FA) odnosno treba znati da se istovremeno mogu javiti akutni infarkt miokarda i infarkt mozga te je potrebno promptnije terapijski reagirati(12).

Važnost pravovremene dijagnostike moždanog udara najbolje sumira fraza „vrijeme je mozak“ koja procjenjuje da svake minute bez tretmana od moždanog udara gubimo 1.8 milijuna neurona. Zbog toga pristup pacijentu s moždanim udarom treba biti što brži i efikasniji kombiniranjem brzom procjenom kliničkog i neurološkog statusa te rezultata slikovnih metoda(13).

### **1.1.5. Čimbenici rizika**

U nepromjenjive čimbenike rizika za moždani udar ubrajamo dob, spol i nasljedne čimbenike.

Dob je nepromjenjivi čimbenik rizika koji je sve važniji s obzirom na starenje populacije. Nakon šezdesete godine raste incidencija moždanoga udara za 10% svako sljedeće desetljeće života(14).

Epidemiološke studije potvrdile su da razlike u incidenciji moždanog udara između muškaraca i žena. U razdoblju prije menopauze moždani udar se značajno češće pojavljuje u muškaraca nego u žena slične dobi. Točan mehanizam ovog fenomena nije poznat ali činjenica da se incidencija moždanih udara u žena u postmenopauzi izjednačava s incidencijom u muškaraca sugerira protektivnu ulogu estrogena(4).

U nasljedne čimbenike ubrajamo pojedine gene koje dovodimo u vezu s višom incidencijom moždanog udara. Tako naprimjer polimorfizmi gena za LDL-receptore, ciklooksigenazu-2, endotelnu sintetazu dušikova oksida i mnoge druge dovodimo u vezu s višim rizikom nastanka ishemijskog moždanog udara(14).

Hipertenzija, pušenje, pretilost, srčane bolesti, fizička neaktivnost, dijabetes, dislipidemija spadaju među promjenjive faktore rizika koji su odgovorni za 90% slučajeva moždanog udara diljem svijeta. Upravo djelovanjem na navedene promjenjive faktore rizika možemo značajno smanjiti incidenciju moždanog udara(15).

Hipertenzija spada u najznačajniji faktor rizika koji je u svijetu odgovoran za nastanak 50% svih moždanih udara(15). Patogenetska povezanost hipertenzije i moždanog udara je multifaktorijana. Hipertenzija potiče intracerebralnu vaskulopatiju i inicira aterosklerotske promjene u srednjim i velikim krvnim žilama, a u malim krvnim žilama potiče lipohijalinozu. Prema studiji Stroke

Prevention: Assessment of Risk in a Community (SPARC) utvrđeno je da povećanje sistoličkog tlaka za 10mmHg povećava rizik za nastanak ozbiljne ateroskleroze za 43%(16).Klinički pokusi dokazuju smanjenje učestalosti moždanog udara za 42% kao rezultat smanjenja dijastoličkog tlaka za 5 do 6 mmHg, a povećanjem dijastolička tlaka za svakih 7.5mmHg dovodi do povećanja rizika od 46% za moždani udar(14).

Dijabetes predstavlja promjenjivi rizični čimbenik kako za ishemijski tako i za hemoragijski moždani udar. Također nakon moždanog udara veća je smrtnosti i lošija prognoza u pacijenata koji boluju od dijabetesa. Dijabetes dovodi do patoloških promjena krvnih žila koje zahvaćanjem krvnih žila s moždanom destinacijom mogu dovesti do moždanog udara. Neke od patofizioloških promjena uključuju endotelnu disfunkciju, zadebljanje kapilarne bazalne membrane, sistemsku upalu što pridonosi povećanju krutosti stijenka i aterosklerozi krvnih žila. Promjena životnih navika i kontrola razina šećera u krvi lijekovima ključan su korak u učinkovitoj prevenciji moždanog udara(17).

Učestalosti moždanog udara također značajno pridonosi pušenje. Rizik za moždani udar se povećava za 25 do 30% ukoliko se radi o osobama koje puše makar i jednu cigaretu dnevno kao što je utvrđeno da je rizik za moždani udar proporcionalan broju popušanih cigareta dnevno. Patofiziološki pušenje dovodi do oštećenja endotela, stvaranja kisikovih radikala, upale i simpatičke aktivacije koja dovodi do vaskularne ozljede(18). Istraživanja pokazuju da nekoliko mjeseci apstinencije smanjuje rizik za vaskularni incident dok taj rizik nestaje odnosno izjednačava se s rizikom za moždani udar u općoj populaciji 5 godina nakon prestanka pušenja(15).

Studije su pokazale povezanost između moždanog udara i visokih vrijednosti kolesterola. O utjecaju povišenih vrijednosti kolesterola na moždani udar govore i studije koje pokazuju učinkovitost primjene statina u liječenju hiperlipidemije i posljedičnom smanjenju rizika za nastanak moždanog udara. Mehanizmi djelovanja statina u prevenciji moždanog udara proizlaze iz poboljšanja endotelne funkcije, antioksidativnih svojstava, inhibicije upalnog odgovora, stabilizacije aterosklerotskih lezija(19).

Atrijska fibrilacija (AF) rizični je čimbenik koji povisuje vjerojatnost nastanka moždanog udara za pet puta kao i smrtnost za 2 puta u odnosu na pacijente bez fibrilacije. Nevalvularna atrijska fibrilacija dovodi se u vezu sa otprilike 25% ishemijskih moždanih udara(20). Također prema Copenhagen stroke study bolesnici s moždanim udarom i atrijskom fibrilacijom imali su veće stope

bolničke smrtnosti nego bolesnici s moždanim udarom, ali bez atrijske fibrilacije. Ista studija pokazuje i da je veličina infarkta i područje zahvaćenosti moždane kore bilo veće u bolesnika s atrijskom fibrilacijom(21).

#### **1.1.6.Liječenje moždanog udara**

Liječenju ishemijskog moždanog udara pristupa se kao hitnom stanje budući da što ranije uspostavimo reperfuziju ishemičnog područja to je šansa za uspješan oporavak veća. Rani terapijski postupci sprječavaju ireverzibilno oštećenje neurona. Standardni terapijski postupak trebao bi uključivati kontrolu vitalnih parametara i funkcija(22).

Unutar vremenskog perioda od 4,5 sati standard za liječenje ishemijskog moždanog udara je intravenska tromboliza s rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (tPA). tPA inicira pretvorbu inaktivne forme plazminogena u njegovu aktivnu formu plazmin. Peptidaza plazmin otapa krvne ugruške razgradnjom fibrina u procesu fibrinolize, također djeluje i na neke druge faktore zgrušavanja kao što su faktori V,VIII,IX,XI,XII(23). Prije primjene tPA potrebno je u pacijenta CT-om isključiti moždano krvarenje, isključiti anamnestički operaciju unutar 14 dana, sistolički arterijski tlak treba biti manji od 185 mmHg, a dijastolički manji od 110mmHg, broj trombocita manji od 100000/mm<sup>3</sup>. Bitan isključni faktor je i protrombinsko vrijeme >15 sekundi(24).

Ukoliko bolesnik temeljem neuroradioloških nalaza CT angiografija mozga i CT perfuzije ima jasnu indikaciju te se radio o okluziji velike krvne žile s zonom penumbe na CT perfuziji mozga pristupa se mehaničkoj trombektomij(25).

Posebna važnost kod pacijenta s moždanim udarem zbog toga što je moždani udar jedan od vodećih uzroka invalidnosti treba biti stavljena na rehabilitaciju pacijenta. Rehabilitacija treba početi već tijekom akutnog liječenja i treba biti nastavljena prema rehabilitacijskim protokolima u rehabilitacijskim ustanovama, kućnim uvjetima i ambulantno. Uspješna rehabilitacija pacijenta dovodi do poboljšanja funkcionalnosti i kvalitetno uključivanje u društvenu zajednicu(26).

#### **1.2.Definicija fibrilacija atrijska**

Fibrilacija atrijska kao najčešća aritmija u općoj populaciji je bolest prvi put opisana 1903. godine. Fibrilacija atrijska veliki je javnozdravstveni čimbenik zbog značajnog rasta prevalencije i incidencije s životnom dobi (27). Procjenjuje se da bolest zahvaća 1 od 25 osoba starijih od 60

godina, a iznad 80 godina 1 od 10 osoba boluje od fibrilacije atrijske (28). Poremećaj nastaje potiskivanjem normalnog mehanizma sinusne funkcije i pojavom kaotične i difuzne atrijske električne aktivnosti. 2.3 milijuna ljudi u SAD-u boluje od atrijske fibrilacije s procjenom da će do 2050. godine ovaj broj popeti na 5,6 milijuna oboljelih. Fibrilacija atrijske povezuje se nastankom 15% svih moždanih udara(29).

### **1.2.1. Patofiziologija fibrilacije atrijske**

Postoje mnogostruki mehanizmi koji pridonose nastanku atrijske fibrilacije. Prvotna hipoteza mnogostrukih valova temeljila se na pretpostavci da kritičan broj malih valova nastalih u desnoj i lijevoj pretkomori mogu pokrenuti ali i održati nepravilnu atrijsku aktivnost. S druge strane alternativni pristup sugerira da mali broj visoko energetske valova najčešće prisutnih u lijevom atriju kao posljedica reentrijskog kružnog mehanizma mogu uzrokovati fibrilaciju. Brza aktivacija reentrijskih krugova može nadvladati sinusnu električnu aktivnost i dovesti do neorganiziranog ritma.

Novije teorije patofiziologije fibrilacije atrijske sugeriraju prisustvo jednog ili nekoliko električnih žarišta. Upravo brzo električno pražnjenje žarišta potiče nepravilnu električnu aktivnost atrijske i posljedično fibrilacijsko provođenje. Mjesta koja su najčešće smatrana izvorom žarišta su plućne vene, intraatrijski septum, ušće gornje šuplje vene, koronarni sinus te stijenke desne i lijeve pretklijetke. Kritičnu ulogu u novijoj teoriji nastanka fibrilacije atrijske igraju plućne vene kroz mehanizam automatizma. Kardiomiociti plućnih vena pokazuju sposobnost „pacemekera“ posljedično i sposobnost spontanog depolariziranja.

Povećana parasimpatička aktivnost također se smatra važnim faktorom u nastanku atrijske fibrilacije. Povećanje tlaka u lijevom atriju i posljedično istezanje atrijske u stanjima kao što su kongestivno zatajivanje srca i bolesti mitralnih zalistaka dovode do oštećenja parasimpatičkih vlakana atrijske što pridonosi patogenezi fibrilacije(30).

Strukturne bolesti srca i starenje odgovorni su za nastanak velike većine fibrilacija atrijske ali uz to svoj doprinos daju i genetski čimbenici. Mutacije gena za ionske kanale, nasljedne strukturne bolesti srca i primarni poremećaji provođenja odgovorni su za maleni broj slučajeva fibrilacije(31). U obiteljima u kojima je aritmija utvrđena kao autonomno dominantno obilježje utvrđeno je da regija na 10 kromosomu (10q22-q24) sadrži gen odgovoran za atrijsku fibrilaciju(32).

### **1.2.2. Klasifikacija i klinička slika fibrilacije atrijske**

S obzirom na duljinu trajanja atrijske fibrilacije dijelom na paroksizmalne, perzistentne, dugotrajne i permanentne. Samolimitirajuću atrijsku fibrilaciju koja uglavnom prolazi spontano ili primjenom lijekova unutar 7 dana od nastanka nazivamo paroksizmalnom atrijskom fibrilacijom. Epizode fibrilacije koje ne prestaju spontano unutar 7 dana i za koje je potrebna medikamentozna terapija ili elektrokonverzija naziva se perzistentna atrijska fibrilacija. Fibrilacija trajanja duljega od 12 mjeseci naziva se dugotrajna atrijska fibrilacija. Kod dugotrajne atrijske fibrilacije može se donijeti odluka o konverziji u sinusni ritam. Za razliku od dugotrajne fibrilacije kod permanentne atrijske fibrilacije uz kontrolu srčana ritma pacijent trajno ostaje u ritmu fibrilacije atrijske(33).

Bol u prsima, palpitacije, umor, sinkopu, dispnija neki su od najčešćih kliničkih prezentacija atrijske fibrilacije. Pacijenti s dugotrajnim epizodama atrijske fibrilacije razvijaju disfunkciju lijeve klijetke čak i u odsustvu strukturne bolesti srca. Atrijska fibrilacija također se klinički prezentira hemodinamskim promjenama i tromboembolijskim incidentima. Za hemodinamske promjene odgovorni su oštećenje sinkronizirane atrijske funkcije, nepravilnost ritma, prekomjerna ventrikularna frekvencija, te progresija postojećih srčanih bolesti. Najčešći uzrok sistemske embolije srčanog podrijetla odgovorna za 15% moždanih udara pripada fibrilaciji atrijske. Povišenjem koncentracije fibrina u plazmi i D-dimera kao rezultat fibrilacije atrijske dovodi do hiperkoagulabilnosti krvi odgovorne za tromboembolijske incidente(34).

Iako se atrijska fibrilacija uobičajeno prezentira simptomima kao što su umor, dispneja, palpitacije, vrtoglavice smatra se da se jedna trećina fibrilacija asimptomatski manifestira bez utjecaja na kvalitetu svakodnevnog života. Nedijagnosticirana često ostaje sve do pojave neke od komplikacija kao što su moždani udar ili srčano zatajenje(35). Asimptomatska fibrilacija najčešće se dijagnosticira kao slučajni nalaz na EKG-u tijekom rutinskog sistematskog pregleda ili kao nalaz holtera EKG-a(36).

### **1.2.3. Atrijska fibrilacija i moždani udar**

Atrijska fibrilacija kao važan čimbenik u etiologiji moždanog udara povećava vjerojatnost nastanka ishemijskog moždanog udara pet puta i povisuje smrtnost za dva puta (37). Embolija cerebralnih krvnih žila i posljedični moždani udar rezultat su fibrilacije atrijske i povećanog tromboembolijskog potencijala. Srce je izvor više od 85% svih sistemskih tromboembolusa i smatra se da su odgovorni

za 15 do 20% ukupnog broja svih ishemijskih moždanih udara(38). Aurikula lijevog atrija najčešće je mjesto nastanka srčanog tromba kako kod pacijenata s sinusnim ritmom tako i kod osoba s fibrilacijom atrija. Nevalvularna atrijska fibrilacije pridonosi dilataciji aurikule lijeve klijetke i općenito lijevog atrija pridonoseći stazi krvi i posljedičnom povećanju tromboembolijskog potencijala. Za promotore intravaskularne trombogenezе smatramo trombocite i mnoštvo proteina koagulacijske kaskade čije promjene se također opisuju u bolesnika s atrijskom fibrilacijom(39).

Moždana embolija uzrokovana nevalvularnom atrijskom fibrilacijom spada u prva tri uzroka nastanka ishemijskog moždanog udara zajedno s aterosklerozom i bolestima malih arterija(40). Procjenu rizika za moždani udar u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom temeljimo na sedam kliničkih varijabli kojima predviđamo potrebu za antikoagulatornom terapijom koje nazivamo CHA2DS2-VASc. CHA2DS2-VASc rezultat obuhvaća nekoliko rizičnih faktora za CVI. Među njima nalazi se kongestivno zatajenje srca ili disfunkcija lijevog ventrikla (LV), hipertenzija, dob  $\geq 75$  godina, DM, prijašnji MU ili TIA, žilna bolest, dob od 65-74 godine te ženski spol. Svi faktori boduju se jednim bodom, a prijašnji CVI ili TIA te dob  $\geq 75$  godina sa dva boda. Rizik za nastanak ishemijskog moždanog udara snažno korelira sa CHA2DS2-VASc rezultatom, naime pacijenti sa skorom 0 imaju godišnji rizik od 1%, rizik se povećava na 3% godišnje sa skorom 3, a čak na 15% godišnje sa skorom od 9 (40).

#### **1.2.4. Dijagnostika fibrilacije atrija**

Anamneza, fizikalni pregled, EKG, UZV srca, te 24h dinamičko mjerenje Holter 24-satnim EKG-om temeljni su dijagnostički postupci pri dijagnozi fibrilacije atrija. Ehokardiografija važan je dijagnostički postupak kojim potvrđujemo ili isključujemo postojanje tromba u lijevom atriju, također važan je za procjenu građe odnosno veličine lijeve klijetke, procjenu sistoličke i dijastoličke funkcije, funkcije zalistaka i tlaka u plućnoj cirkulaciji(33).

Elektrokardiografsko obilježje fibrilacije uključuje odsustvo P-valova koje zamjenjuju brojni nepravilni fibrilacijski (f-valovi) frekvencije između 300 i 600/minuti u trajanju dužem od 30 sekundi te nepravilne R-R intervale. U inferiornim odvodima (II, III, aVF) i u V1 odvodu fibrilacijski (f-valovi) često u izraženiji nego u ostalim odvodima(41).

Ubrzan razvoj tehnologije kao na primjer razvoj mobilnih zdravstvenih aplikacija za otkrivanje i praćenje atrijske fibrilacije moglo bi ubuduće uvelike olakšati praćenje rizičnih skupina pacijenata. Ipak trenutno zbog kliničke nepotvrđenosti trebamo te rezultate uzeti s oprezom. Huawei Heart



studija na uzorku od 187 912 korisnika njihove zdravstvene aplikacije utvrdila je da 87% osoba koji su zaprimile obavijest o mogućoj fibrilaciji (0.23% korisnika) ima atrijsku fibrilaciju (42).

### **1.2.5. Liječenje atrijske fibrilacije i prevencija moždanog udara**

Cilj liječenja atrijske fibrilacije uključuje s jedne strane metode kontrole frekvencije i ritma dok je s druge strane usmjerena je prevenciji tromboembolije.

Kontrola frekvencije ventrikula vrlo je važna jer se smatra da je klinička prezentacija u vidu palpitacija, umora, nelagode u prsima i dispneja povezana s brzim ventrikularnim otkucajima. Također dokumentirano je da pacijenti s kontinuiranim brzim ventrikularnim ritmom imaju slabiju istisnu frakciju koja se poboljšava primjenom kontrolom frekvencije. Farmakološka kontrola frekvencije uključuje beta-blokatore, blokatore kalcijevih kanala i digoksin. Izbor lijeka ovisi o pacijentovim životnim navikama, komorbiditetima, željenoj frekvenciji, simptomima. Metoprolol i atenolol najčešće su korišteni lijekovi iz skupine beta-blokatora koji u pacijenata s hipertenzijom. Neke od nuspojava na koje pacijente moramo upozoriti su seksualna disfunkcija, bronhospazam, umor, promjene u raspoloženju i nemirne snove. Verapamil i diltiazem u nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala koje koristimo u kontroli frekvencije kod bolesnika s fibrilacijom atrijske. Zbog njihova negativnog inotropnog učinka izbjegavamo ih kod pacijenata s narušenom sistoličkom funkcijom. Neki od nuspojava uključuju vazodilataciju, konstipaciju, edeme i glavobolju. Digoksin je široko rasprostranjen lijek koji se pokazao efikasan za kontrolu frekvencije u mirovanju no povećanjem tonusa simpatikusa (npr. u tjelesnoj aktivnosti) manje je efikasan(43).

Konverzija u sinusni ritam kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom postiže se primjenom antiaritmika ili primjenom eklektičnog šoka u sklopu električne kardioverzije. U više od 90% slučajeva eklektična kardioverzija uspješno prekida fibrilaciju. Električnu kardioverziju koristimo kod hemodinamski nestabilnih pacijenata s novonastalom fibrilacijom, trajanja kraćeg od 48h. Prilikom električne kardioverzije koristimo kratkotrajnu intravensku sedaciju (midazolam ili propofol)te tijekom tog postupka kontinuirano pratimo arterijski tlak i oksimetriju pacijenta. Hipotenzija, ventrikularna fibrilacija, komplikacije vezane za sedaciju, bradikardija, tromboembolija neke su od komplikacija kontrole ritma elektrokardioverzijom. Embolizacija već prisutnih tromba u lijevom atriju za vrijeme kardioverzije ili nastanak „de novo“ tromba zbog deprivacije funkcije atrijske u tjednima nakon kardioverzije odgovorni su za tromboemboliju. Za prevenciju tromboembolije kod pacijenata podvrgnutim kardioverziji koristimo antikoagulatornu

terapiju. Stope tromboembolijskih događaja od 1.1% do 2% kod pacijenata bez antikoagulatorne terapije u odnosu na stopu od 0.28% i 0.8% u bolesnika s terapijom jasno pokazuju učinkovitost prevencije pri kardioverziji. Paroksizmalna atrijska fibrilacija u 50 do 70% slučajeva unutar nekoliko sati uspješno se konvertira u sinusni ritam farmakološkim putem. U pacijenata s nedavno nastalom fibrilacijom farmakološka kardioverzija je najučinkovitija s intravenskom primjenom antiaritmika propafenona, flekainid, vernakalant. Navedeni antiaritmici su sigurni za primjenu u bolesnika bez značajnih strukturnih bolesti srca (44).

Učinkovita konverzija i održavanje sinusnog ritma kod simptomatskih pacijenata kod kojih isto nije bilo moguće postići antiaritmikima kao druga linija primjenjuje se postupak kateterske ablacije. Kamen temeljac trenutnih tehnika ablacijskog liječenja atrijske fibrilacije je izolacija plućnih vena(45). Cirkularni multipolarni kateter za mapiranje potvrđuje izolaciju plućnih vena kao žarišno mjesto. Tri varijable - pacijent, elektrofiziologija srca i očekivanje određuju stopu uspješnosti kateterske ablacije u liječenju atrijske fibrilacije. Prema procjenama kliničara incidencija nekih od važnih komplikacija ablacija kreće se između 1 i 5%. Tamponada srca kao jedna od ozbiljnih komplikacija javlja se u 0.5-2% slučajeva, incidencija srčanog udara kreće se od 0.3-1%, vjerojatnost manja od 0.1% je za nastanak atrijsko-esofagealne fistule ili smrti (46).

Fibrilacija atrijska kao stanje koje pridonose stvaranju embolusa iziskuje antikoagulatornu terapiju u svrhu prevencije tromboembolije i posljedičnog moždanog udara. Procjenu rizika za nastanak moždanog udara u pacijenta s atrijskom fibrilacijom temeljimo za rezultatu CHA2DS2-VASc zbroja. Sama tablica rizika za moždani udar mora biti kombinacija praktičnosti, jednostavnosti i preciznosti. ESC smjernice sugeriraju uvođenje antikoagulatorne terapije u slučaju rezultata većeg od 2 za muškarce odnosno većeg od 3 za žene (42). U antikoagulatornu terapiju ubrajamo antagoniste vitamina K i nove oralne antikoagulantne lijekovi (NOAK), antagonisti koji nisu antagonisti vitamina K. Varfarin, antagonist vitamina K, 60% smanjuje rizik za ishemijski moždani udar kod pacijenata s fibrilacijom atrijska i smrtnost smanjuje za 25% u odnosu na pacijente bez antikoagulatorne terapije(47). Zbog uskog terapijske širine i brojnih interakcija česte su komplikacije krvarenja u spolno-mokraćni sustav, probavni sustav i središnji živčani sustav. Učinkovit omjer zaštite od ishemijskog moždanog udara i rizika za krvarenje uzrokovano primjenom varfarina pruža nam vrijednost protrombinskog indeksa iskazanog vrijednošću INR-a u rasponu od 2 do 3. (48)

U nove peroralne antikoagulantne lijekove (NOAK) s manjim rizikom za krvarenje od varfarina, ubrajamo inhibitore faktora Xa apiksaban, rivaroksaban i edoksaban te inhibitore faktora IIa (dabigatran). Usporedba novih oralnih antikoagulansa s varfarinom u tri kliničko-farmakološka istraživanja (RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF) pokazuju jednaku ili veću tromboprotivnu zaštitu u odnosu na varfarin (48). Za razliku od varfarina zbog svoje predvidljive farmakokinetike i farmakodinamike terapija NOAK-om ne zahtjeva rutinsko praćenje koagulacije uz još neke prednosti u odnosu na varfarin kao što su brz početak djelovanja i kratak poluvijek u plazmi što je njihova dobra osobina (49). Prije uvođenja NOAK-a zbog njihova načina eliminacije putem bubrega potrebna je procjena glomerularne filtracije. Kod bolesnika sa mehaničkim umjetnim srčanim zaliscima NOAK-i su kontraindicirani te je varfarin i dalje lijek izbora(50).

## **2.CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost novootkrivenih nevalvularnih fibrilacija atrijskih u bolesnika s ishemijskim MU liječenih u razdoblju od 1.1.2023. do 31.12.2023.godine u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

Istraživanje ispituje udio bolesnika koji su unatoč antikoagulantnoj terapiji doživjeli moždani udar kao i raspodjelu moždanih udara u bolesnika s fibrilacijom atrijskih prema dobi i spolu.

Ispitujemo zastupljenost čimbenika rizika u bolesnika s moždanim udarom kao što su hipertenzija, šećerna bolest (DM), hiperlipidemija, prethodni MU/TIA, stenoza karotidnih arterija. Nadalje, ispituje učestalost primjene antikoagulantne terapije u sklopu primarne ili sekundarne prevencije ishemijskog moždanog udara u populaciji bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom i fibrilacijom atrijskih.

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

Istraživanje je ustrojeno kao presječno retrospektivno istraživanje. Anamnestički gledano dobili smo detaljne podatke o primljenim pacijentima s dijagnozom moždanog udara i fibrilacije atrijske.

Studijom je analizirano 140 pacijenata zaprimljenih i liječenih na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1.1.2023. do 31.12.2023.godine s dijagnozom ishemijskog moždanog udara i fibrilacije atrijske.

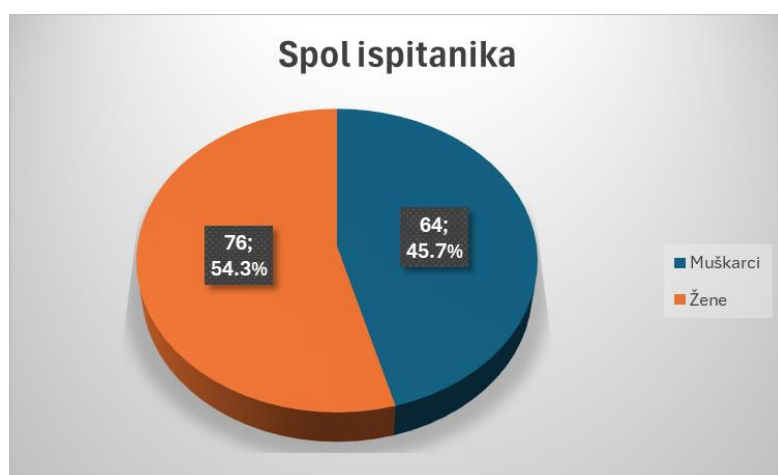
Prikupljeni podatci bazirani su na povijesti bolesti ispitanih pacijenata. Podatke koje smo bilježili i analizirali uključuju dob i spol bolesnika, vrstu moždanog udara, ima li bolesnik otprije verificiranu fibrilaciju atrijsku i ako ima koristi li propisanu terapiju ili se radi o novootkrivenoj fibrilaciji atrijske. Analizirali smo antikoagulantnu terapiju pri prijemu bolesnika ali i antikoagulantnu terapiju pri otpustu pacijenta. Nadalje, analizirali smo čimbenike rizika za moždani udar odnosno zastupljenost hipertenzije, DM, hiperlipidemije, prethodnog MU/TIA i stenoze karotidne arterije. U našem istraživanju ishemijski moždani udar je u svih 140 promatranih pacijenata potvrđen kompjuteriziranom tomografijom mozga (CT).

Za statističku obradu prikazane su apsolutne i relativne frekvencije, mjere središnjice (medijan, aritmetička sredina) i raspršenja (raspon, standardna devijacija). Korišten je program Microsoft Excel (Microsoft Office). Raspodjele relativnih frekvencija vezanih uz rizične čimbenike te antitrombotsku terapiju kod prijema te po otpustu, prikazane su u vidu stupčastih dijagrama.

## 4.REZULTATI

### 4.1 Ispitanici prema dobi i spolu

U razdoblju od 1.1.2023. do 31.12.2023. godine na Klinici za neurologiju KBC Rijeka ukupni broj bolesnika s fibrilacijom atrijske i moždanim udarom iznosio je 140, od kojih je 64 (45.7%) muškaraca i 76 (54.3%) žena (Slika 1.). Medijan dobi za oba spola iznosi 83 godine, s rasponom od 56 do 97 godina. Medijan dobi za žene iznosi 84 godine s rasponom od 60 do 97 godina, dok medijan dobi za muškarce iznosi 76 godina s rasponom od 56 do 91 godinu.



Slika 1. Ispitanici prema spolu

Tablica 1. Medijan dobi s obzirom na spol

Medijan dobi s obzirom na spol		
	Raspon (godine)	Medijan
<b>Muškarci</b>	56-91	76
<b>Žene</b>	60-97	84
<b>Medijan ukupno</b>	56-97	83

#### 4.2 Vrsta moždanog udara

Najčešći je ishemijski moždani udar prisutan kod 138 (98.6%) ispitanika, hemoragijski moždani udar opisujemo kod 2 (1.4%) bolesnika. (Tablica 2.)

Tablica 2. Vrsta moždanog udara

Vrsta moždanog udara		
	Broj pacijenata	%
<b>Ishemijski MU</b>	138	98.6
<b>Hemoragijski MU</b>	2	1.4
<b>Ukupan broj pacijenata</b>	140	100

#### 4.3 Fibrilacija atrijsa s obzirom na vrijeme dijagnosticiranja

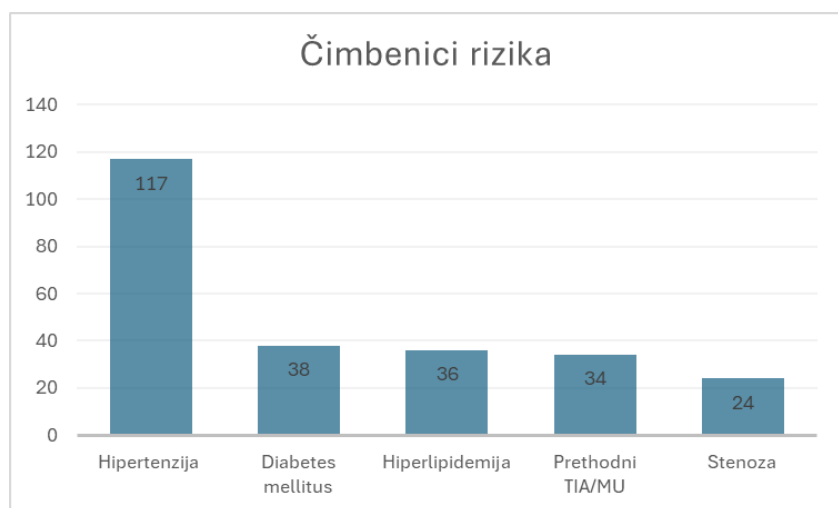
Od ukupno 140 bolesnika fibrilacija atrijsa otprije je poznata kod 98 (70%) pacijenata, a kod 42 (30%) bolesnika dijagnosticira se tijekom obrade pacijenta koji su primljenu poradi MU. Skupinu bolesnika s poznatom fibrilacijom atrijsa dijelimo na one koji su uzimali antikoagulantnu terapiju i bolesnike bez navedene terapije. Broj bolesnika s antikoagulantnom terapijom iznosi 80 (57.1%), a 18 (12.9%) bolesnika unatoč poznatoj fibrilaciji atrijsa ne uzima antikoagulantnu terapiju. Udio bolesnika s poznatom fibrilacijom atrijsa bez terapije od ukupnog broja bolesnika s poznatom fibrilacijom atrijsa iznosi 18.4%. (Tablica 3.).

Tablica 3.

Fibrilacija atrijsa		
	Broj ispitanika	%
<b>Novootkrivena FA</b>	42	30
<b>Poznata FA s terapijom</b>	80	57.1
<b>Poznata FA bez terapije</b>	18	12.9
<b>Poznata ukupno</b>	98	70
<b>Poznata bez terapije od udjela poznate ukupno</b>	18/98	18.4

#### 4.4 Čimbenici rizika

Najčešći čimbenike rizika (Slika 2.) kod primljenih pacijenta s MU u navedeno periodu s osim FA su hipertenzija, DM, HLP, prethodni MU ili TIA kao i stenoza karotidni arterija. Hipertenziju kao čimbenik rizika nalazimo kod 117 (83.6%) ispitanika, od DM bolovalo je 38 (27.1%) bolesnika, kod 36 (25.7%) pacijenata prisutna je HLP, prethodni MU ili TIA prisutni su u 34 (24.3%) bolesnika, a s poznatom stenozom karotida bilo je 24 pacijenta (17.1%) .

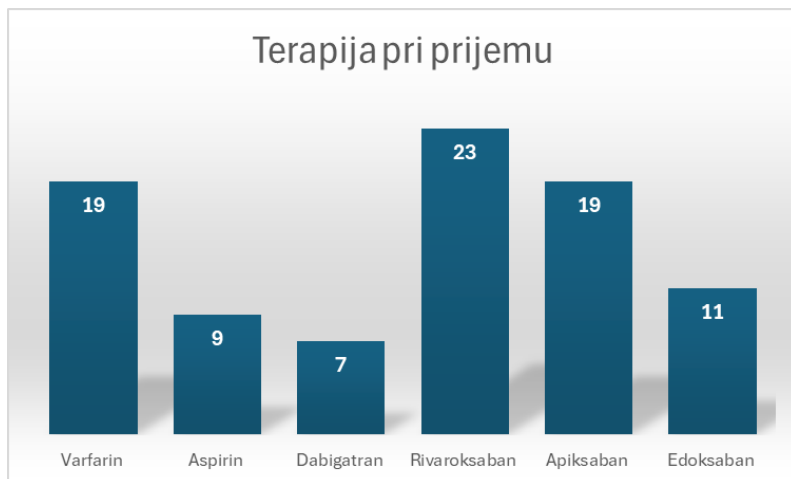


Slika 2. Čimbenici rizika



#### 4.5 Terapija pri prijemu

Pri prijemu pacijenata podatke o antikoagulatornoj terapiji dobijemo od 88 bolesnika. Varfarin je uzimalo 19 (21.6%) bolesnika, acetilsalicilnu kiselinu (Aspirin) 9 bolesnika (10.2%), dabigatran kod 7 (7.9%) bolesnika, rivaroksaban kod 23 (26.1%) bolesnika, 19 bolesnika uzimalo je apiksaban (21.6%) dok je 11 (12.5%) bolesnika prije moždanog udara uzimalo edoksaban.



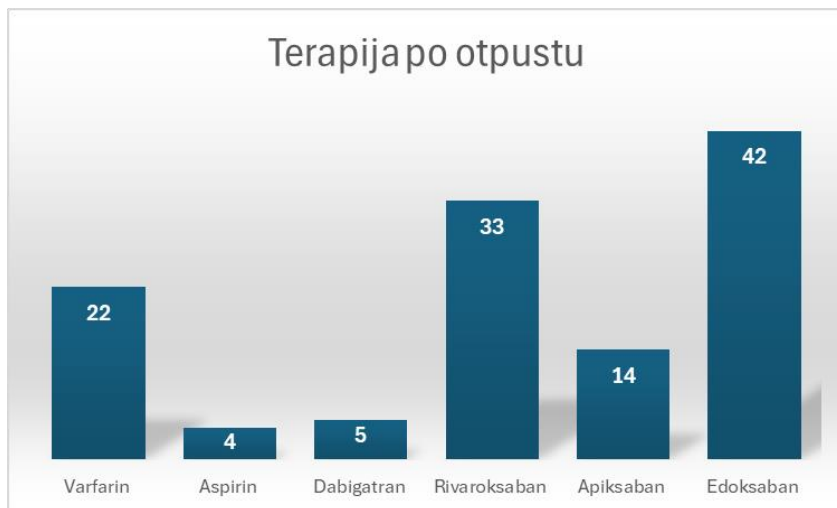
Slika 3: Terapija pri prijemu

Tablica 4. Terapija pri prijemu

Terapija pri prijemu		
	Broj pacijenata	%
<b>Varfarin</b>	19	21.6
<b>Aspirin</b>	9	10.2
<b>Dabigatran</b>	7	7.9
<b>Rivaroksaban</b>	23	26.1
<b>Apiskaban</b>	19	21.6
<b>Edoksaban</b>	11	12.5
<b>Ukupan broj pacijenata</b>	88	100

#### 4.6 Terapija pri otpustu

Antikoagulantna terapija pri otpustu propisana je kod 120 pacijenta. Kod 22 (18.3%) bolesnika propisan je varfarin, kod 4 (3.3%) bolesnika propisan je aspirin, dabigatran je uveden kod 5 (4.1%) bolesnika, rivarokksaban je uveden kod 33 (27.5%) bolesnika, apiksaban je uveden kod 14 (11.6%) bolesnika dok je edoksaban je uveden kod 42 (35%) ispitanih bolesnika.



Slika 5.: Terapija po otpustu

Tablica 5. Terapija po otpustu

Terapija po otpustu		
	Broj pacijenata	%
<b>Varfarin</b>	22	18.3
<b>Aspirin</b>	4	3.3
<b>Dabigatran</b>	5	4.2
<b>Rivarokksaban</b>	33	27.5
<b>Apiksaban</b>	14	11.7
<b>Edoksaban</b>	42	35
<b>Ukupni broj pacijenata</b>	120	100

## 5.RASPRAVA

U ovom radu prikazana je retrospektivna studija 140 bolesnika liječenih na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka poradi ishemijskog moždanog udara koji su ujedno imali i dijagnozu nevalvularne fibrilacije atrijske. Prema današnjim saznanjima FA jedna od najčešćih aritmija s iznimnim posljedicama po zdravlje bolesnika ali i zajednicu u cjelini. Međutim, primjenom adekvatne antikoagulantne terapije može prevenirati ishemijski moždani udar kod 2/3 bolesnika (20). Slično istraživanje o MU i FA provedeno je 2020. godine u Kataru u kojem je obuhvaćeno 260 bolesnika s moždanim udarom ima prisutnu i fibrilaciju atrijske. U našem istraživanju postotak muškaraca od 45.7% i žena od 54.3% razlikuje od istraživanju iz Katara u kojem 66.2% ispitivanih pacijenata su muškarci, a preostalih 33.8% žene. Analizom naših podataka srednja dobi svih bolesnika je 83 godine, dok u njihovom istraživanju iznosi 65.4 godine (51). Studija provedena u Švedskoj ustanovila je učestalost moždanog udara za 60% niža u žena nego u muškaraca u dobi od 55 do 64 godine. Za razliku od toga ista studija ustanovila je da su do 75 godine žene imale 50% veću incidenciju za moždani udar od muškaraca iste dobi (52).

Prikupljeni rezultati ukazuju je ishemijski moždani udar najzastupljeniji tip moždanog udara kod pacijenata s fibrilacijom atrijske s 138 (98.6% ) pacijenata, dok hemoragijski tip moždanog udara nalazimo kod 2 (1.4%) ispitanika. Na uzorku od 39484 pacijenta prikupljenih na temelju Danskog registra svih hospitaliziranih s moždanim udarom utvrđeno je da 89.9% moždanih udara ishemijskog tipa dok hemoragijski moždani udar zauzima 10.1% svih moždanih udara (53).

Analizom prikupljenih podataka ustanovili smo da 98 (70%) od 140 pacijenata ima otprije poznatu dijagnozu AF. Kod 42 (30%) ispitanika dijagnoza atrijske fibrilacije prethodio je moždani udar, dakle MU je bila prva manifestacija FA. Istraživanje Jaakkola i sur. iz 2016. godine pokazuje da prije hospitalizacije zbog ishemijskog moždanog udara fibrilacija atrijske bila je poznata u 79.2% pacijenata, a kod 20.8% pacijenata dijagnoza se postavila nakon ishemijskog moždanog udara (54). Povezanost između atrijske fibrilacije i ishemijskog udara također je potvrđena u dvije studije u kojima je prva dijagnoza atrijske fibrilacije postavljena u 22.6% odnosno u 22.2% slučajeva tek nakon moždanog udara. U istraživanju iz Bostona 2017.godine na ukupnom uzorku od 856 pacijenata s ishemijskim moždanim udarom ustanovljeno je da kod 156 (18.2%) pacijenata ishemijski događaj prethodi novo dijagnosticiranoj fibrilaciji atrijske dok čak 81.8% bolesnika ima

otprije poznatu atrijsku fibrilaciju (55). Rezultat novo dijagnosticiranih atrijskih fibrilacija pri prijemu zbog moždanog udara skoro identičan kao u našem istraživanju pronalazimo u istraživanju iz 2016.godine u Japanu gdje je gotovo 29% atrijskih fibrilacija dijagnosticirano tek pri prijemu u bolnicu zbog moždanog udara (56).

Čimbenici rizika za moždani udar koje smo promatrali su hipertenzija, DM, prethodni MU/TIA i stenoza karotidnih arterija. Najčešći čimbenik rizika, arterijsku hipertenziju ima 117 (83.6%) bolesnika. Drugi najzastupljeniji rizični čimbenik prisutan kod naših pacijenata je šećerna bolest mellitus u 38 bolesnika (27.1%) bolesnika. Hiperlipidemija je prisutna kod 36 (25.7%) bolesnika, prethodni MU/TIA i stenoza karotidnih arterija prisutni su kod 34 (24.3%) odnosno kod 24 (17.1%) ispitanika. Kao i u našem istraživanju u istraživanju Jeong i sur. Koreji 2020. godine hipertenzija je bila najzastupljeniji rizični faktor kod bolesnika s moždanim udarom. Dijagnosticirana je u 63.4 % pacijenata. U tom istraživanju za razliku od hipertenzije koja je bila nešto rjeđe nego kod nas drugi najzastupljeniji čimbenik rizika je DM s prisustvom u 30.9% bolesnika, dakle nešto češće nego kod naših ispitanika. HLP je bila prisutna kod 27.7% pacijenata, a prethodni moždani udar kod 17.1% pacijenata (57). Hipertenzija je također najučestaliji čimbenik rizika i u istraživanju provedenom u Kataru 2020. Godine, prisutna u čak 72.3% pacijenata. DM u istom istraživanju nalazimo kod 67.7% bolesnika što je značajno više nego u našoj ispitanoj populaciji. Također dobijemo podatke da je 12.7% bolesnika imalo prethodni moždani udar (51).

U našem istraživanju utvrdili smo pri prijemu u bolnicu da 88 od 140 bolesnika s MU i FA uzima antikoagulantnu terapiju. Od ukupno 140 pacijenata s fibrilacijom atrijske 80 (57.1%) ispitanika uzima propisanu terapiju, s druge strane unatoč poznatoj fibrilaciji 18 (12.9%) bolesnika nije uzimalo propisanu terapiju. Rivaroksaban je najčešće propisana terapija koji su bolesnici imali pri prijemu s 23 (26.1%) ispitanika. Varfarin je u terapiji imalo 19 (21.6%) ispitanika, aspirin kao antiagregacijsku terapiju 9 bolesnika (10.2%), dabigatran 7 (7.9%), a apiksaban i edoksaban su bili propisani kod 19 (21.6%) odnosno 11 (12.5%) pacijenata.

U istraživanju Borowsky i sur. iz Bostona iz 2017.godine pri prijemu u bolnicu među bolesnicima koji su otprije imali dijagnosticiranu fibrilaciju atrijske, 31.1% bolesnika prethodno je uzimao varfarin, 1.4% dabigatran, a 0.9% rivaroksaban, 56.4% imali su u terapiji samo Aspirin (55).

Prilikom otpusta iz bolnice u našem istraživanju antikoagulacijska terapija uvedena je kod 120 pacijenata. Najčešće propisan lijek bio je edoksaban uveden kod 42 (35%) pacijenta, varfarin je uveden kod 22 (18.3%) bolesnika, aspirin kod 4 (3.3%), dabigatran kod 5 (4.1%), rivaroksabon kod 33 (27.5%) i naposljetku apiksaban uvodem u terapiju kod 14 (11.6%) bolesnika.

Za razliku kod nas kako navodi Borowsky i sur. prilikom otpusta varfarin je uveden varfarin kod najviše pacijenta odnosno kod 43.7%, dabigatran je uveden kod 2.5%, a rivaroksaban kod 1.5%, aspirin je uveden kod 57.8% ispitanika (55).

Unatoč antikoagulantnoj terapiji u našem istraživanju 80 (57.1%) ispitanika s fibrilacijom atriya doživjelo je moždani udar. AF je kako je poznato neposredno povezana s oko 15% ishemijskih moždanih infarkta, dok se u bolesnika starijih od 70 godina taj udio povećava na oko 25% (40).

Međutim, poznato je da bi primjena NOAK-a i varfarina trebala smanjiti vjerojatnost za ishemijski moždani udar kod pacijenata s fibrilacijom atriya za 60% (47). Naše istraživanje korelira sa istraživanjem Cvitković, Božić i sur. koji su ustanovili da je tromboprofilaksu prije ishemijskog moždanog udara primalo 55% ispitanika. Pregledom 67 istraživanja kojima je tema bila primjena antikoagulacijske terapije u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom pokazalo je da 50% ispitanika kojima je propisan varfarin nalaze se izvan njegova terapijskog raspona. Upravo je strah od životno ugrožavajući krvarenja razlog čestog nepropisivanja ili primjena neadekvatnih doza antikoagulanasa kod pacijenata s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (48).

## **6.ZAKLJUČAK**

Ukupno 140 pacijenata u razdoblju od 1.1.2023 do 31.12.2023. godine primljeno je na Kliniku za neurologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci s dijagnozom moždanog udara i atrijske fibrilacije. Istraživanje pokazuje da u toj skupini bolesnika većinu s 54.3% čine žene s ukupni medijan dobi primljenih pacijenata od 83 godine. Istraživanje jasno potvrđuje povezanost atrijske fibrilacije i ishemijskog moždanog udara. Naime analizom podataka ustanovili smo da je 98.6% moždanih udara bilo ishemijskih MU.

Istraživanje pokazuje i zabrinjavajuću činjenicu prema kojoj je kod 30% bolesnika zaprimljenih zbog ishemijskog moždanog udara kod prijema novootkrivena fibrilaciju atrijsku. Također zabrinjavajuća je činjenica da 18 (12.9%) bolesnika unatoč poznatoj fibrilaciji atrijskoj ne uzima antikoagulantnu terapiju. Taj problem kao i novootkrivena fibrilacija atrijska čija je prva manifestacija ishemijski MU pokazuje potrebu za ciljanom terapijom te boljom edukacijom pacijenata ali i liječnika. EKG u ordinacijama obiteljske medicine, bolja kontrola aritmija i češće praćenje i bolja kontrola redovitog uzimanja antikoagulantne terapije također bi trebala biti fokus rada medicinskog osoblja. Naime u skupini bolesnika s poznatom fibrilacijom atrijskom koji su uzimali antikoagulantnu terapiju njih čak 80 (57.1%) unatoč terapiji dobili su ishemijski moždani udar. Ključni faktor u prevenciji tromboembolijskog incidenta u bolesnika s fibrilacijom atrijskom je suradljivost pacijenta i pravilno uzimanje propisane terapije.

Analizirana skupina također ukazuje visoku zastupljenost rizičnih čimbenika za moždani udar. Posebno visoka zastupljenost hipertenzije u ispitanjima od 117 bolesnika (83.6%) ukazuje i na važnost prevencije i učinkovite kontrole promjenjivih čimbenika rizika za moždani udar.

Kod promatranih pacijenata najčešće je propisana antikoagulantna terapija prije ishemijskog MU propisana u svrhu tromboprotekcije bila rivaroksaban s 23 (26.1%) te varfarin i apiksaban sa po 19 (21.6%) pacijenata. Kod otpusta najčešće propisivana antikoagulantna terapija edoksaban s 42 (35%) te rivaroksaban koji je uveden u terapiju kod 33 (27.5%) pacijenata. Prednost primjene NOAK-a u svrhu tromboprotekcije u bolesnika s fibrilacijom atrijskom u odnosu na varfarin je to što ne zahtijevaju rutinske kontrole antikoagulacijskog učinka. Doze NOAK-a zbog njihove eliminacije putem bubrega moramo prilagoditi glomerularnoj filtraciji pacijenata.

## 7.SAŽETAK

**CILJ:** Cilj istraživanja je utvrditi zastupljenost novootkrivenih nevalvularnih fibrilacija u bolesnika s moždanim udarom, utvrditi distribuciju bolesnika prema dobi i spolu. Utvrditi udio bolesnika koji su unatoč provedenoj tromboprofilaksi dobili moždani udar te analizirati propisanu antikoagulacijsku terapiju pri prijemu i pri otpustu pacijenta.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje analizira ukupno 140 pacijenata zaprimljenih na Kliniku za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1.1.2023. do 31.2023.godine s dijagnozom moždanog udara i fibrilacije atrijske. Podatci prikupljeni analizom medicinske dokumentacije uključuju dob i spol ispitanika, ima li pacijenta otprije dijagnosticiranu fibrilaciju atrijsku i ako ima uzima li propisanu terapiju, također bilježimo prisustvo čimbenika rizika; hipertenzija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, prethodni MU/TIA, karotidnih stenoza te podatke o tromboprofilaksi pri prijemu i pri otpustu pacijenta.

**REZULTATI:** Od 140 zaprimljenih pacijenata 54.3% su žene, a 45.7% muškarci, medijan dobi iznosi 83 godine. Novootkrivena nevalvularna atrijska fibrilacija dijagnosticirana je u 42 (30%) pacijenata, 80 (57%) pacijenata s fibrilacijom atrijskom unatoč antikoagulatornoj terapiji zadobivaju moždani udar, 18 (12.9%) pacijenata unatoč poznatoj fibrilaciji nije uzimalo tromboprofilaksu. 98.6% moždanih udara ishemijskog je tipa, a kod 2 (1.4%) pacijenata javlja se hemoragijski tip moždanog udara. Najzastupljeniji čimbenik rizika s 117 (83.6%) bolesnika je hipertenzija, a na drugom mjestu u 38 bolesnika (27.1%) je šećerna bolest. Pri prijemu najzastupljeniji NOAK je bio rivaroksabon koji je uzimalo 23 bolesnika (26.1%), dok pri otpustu najčešće prepisan NOAK bio je edoksabon uveden kod 42 (35%) bolesnika.

**ZAKLJUČAK:** Istraživanje pokazuje zabrinjavajuću činjenicu gdje 30% ispitanika zaprimljenih zbog moždanog udara imalo istodobno novootkrivenu nevalvularnu fibrilaciju atrijsku. Unatoč antikoagulantnoj terapiji 57% bolesnika doživjelo je moždani udar. Taj podatak ukazuje na potrebu za boljom edukacijom kako medicinskog osoblja tako i samih pacijenata. Ključ uspješne tromboprofilakse je suradnja pacijenta u vidu pravilnog uzimanja propisane terapije. Također istraživanje ukazuje na visoku zastupljenost rizičnih čimbenika među kojima se posebno ističe hipertenzija.

Ključne riječi: moždani udar, fibrilacija atrijska, tromboprofilaksa, hipertenzija

## 8.SUMMARY

**AIM:** The aim of the research is to determine the prevalence of newly discovered non-valvular fibrillation in patients with stroke, to determine the distribution of patients according to age and gender. To determine the proportion of patients who had a stroke despite thromboprophylaxis. we also analyze the prescribed anticoagulation therapy at admission and at discharge of the patient.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The research analyzes a total of 140 patients admitted to the Neurology Clinic of the Rijeka Clinical Hospital Center in the period from 1 January 2023. until 31.2023 with a diagnosis of stroke and atrial fibrillation. The data collected through the analysis of medical records include the age and gender of the subject, whether the patient has previously been diagnosed with atrial fibrillation and, if so, whether he is taking the prescribed therapy, we also record the presence of risk factors; hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, previous stroke/TIA, stenosis, and data on thromboprophylaxis at admission and discharge of the patient.

**RESULTS:** Of the 140 admitted patients, 54.3% were women and 45.7% were men, median age was 83 years. Newly discovered nonvalvular atrial fibrillation was diagnosed in 42 (30%) patients, 80 (57%) patients with atrial fibrillation suffered a stroke despite anticoagulant therapy, 18 (12.9%) patients did not take thromboprophylaxis despite known fibrillation. 98.6% of strokes are of the ischemic type, and 2 (1.4%) patients have a hemorrhagic type of stroke. The most frequently described risk factor with 117 (83.6%) patients is hypertension, and in second place with 38 (27.1%) patients is diabetes mellitus. At admission, the most common anticoagulant prescribed was rivaroxaban, which was prescribed in 23 (26.1%) patients, while at discharge, the most frequently prescribed anticoagulant drug was edoxaban introduced in 42 (35%) patients.

**CONCLUSION:** The research shows a worrying fact where 30% of subjects admitted for stroke have newly discovered non-valvular atrial fibrillation. Despite anticoagulation therapy, 57% of the subjects had a stroke. This data points to the need for better education of both the medical staff and the patients themselves. The key to successful thromboprophylaxis is the patient's cooperation in the form of taking the prescribed therapy correctly. The research also indicates a high prevalence of risk factors, among which hypertension stands out.

Key words: stroke, atrial fibrillation, thromboprophylaxis, hypertension



## 9.LITERATURA

1. Demarin V. The Latest Knowledge About the Prevention, Diagnosis and Treatment of Stroke in the Elderly. *Medicus* [Internet]. 2005 [pristupljeno 23.05.2024.];14(2\_Gerijatrija):219-228. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18863>.
2. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management Amy Guzik, MD; Cheryl Bushnell, MD, MHS. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157742/>.
3. Kralj, V., i Čukelj, P. (2022). 'Stroke – Will it be the Next Pandemic?', *Medicus*, 31(1 Moždani udar), str. 7-7. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/275909> (Datum pristupa: 23.05.2024.).
4. Haast RA, Gustafson DR, Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Dec;32(12):2100-7. doi: 10.1038/jcbfm.2012.141. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23032484; PMCID: PMC3519418. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23032484/>.
5. KADOJIĆ D, DIKANOVIĆ M, BITUNJAC M, VULETIĆ V, ČENGIĆ LJ, ROSTOHAR BIJELIĆ B. Epidemiology of stroke. *Periodicum biologorum* [Internet]. 2012 [pristupljeno 27.05.2024.];114(3):253-257. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/96786>
6. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. 2023 Aug 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30570990. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760452/>.
7. Feske SK. Ischemic Stroke. *Am J Med.* 2021 Dec;134(12):1457-1464. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.027. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34454905. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454905/>.
8. Henderson G.V. (2017). Transient ischemic attack and stroke. McKean S.C., & Ross J.J., & Dressler D.D., & Scheurer D.B.(Eds.), *Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e.* McGraw-Hill Education. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1872&sectionid=146986657>
9. Smith W.S., & Johnston S, & Hemphill, III J (2022). Introduction to cerebrovascular diseases. Loscalzo J, & Fauci A, & Kasper D, & Hauser S, & Longo D, & Jameson

J(Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095&sectionid=265448020>.

10. Sparaco M, Ciolli L, Zini A. Posterior circulation ischemic stroke-a review part II: imaging and acute treatment. *Neurol Sci*. 2019 Oct;40(10):2007-2015. doi: 10.1007/s10072-019-03936-x. Epub 2019 May 24. PMID: 31127426. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127426/>.
11. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*. 2015 Apr 15;91(8):528-36. PMID: 25884860. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884860/>.
12. Najnovije spoznaje u prevenciji, dijagnostici i liječenju moždanog udara u starijih osoba  
The Latest Knowledge About the Prevention, Diagnosis and Treatment of Stroke in the Elderly  
Vida Demarin Klinika za neurologiju KB "Sestre milosrdnice" 10000 Zagreb, Vinogradska c. 29. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/29390>.
13. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):309-16. doi: 10.1159/000362719. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25323674. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323674/>.
14. Demarin V. Najnovije spoznaje u prevenciji, dijagnostici i liječenju moždanog udara u starijih osoba. *Medicus [Internet]*. 2005 [pristupljeno 29.05.2024.];14(2\_Gerijatrija):219-228. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18863>.
15. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):295-308. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.001. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30704682. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704682/>.
16. Hisham NF, Bayraktutan U. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension in ischaemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):e4-14. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.001. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22682972. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682972/>.
17. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016 Apr;351(4):380-6. doi:

- 10.1016/j.amjms.2016.01.011. PMID: 27079344; PMCID: PMC5298897. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079344/>.
18. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Smoking and stroke: A mendelian randomization study. *Ann Neurol*. 2019 Sep;86(3):468-471. doi: 10.1002/ana.25534. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31237718; PMCID: PMC6701987. Dostupno na:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ana.25534>.
19. Romero JR, Morris J, Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008 Aug;2(4):287-303. doi: 10.1177/1753944708093847. PMID: 19124428; PMCID: PMC2729177. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124428/>.
20. Zamani P, Verdino RJ. Management of Atrial Fibrillation. *J Intensive Care Med*. 2015 Dec;30(8):484-98. doi: 10.1177/0885066614534603. Epub 2014 May 14. PMID: 24828991. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828991/>.
21. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732. PMID: 28450367; PMCID: PMC5500874. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28450367/>.
22. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, Caniego JL, Martínez Vila E, Díez Tejedor E; ad hoc committee of the SEN Study Group for Cerebrovascular Diseases; Fuentes B, Álvarez-Sabin J, Arenillas J, Calleja S, Castellanos M, Castillo J, Díaz-Otero F, López-Fernández JC, Freijo M, Gállego J, García-Pastor A, Gil-Núñez A, Giló F, Irimia P, Lago A, Maestre J, Martí-Fábregas J, Martínez-Sánchez P, Molina C, Morales A, Nombela F, Purroy F, Rodríguez-Yañez M, Roquer J, Rubio F, Segura T, Serena J, Simal P, Tejada J, Vivancos J; Spanish Neurological Society. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurologia*. 2014 Mar;29(2):102-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2011.09.012. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22152803. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22152803/>.
23. Henderson SJ, Weitz JI, Kim PY. Fibrinolysis: strategies to enhance the treatment of acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):1932-1940. doi: 10.1111/jth.14215. Epub 2018 Jul 20. PMID: 29953716. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29953716/>.

24. Parker S, Ali Y. Changing contraindications for t-PA in acute stroke: review of 20 years since NINDS. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Oct;17(10):81. doi: 10.1007/s11886-015-0633-5. PMID: 26277361. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277361/>.
25. Ramee SR, White CJ. Acute stroke intervention. *Curr Probl Cardiol.* 2014 Mar;39(3):59-76. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2013.11.004. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24528786. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24528786/>.
26. Smjernice za rehabilitaciju osoba nakon moždanog udara Tea SCHNURRER-LUKE-VRBANIĆ1, Viviana AVANCINI-DOBROVIĆ1, Žarko BAKRAN2, Mira KADOJIĆ3 u ime Hrvatskog društva za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu HLZ-a. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/240724>.
27. Farmakoterapija fibrilacije atrija Pharmacological Therapy of Atrial Fibrillation Robert Bernat Magdalena – Specijalna bolnica za kardiovaskularnu kirurgiju i kardiologiju 49217 Krapinske Toplice, Ljudevita Gaja 2 Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku 31000 Osijek, Trg Svetog Trojstva 3. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/97502>.
28. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Oct;29(5):1333-40. doi: 10.1053/j.jvca.2015.05.058. Epub 2015 May 8. PMID: 26384632. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384632/>
29. Zimetbaum P. Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 7;166(5):ITC33-ITC48. doi: 10.7326/AITC201703070. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2017 Jun 20;166(12 ):920. PMID: 28265666. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265666/>.
30. Himani V. Bhatt DO, MPA, Gregory W. Fischer MD, Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2015.05.058>. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384632/>.
31. Miyazaki S, Shah AJ, Scherr D, Haïssaguerre M. Atrial fibrillation: pathophysiology and current therapy. *Ann Med.* 2011;43(6):425-36. doi: 10.3109/07853890.2011.554426. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21361860. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21361860/>
32. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart.* 2003 Aug;89(8):939-43. doi: 10.1136/heart.89.8.939. PMID:

12860883;                      PMID:                      PMC1767799.                      Dostupno  
na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860883/>.

33. Lovrić Benčić, Martina. "Fibrilacija atrijska – najčešća postojana aritmija." *Medicus* 25, br. 2 Kardiologija danas (2016): 167-176. Dostupno na:<https://hrcak.srce.hr/170015>.
34. Alchaghouri S. Atrial fibrillation 1: classification and clinical implications. *Hosp Med*. 2004 Aug;65(8):471-5. doi: 10.12968/hosp.2004.65.8.15492. PMID: 15330348. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15330348/>.
35. Savelieva I, Camm AJ. Silent atrial fibrillation--another Pandora's box. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Feb;23(2):145-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2000.tb00794.x. PMID: 10709221. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10709221/>.
36. Guenancia C, Garnier F, Fichot M, Sagnard A, Laurent G, Lorgis L. Silent atrial fibrillation: clinical management and perspectives. *Future Cardiol*. 2020 Mar;16(2):133-142. doi: 10.2217/fca-2019-0066. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125174. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125174/>.
37. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021 Aug;41(4):348-364. doi: 10.1055/s-0041-1726332. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33851396. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851396/>
38. Podrid PJ. Atrial fibrillation in the elderly. *Cardiol Clin*. 1999 Feb;17(1):173-88, ix-x. doi: 10.1016/s0733-8651(05)70063-1. PMID: 10093772. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10093772/>.
39. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4. PMID: 19135613. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19135613/>.
40. Boursier-Bossy V, Zuber M, Emmerich J. Ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: When to introduce anticoagulant therapy? *J Med Vasc*. 2020 Apr;45(2):72-80. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.01.153. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32265018. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265018/>.
41. Soliman EZ, Bhavne PD, Chen LY. Electrocardiographic Diagnosis of Atrial Arrhythmias. *JAMA*. 2019 Aug 20;322(7):688-689. doi: 10.1001/jama.2019.10925. PMID: 31429875. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429875/>.

42. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/>.
43. Kanagaratnam L, Kowey P, Whalley D. Pharmacological Therapy for Rate and Rhythm Control for Atrial Fibrillation in 2017. *Heart Lung Circ.* 2017 Sep;26(9):926-933. doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.134. PMID: 28778376. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28778376/>.
44. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB, Van Gelder IC. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace.* 2020 Aug 1;22(8):1149-1161. doi: 10.1093/europace/euaa057. PMID: 32337542; PMCID: PMC7399700. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337542/>.
45. Parameswaran R, Al-Kaisey AM, Kalman JM. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Mar;18(3):210-225. doi: 10.1038/s41569-020-00451-x. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33051613. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051613/>.
46. Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J.* 2014 Sep 21;35(36):2454-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu291. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25053659. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053659/>.
47. CVITKOVIĆ, I., et al. (2015). 'TROMBOPROFILAKSA U BOLESNIKA S NEVALVULARNOM ATRIJSKOM FIBRILACIJOM HOSPITALIZIRANIH U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT ZBOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG

INFARKTA U ODNOSU NA TROMBOEMBOLIJSKI RIZIK I RIZIK KRVARENJA', *Acta medica Croatica*, 69(2), str. 97-105. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/147980> (Datum pristupa: 24.05.2024.).

48. Božić I, Cvitković I, Carević V, Čaljkušić K, Trgo G, Fabijanić D. PROCJENA TROMBOEMBOLIJSKOG RIZIKA I RIZIKA OD KRVARENJA U BOLESNIKA S NEREUMATSKOM ATRIJSKOM FIBRILACIJOM PRIMJENOM BODOVNIH SUSTAVA CHA2DS2-VASC I HASBLED. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2013 [pristupljeno 24.05.2024.];135(3-4). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172469>
49. Miličić D, Manola Š, Balint I, Butković Soldo S, Počanić D, Zaputović L. Vodič za praktičnu primjenu novih oralnih antikoagulanasa. Zagreb: Kerschoffset Zagreb d.o.o. 2015. Dostupno na: <https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2015/12/Vodic-za-oralne-antikoag.pdf>.
50. Ivičević N, Tomičić M. Indikacije za prekid uzimanja NOAK-a kod elektivnih kirurških zahvata - prikaz slučaja . *Medicina familiaris Croatica* [Internet]. 2019 [pristupljeno 24.05.2024.];27(1-2):59-65. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/230751>.
51. Imam YZ, Kamran S, Akhtar N, Deleu D, Singh R, Malik RA, Abdelmoneim MS, Bermejo P, Bourke P, Morgan D, Santos M, Joseph S, Shuaib A. Incidence, clinical features and outcomes of atrial fibrillation and stroke in Qatar. *Int J Stroke*. 2020 Jan;15(1):85-89. doi: 10.1177/1747493019830577. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30789323. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10879388/>.
52. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):915-26. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70193-5. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18722812; PMCID: PMC2665267. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722812/>.
53. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2068-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540112. Epub 2009 Apr 9. PMID: 19359645. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19359645/>.
54. Jaakkola J, Mustonen P, Kiviniemi T, Hartikainen JE, Palomäki A, Hartikainen P, Nuotio I, Ylitalo A, Airaksinen KE. Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation. *PLoS*



- One. 2016 Dec 9;11(12):e0168010. doi: 10.1371/journal.pone.0168010. PMID: 27936187; PMCID: PMC5148080. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27936187/>.
55. Borowsky LH, Regan S, Chang Y, Ayres A, Greenberg SM, Singer DE. First Diagnosis of Atrial Fibrillation at the Time of Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(3-4):192-199. doi: 10.1159/000457809. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28208140. Dostupno na:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10311748/>.
56. Nakamura A, Kuroda J, Ago T, Hata J, Matsuo R, Arakawa S, Kuwashiro T, Yasaka M, Okada Y, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3-4):196-204. doi: 10.1159/000445723. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27111222. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111222/>.
57. Jeong HY, Jung KH, Mo H, Lee CH, Kim TJ, Park JM, Oh M, Lee JS, Kim BJ, Kim JT, Kim J, Seo WK, Lee J, Cha JK, Ko SB, Bae HJ, Yoon BW. Characteristics and management of stroke in Korea: 2014-2018 data from Korean Stroke Registry. *Int J Stroke.* 2020 Aug;15(6):619-626. doi: 10.1177/1747493019884517. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31640489. Dostupno na:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640489/>.



## **10.ŽIVOTOPIS**

David Držak rođen je 9. prosinca 1999. godine u Sinju. Pohađao je osnovnu školu, „OŠ Marka Marulića Sinj“ i srednju školu, „Gimnazija Dinka Šimunovića Sinj“.

Akadske godine 2018./19. upisao je Medicinski fakultet u Rijeci.

Aktivno se služi engleskim jezikom u govoru i pisanju. Predmet interesa izvanfakultetskih aktivnosti predstavljaju glazba i nogomet.