

Приступ лечењу атријалне фибрилације у профилу кардиоваскуларног ризика: мултицентрична међународна студија

Синиша У. Павловић^{1,2}, Братислав Кирћански¹, Никола Радвановић¹, Срђан Распоповић¹, Велибор Јовановић¹, Габријела Никчевић¹, Мирјана Живковић¹, Горан Милашиновић^{1,2}

¹Пејсмејкер центар, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Атријална фибрилација (АФ), као најчешћа аритмија која захтева терапију, не излази из жиже интересовања истраживача. Праћење њене учесталости и ефеката лечења је добра смерница приступа све већем броју болесника код којих се овај поремећај ритма рада срца јавља.

Циљ рада Циљ испитивања је био да се процени успешност лечења АФ у посматраној групи испитаника и анализира профил чинилаца кардиоваскуларног ризика.

Методе рада Овом опсервационом, мултицентричном, међународном студијом пресека обухваћена су 584 пунолетна испитаника са АФ или синусним ритмом са АФ у анамнези која су лечена у 30 центара у Србији и Словенији. Процена успешности лечења АФ вршена је кроз анализу учесталости одговарајућег терапијског ефекта медикаментне контроле ритма или фреквенције код болесника са АФ.

Резултати Резултати истраживања су потврдили да је највећа учесталост трајања АФ дужа од седам дана, као и да је праћена симптомима. Неадекватно регулисана коморска фреквенција забележена је код 8,9% испитаника. Артеријска хипертензија је утврђена код две трећине, док су остали познати фактори кардиоваскуларног ризика установљени код око трећине испитаника. Ехокардиографски налази у групи испитаника са АФ потврдили су углавном одговарајућу функцију леве коморе уз благо увећање леву преткомору ($4,6 \pm 0,8$ cm). С повећањем година старости и времена од прве појаве АФ смањује се вероватноћа одржавања синусног ритма, док је АФ праћена симптомима позитивно утицала на синусни ритам. Статистички значајна повезаност је установљена између примене пропафенона, соталола и амјодарона и доброг терапијског одговора, док су бета-блокатори лоше утицали на вероватноћу успостављања и одржавања синусног ритма.

Закључак Обележја терапијског приступа, ризика и коморбидитета испитаника у Словенији и Србији су у највећој мери у складу с препорукама добре клиничке праксе, чиме се додатно истиче потреба њихове широке примене и на овим просторима.

Кључне речи: атријална фибрилација; кардиоваскуларни ризик; лечење

УВОД

Атријална фибрилација (АФ), као најчешћа аритмија која захтева терапију, и даље је у жижи интересовања истраживача. Преваленција АФ се увећава у старијим старосним групама, тако да је код младих особа она до 1%, а код особа старијих од 80 година учесталост аритмије већа од 7%, док је укупна преваленција у популацији између 1,5% и 6,2% [1, 2, 3]. Код болесника са слабошћу срца АФ је додатни фактор за болничко лечење [4]. Постоји тренд повећања учесталости АФ код особа средњег животног доба, па скорашње процене показују да ће у периоду који је пред нама једна од четири особе после 40. године добити АФ [5].

У великом броју студија посматрана је укупна смртност болесника са АФ, а резултати показују да је она независни фактор ризика за све узроке морталитета [6, 7]. У овим студијама укупна смртност болесника са АФ је двострука у односу на болеснике са синусним ритмом, а постоји и повећан ри-

зик од исхемијског можданог удара (од два до седам пута чешћи). Пролазни исхемијски мождани напади су још чешћи [8].

Етиологија, компликације и ризици су често повезани са специфичностима средине која се анализира, па је сасвим оправдано направити пресек стања на одређеном подручју. Због тога је планирано мултицентрично истраживање у Србији и Словенији.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог истраживања био је да се процени успешност лечења АФ у посматраној групи испитаника и анализира профил чинилаца кардиоваскуларног ризика. Одговарајући терапијски ефекат подразумевао је контролу ритма, односно одржање синусног ритма, или контролу фреквенције код болесника с перманентном АФ (срчана фреквенција ≤ 80 /минут, односно ≤ 110 /минут у стању мировања).

Correspondence to:

Siniša U. PAVLOVIĆ
Pejsmejker centar
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd
Srbija
pavlosini@yahoo.com

МЕТОДЕ РАДА

Урађена је опсервациона, мултицентрична студија пресека која је трајала четири месеца. Ниједна студијска процедура није ни на који начин утицала на редовну терапију болесника. Критеријуми процене ефеката примарних циљева праћени су кроз анализу контроле срчаног ритма или фреквенције (синусни ритам или АФ фреквенције ≤ 80 /минут, односно ≤ 110 /минут у стању мировања) и профил кардиоваскуларног ризика. Срчана фреквенција је одређивана након урађеног електрокардиограма при мировању.

У истраживање су укључени болесници из 30 центара у Србији и Словенији. Испитаници су биле особе старије од 18 година које су у анамнези имале податак о АФ или синусном ритму и АФ. Било перманентна, перзистентна или пароксизмална, АФ је морала бити документована барем месец дана пре укључивања у ово испитивање стандардним електрокардиограмом или холтер записом. Болесници нису били насумично изабрани, већ је циљ био да то буду болесници из популације коју лекари свакодневно сусрећу у својој клиничкој пракси. С обзиром на то да је у питању неинтервенцијско истраживање, није било терапије прописане протоколом, односно идентификовање болесника за укључивање у испитивање и преписивање терапије потпуно су били препуштени ординирајућем лекару.

Планирано је да подаци буду прикупљени на основу једне посете лекару, током које ће бити у тест-листе унесени подаци које лекар добије од болесника, без накнадног клиничког праћења болесника. Болесници су пре истраживања дали писани пристанак да се укључе у студију.

Структура података је обухватила опште и демографске податке о испитаницима, али и податке о: 1) особеностима АФ (пароксизмална, перзистентна, перманентна; асимптоматска, симптоматска); 2) лечењу АФ (нефармаколошко, фармаколошко; досадашње, тренутно); 3) чиниоцима ризика (кардиоваскуларни и CHADS₂ бодови) [9, 10]; 4) придруженим болестима (кардиоваскуларног система, осталих система); 5) истовременој терапији другим лековима; 6) ехокардиографским параметрима функције срца (укључујући податке о величини леве преткоморе, дијастолној дисфункцији, дебљини септума и задњег зида); 7) документованим нежељеним реакцијама на лек; и 8) броју интервенција због АФ или њених компликација током протеклих годину дана. Подаци су се сматрали валидним само уколико су добијени из свакодневне праксе.

Целокупно испитивање, обрада података и располагање резултатима урађени су у складу с принципима усвојеним на 18. Светској медицинској скупштини (Хелсинки, 1964) и каснијим изменама и допунама.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирана је група од 584 болесника просечне старости од 67 ± 11 година. У групи су била 383 мушкарца

(65,6%) и 192 жене (32,9%). Код девет испитаника (1,5%) подаци су били непотпуни. У групи испитаника са АФ мушкарци су били значајно млађи од жена (65 ± 11 према 72 ± 9 година; $p < 0,01$). Најчешће утврђен поремећај ритма била је АФ (67,1%) (Табела 1).

У групи испитаника са АФ највећа је учесталост оних код којих је АФ трајала дуже од седам дана (Табела 2). Средњи ниво коморске фреквенције код испитаника са АФ била је 80 ± 20 /минут. Међу испитаницима са АФ, у стању мировања регистрована је фреквенција нижа од 80/минут код 57,8% болесника, између 80 и 110/минут код 33,3%, а преко 110/минут код 8,9% болесника (Табела 3). Овај број болесника с фреквенцијом нижом од 110/минут јесте значајан јер су у питању болесници с релативно регулисаним нивоом фреквенције у АФ, док је код 8,9% установљена лоше регулисана АФ (Табела 3). Од свих испитаника 22% је навело да има осећај неправилног рада срца у тренутку испитивања, док је 68% навело да ове симптоме осећа повремено.

Табела 1. Учесталост атријалних поремећаја ритма у испитиваној групи

Table 1. Frequency of atrial arrhythmias in the study group

Атријални поремећаји ритма Atrial arrhythmias	Учесталост (%) Frequency (%)
Атријална фибрилација Atrial fibrillation	67.1
Синусни ритам Sinus rhythm	28.3
Атријални флатер Atrial flutter	2.7
Други поремећаји ритма Other arrhythmias	1.4

Табела 2. Трајање атријалне фибрилације (АФ)

Table 2. Duration of atrial fibrillation (AF)

Параметар Parameter	N	%
АФ трајања 0–6 дана AF duration 0–6 days	20	3.4
АФ трајања >7 дана AF duration >7 days	248	42.5
Спонтанa конверзија у синусни ритам Spontaneous conversion to sinus rhythm	28	4.8
Укупно Total	296	50.7

N – број болесника
N – number of patients

Табела 3. Ниво срчане фреквенције (СФ)

Table 3. Level of ventricular rate (VR)

Параметар Parameter	N	%
СФ <80/минут VR <80/minute	304	52.1
СФ 80–110/минут VR 80–110/minute	175	30.0
СФ >110/минут VR >110/minute	47	8.0
Непознато No data	58	9.9
Укупно Total	584	100.0

Табела 4. Време од регистровања прве појаве атријалне фибрилације**Table 4.** Time of the first registered episode of atrial fibrillation

Подаци Data		N	%
Потврђени Confirmed	<2 месеца <2 months	47	8.0
	2–12 месеци 2–12 months	115	19.7
	1–5 година 1–5 year	214	36.6
	>5 година >5 year	202	34.6
	Укупно Total	578	99.0
Непотпуни Incomplete	Укупно Total	6	1.0
Укупан број података Total number of data		584	100.0

Време од прве регистроване појаве АФ у испитиваној групи било је углавном у распону од једне године до пет година и више од пет година (Табела 4).

Као фактор ризика кардиоваскуларног коморбидитета доминантно је установљена артеријска хипертензија, и то код 66,6% испитаника. Други фактори су били: хипертрофија леве коморе (код 29,6% испитаника), дислипидемије (28,7%), централна и трбушна гојазност (28,6%), валвуларна обољења срца (22,9%), шећерна болест (21,2%) и хронична слабост срца (20,9%). Фактори ризика који излазе из оквира непосредног кардиоваскуларног коморбидитета утврђени су у знатном проценту, па је хронична слабост функције бубрега забележена код 8,9% испитаника, док су хипотиреоза и хронична опструктивна болест плућа установљене код 5,0% испитаника. Код анализираних коморбидитета повезаних с обољењима кардиоваскуларног система или других система и органа није забележена директна повезаност с учесталошћу одржања синусног ритма.

Ехокардиографски налази у групи испитаника са АФ потврђују углавном нормалну функцију леве коморе (просечна вредност ејекционе фракције била је $54 \pm 12\%$). Просечна величина леве преткоморе код испитаника са АФ била је $4,6 \pm 0,8$ cm, дебљина задњег зида $1,0 \pm 0,2$ cm, а септума $1,1 \pm 0,2$ cm. Више од 34% испитаника имало је потврђену дијастолну дисфункцију.

Урађена је мултипла, бинарна логистичка регресија која је показала да параметри године старости, време од прве појаве АФ и постојање или изостанак клиничке експресије АФ имају статистички значајан утицај на одржање синусног ритма. С повећањем година старости и времена од прве епизоде АФ смањивала се вероватноћа одржавања синусног ритма, док је АФ праћена симптомима позитивно утицала на очување синусног ритма (Табела 5).

Утврђена је статистичка повезаност између примене лекова из групе антиаритмика и одржања синусног ритма код испитаника нашег истраживања. Статистички значајна веза откривена је између примене пропafenона, соталола и амјодарона и позитивног терапијског одговора, док су бета-блокатори лоше утицали на вероватноћу успостављања и одржања синусног ритма (Табела 6). Један антиаритмик током тадашње терапије примало је 62,8% испитаника, два антиаритмика 23,8%, док три антиаритмика није користио ниједан испитаник, а чак 13,4% испитаника није примало никакву антиаритмичку терапију (Табела 7). Примена антиаритмика прве групе била је врло ретка. Пропафенон је користио 10,3% болесника, а у ранијој терапији 15,6%; само један болесник је користио флекаинид, односно дизопирамид у часу прегледа, а по три испитаника дала су податак да су ове лекове раније узимали. Бета-блокаторе је примењивало 64,9% испитаника, а у ранијој терапији 59,2%. Амјодарон је коришћен код 27,9% испитаника, а у претходном лечењу код 26,4%, док је соталол у тренутку испитивања био преписан за 2,2% болесника, а као претходни третман код 4,5%. У испитиваној групи болесника верапамил је примењивало 4,3% испитаника, а раније 6,7%. Дилтиазем је коришћен код свега три болесника, а раније у терапији код 12.

У току последњих годину дана кардиолошки је била контролисана већина испитаника (73,0%).

ДИСКУСИЈА

Већ је истакнут проблем повећања учесталости АФ, јер више од шест милиона Европљана има АФ која утиче

Табела 5. Повезаност одлика болесника и клиничких података с одржавањем синусног ритма***Table 5.** Correlation between patient characteristics and clinical data with the maintenance of sinus rhythm*

Предиктор Predictor	B	SE	Sig.	Exp(B)	95% CI за B	
					Доњи Lower	Горњи Upper
Старост Age	-0.030	0.011	0.006	0.971	0.950	0.991
Пол Sex	0.060	0.057	1.050	0.295	-0.053	0.173
Време од регистровања прве појаве АФ Time of the first registered episode of AF	-4.655	0.721	0.000	0.010	0.002	0.039
Симптоматична АФ Symptomatic AF	1.182	0.295	0.000	3.262	1.831	5.811

* Зависна променљива: синусни ритам

B – коефицијент регресије; SE – стандардна грешка; Sig. – значајност; Exp(B) – експоненција коефицијента B; CI – интервал поверења

* Dependent variable: sinus rhythm

B – regression coefficient; SE – standard error; Sig. – significance; Exp(B) – exponentiation of the B coefficient; CI – confidence interval

Табела 6. Повезаност лечења антиаритмичима с одржавањем синусног ритма***Table 6.** Correlation between antiarrhythmic therapy and maintenance of sinus rhythm*

Предиктор Predictor	B	SE	Sig.	Exp(B)	95% CI za Exp(B)	
					Доњи Lower	Горњи Upper
Пропафенон Propafenone	1.512	0.307	0.00	4.535	2.482	8.285
Флекаинид Flecainide	22.997	40.0	1.00	9.718	0.002	4.260
Дизопирамид Disopyramide	-19.409	40.9	1.00	0.001	0.005	9.260
Бета-блокатор β blocker	-0.657	0.211	0.002	0.519	0.343	0.784
Соталол Sotalol	2.249	0.695	0.001	9.476	2.427	37.00
Амјодарон Amiodarone	1.168	0.219	0.00	3.214	2.091	4.941
Верапамил Verapamil	-0.330	0.541	0.54	0.719	0.249	2.076
Дилтиазем Diltiazem	-20.065	23.4	0.99	0.004	0.012	8.250

* Зависна променљива: синусни ритам

* Dependent variable: sinus rhythm

Табела 7. Распдела испитаника у зависности од врсте примењене антиаритмичке терапије**Table 7.** Distribution of patients according to type of antiarrhythmic therapy

Терапија Therapy	Број антиаритмичка Number of antiarrhythmics								Укупно Total	
	0		1		2		3			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Садашња Current	78	13.4	367	68.2	139	23.8	0	0	584	100.0
Ранија Previous	115	19.7	308	52.7	135	23.1	26	4.4	584	100.0

на њихове свакодневне активности, квалитет живота, али и обавезе у вези с терапијом, контролним прегледима, компликацијама и – што се такође не сме занемарити – трошкове лечења. Преваленција АФ се непрестано повећава у последњих педесет година. Њена учесталост је све већа код особа старије животне доби, док је код деце занемарљива [11, 12]. Узроке пораста учесталости треба тражити у значајно дужем људском веку, али и све већој преваленцији фактора ризика за појаву АФ, као што су гојазност, артеријска хипертензија и шећерна болест. Велики социоекономски значај има повећање учесталости АФ код особа млађег и средњег животног доба [5].

Када је реч о учесталости АФ по декадама и просечној старости испитаника, резултати наше студије су потпуно у складу с подацима из литературе [13]. Нешто виша учесталост код млађих испитаника у нашој студији не изненађује и доводи се у везу с трендом ранијег развоја кардиоваскуларних обољења, а одговара налазима неких студија које су анализирале животне навике и факторе ризика на овим просторима [14].

Познато је да је етиопатогенеза АФ комплексна, те да укључује функционалне и структурне промене срца, превасходно леве преткоморе, мењајући способност провођења кроз миокард леве преткоморе, чиме ствара услове за појаву аритмије. Ипак, АФ се у око 10% случајева јавља код особа без придруженог структурног обољења срца или других фактора ризи-

ка за настанак аритмије, што доприноси сложености откривања, испитивања и лечења ове аритмије [13].

Највећи број студија испитивао је учесталост пароксизмалне, хроничне и први пут регистроване АФ. Студија ALFA је показала учесталост пароксизмалне АФ од 22,0%, хроничне АФ од 51,4% и новорегистроване АФ од 26,4% [15]. У нашем истраживању пароксизмална АФ је установљена код 9,4% испитаника, АФ која је трајала дуже од седам дана код 83,8%, док је код 6,8% болесника откривена прва појава АФ (Табела 2). Велика преваленција хроничне АФ упућује на израженији коморбидитет наших испитаника и лошу контролу АФ. Виши степен контроле се постиже оптималном фармаколошком терапијом, с циљним нивоом контроле од око 80%, а тек ако она не да жељене резултате, треба размотрити нефармаколошке мере лечења [16].

Треба нагласити да је лечење АФ неопходно. Озбиљност приступа терапији зависи од много фактора, али је најчешће неопходно предвидети терапију која води смањењу симптома, спречавању тежих компликација повезаних са АФ, контроли коморског ритма, припреми за евентуалну конверзију у синусни ритам или припреми за интервентне електрофизиолошке процедуре и адекватном лечењу пратећих болести срца [3]. У нашем истраживању код 8,9% испитаника са АФ забележена је фреквенција од преко 110/минут, што је велика учесталост, која издваја групу болесника с лоше регулисаном АФ, а тиме и повећаног ризика.

Одлучили смо се за мање стриктан приступ контроле фреквенције: за границу добро регулисане фреквенције узели смо мање од 110/минут у стању мировања, јер се показало да је овакав приступ једнако ефикасан у погледу укупног кардиоваскуларног морталитета, хоспитализације због слабости срца, можданог удара, крварења и тромбоемболизма као и онај код којег је добро регулисана фреквенција дефинисана као <80/минут при мировању, односно <110/минут при умереном напору [17]. Нашом студијом је потврђено да највећи број испитаника има субјективне сметње у виду осећаја неправилног рада срца, које непосредно повезује са АФ. Треба напоменути да осећај неправилног срчаног рада није једини, али јесте високо специфичан и најчешћи симптом код особа са АФ. С повећањем година старости и времена од прве појаве АФ смањује се вероватноћа одржавања синусног ритма, а АФ праћена симптомима има позитиван утицај на постојање синусног ритма. То објашњавамо већом мотивацијом болесника који имају симптоме да се лече.

Када је реч о примени антиаритмика, и поред свих недостатака, у клиничкој пракси се за њихову класификацију најчешће користи Синг-Вон-Вилијемсова класификација [18, 19]. У корекцији преткоморских поремећаја срчаног ритма најчешће се примењују лекови класе Ia, Ic и III и поред чињенице да је њихова примена повезана с извесним степеном проаритмогености [18, 19]. У већем броју плацебо-контролисаних рандомизираних студија пропафенон је показао одговарајући ниво ефикасности у конверзији изненада настале АФ у синусни ритам. Тако је, према резултатима ових студија, конверзија у синусни ритам после интравенске примене пропафенона била успешна у 41–91% случајева. Пропафенон је показао значајан ниво ефикасности и при оралној примени током дужег периода [11].

Флекаинид дат интравенски болеснику с новонасталом АФ у прва 24 сата од појаве и потврде АФ помаже успостављању синусног ритма у периоду од шест сати од примене (67–92%), а већина се враћа у синусни ритам у првих сат времена после интравенске примене. Орална примена флекаинида може бити такође успешна код новонасталих АФ [11]. Код развоја коморских поремећаја ритма, примена флекаинида није индикована још од студије CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), у којој је дата предност плацебу у овој индикацији у односу на терапију флекаинидом и енкаинидом [20]. Пропафенон и флекаинид имају ограничену ефикасност у конверзији перзистентне АФ, а треба их избегавати код болесника код којих је основна болест везана за слабост срца и слабију исхраћеност срчаног мишића крвљу [11].

Бета-блокатори се не сматрају довољним у превенцији пароксизмалне АФ, осим код АФ повезане с тиреотоксикозом или која је индукована физичким оптерећењем. Тако је у једној рандомизираној студији на 394 болесника употреба метопролола била повезана са стопом рецидива АФ од 47,7%, у поређењу са 59,9% у контролној групи испитаника [21]. У другој студији

је анализирана ефикасност интравенске примене метопролола (79 болесника) у заустављању АФ, с успешношћу од 13%, док релевантни подаци за друге лекове из ове групе (атенолол, карведилол, бисопролол, пропранолол, тимолол или есмолсол) не постоје [11].

Амјодарон је знатно брже од флекаинида или пропафенона доводио до конверзије у синусни ритам. Једно занимљиво концепирано истраживање је показало да је приближна стопа конверзије за 24 часа уколико је дат плацебо била 40–60%, а уколико је дат амјодарон 80–90% [19]. Амјодарон спречава понављање АФ боље него пропафенон и соталол, па се сматра индикованим код болесника с честим, симптоматским АФ, или уколико постоје рецидиви при примени других антиаритмика [11]. У студији SAFE-T (*Sotalol Amiodarone atrial Fibrillation Efficacy Trial*) ефикасност соталолу за одржавање синусног ритма није била слабија у поређењу с амјодароном у подгрупи испитаника с исхемијском болешћу срца [22]. Соталол се показао једнако делотворним у спречавању рецидива АФ као и фиксне комбинације кинидина и верапамила, али мање делотворним од амјодарона [23].

Недихропиридински антагонисти калцијумових канала (верапамил и дилтиазем) ефикасни су код акутне и хроничне контроле фреквенције АФ, али их треба избегавати код болесника са систолном слабешћу срца [11].

У студији AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) бета-блокатори су потврђени као најделотворнија класа лекова у контроли фреквенције и постизању циљне фреквенције код 70% болесника, у поређењу са 54% где је циљна фреквенција постигнута коришћењем блокатора калцијумових канала [24]. Ипак, бета-блокаторе треба опрезно дозирају и примењивати код болесника са АФ и слабошћу срца с манифестним умањењем ејекционе фракције. И поред ређе примене потврђено је да су верапамил и дилтиазем, када се користе у лечењу АФ, једини лекови који су повезани с побољшањем квалитета живота болесника и њиховим бољим подношењем напора. Однос примене ове терапије и бета-блокатора у нашој студији (4,8% наспрам 64,9%) потврђује добру усклађеност с актуелним препорукама.

Када је реч о примени антикоагуланса, користи се скор CHADS₂ (слабост срца, хипертензија, старост, шећерна болест, мождани удар), који интегрише елементе из неколико претходних покушаја дефиниције ризика. Познато је да су број и учесталост фактора ризика код болесника са АФ значајно већи, као што је и АФ сама по себи често последица дејства неких од тих фактора ризика. Још је у Фрамингамској (*Framingham*) студији појава АФ повезана с процесом биолошког старења, шећерном болешћу, неадекватно регулисаном хипертензијом, болестима залистака, слабошћу срца и можданим ударима [25]. Такође, с већ постојећом и потврђеном АФ често коегзистирају болести као што су исхемијска болест срца, нерегулисана хипертензија, синдроми преексцитације, али и „вансрчани“ узроци, попут акутних инфекција, поремећаја електролитног

статуса и различитих облика интраторакалних обољења (карциноми плућа, плеурални излив, емболија плућа и поремећаји функције штитасте жлезде). Као посебну издвајамо АФ која се региструје после кардиохирушког захвата, што продужава болничко лечење, али и значајно увећава ризик од развоја слабости срца, можданог удара или тромбоемболијских компликација других локализација [26]. У нашој студији коронарна болест је забележена код 10,4% испитаника, док се у литератури наводи њена скоро двоструко већа учесталост [27].

Код испитаника нашег истраживања артеријска хипертензија је била најчешћи фактор ризика. Одмах иза ње по учесталости била је хипертрофија леве коморе (29,6% испитаника); следе дислипидемије (28,7%), централна или трбушна гојазност (28,6%), обољења или дегенеративне промене на залистцима (22,9%) и поремећај гликемије (21,2%). У немачком регистру гојазност је издвојена као фактор ризика код 25% болесника са АФ, а поремећаји метаболизма шећера код 20% [28]. Шећерна болест је у многим студијама означена као независан фактор ризика за развој АФ [11], што је потврђено и нашим истраживањем.

Хронична опструктивна болест плућа се јавља код 10–15% болесника са АФ, али се сматра у већој мери значајном за кардиоваскуларни ризик уопште [11]. У нашој студији 5% испитаника је дало податак о овом обољењу.

Клинички је најзначајнији однос учесталости АФ и можданог удара, јер се АФ сматра независним предсказатељем. У нашем истраживању 2,7% испитаника навело је да је доживело раније мождани удар, а код 2,9% утврђена је претходна манифестација тромбоемболијских болести. Значај ове повезаности није само у потврђеном ризику, него и у већој смртности, већем коморбидитету, чешћим хоспитализацијама и дужем боравку у болницама болесника који су имали мождани удар и имају АФ, у односу на болеснике који су доживели мождани удар а немају АФ.

Када је реч о терапији за контролу фреквенције, у литератури се не налази потврда о утицају на функцију леве коморе, али се могу јавити њени нежељени ефекти који се манифестују појавом атриовентрикуларних поремећаја провођења, блока различитог нивоа и брадикардије, посебно при примени бета-блокатора, амјодарона или недихидропиридинских антагониста калци-

јумових канала. Учесталост манифестних нежељених дејстава је већа уколико је у питању пароксизмална АФ и ако је реч о особама старије животне доби [11]. У нашем истраживању нежељена дејства антиаритмијских лекова забележена су код 19,1% испитаника, од чега се 12,4% могу повезати с кардиоваскуларним манифестацијама (најчешће су се јављали успорен рад срца, хипотензија и погоршање симптома слабости срца), док је некардиоваскуларних манифестација било 15,8% (најчешће малаксалост, поремећаји функције штитасте жлезде и корнеални депозити). Преклапање процена учесталости је последица чињенице да се код неких испитаника јавило више нежељених ефеката.

Већина наших испитаника одлазила је редовно на контролне прегледе, што потврђује да перцепција значаја терапије постоји, али потврђује и повећане трошкове лечења ових болесника.

ЗАКЉУЧАК

Пропафенон, соталол и амјодарон су показали значајан и позитиван однос ка примарном терапијском одговору, док су бета-блокатори имали негативан утицај на вероватноћу успостављања и одржања синусног ритма. Знатно је више испитаника било у синусном ритму када је примењивана терапија пропафеноном, соталолом и амјодароном него применом бета-блокатора. Резултати истраживања су потврдили да у лечењу АФ, посебно код особа старије животне доби, с чешћим придруженим обољењима, треба применити одговарајући третман сходно препорукама добре клиничке праксе због великог ризика од настанка можданог удара.

Терапијски приступ, ризик и коморбидитети испитаника у Словенији и Србији се у највећој мери поклапају с препорукама добре клиничке праксе, чиме се додатно истиче потреба њихове широке примене и на овим просторима.

ЗАХВАЛНИЦА

Испитивање је подржала фирма *Sanofi Aventis d.o.o.* у Србији и Словенији. Аутори су имали приступ свим подацима и одговорни су за припрему рукописа за објављивање.

LITERATURA

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiological features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *N Eng J Med.* 1982; 306:1018-22.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995; 155(5):469-73.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006; 114:e257-e354.
4. Mancia G, Backer DG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007; 28:1462-536.
5. Lloyd-Jones MD, Wang TJ, Leip EP. Lifetime risk for the development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 110:1042-6.
6. 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.
7. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur Heart J.* 2013; 34(14):1061-7.
8. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmstead County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006; 114:119-25.
9. Gage BF, Van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation.* 2004; 110(16):2287-92.
10. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001; 285(22):2864-70.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. 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.
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart.* 2001; 86(5):516-21.
13. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998; 82(8A):2N-9N.
14. Mihajlović B, Pavlović S. Analiza specifičnosti standardnih faktora rizika za nastanak koronarne bolesti na populaciji od 30008 stanovnika opštine Laktaši (Republika Srpska). *Srce i krvni sudovi.* 2011; 30(4):251-6.
15. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation.* 1999; 99:3028-35.
16. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1697-702.
17. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuninga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010; 362(15):1363-73.
18. Bramah N. Singh pharmacological actions of certain cardiac drugs and hormones: focus on antiarrhythmic mechanisms [PhD thesis]. Oxford, UK: Hertford College and University of Oxford; 1971.
19. Lip GY. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgraduate Medical Journal.* 1995; 71(838):457-65.
20. Pratt CM, Moyé LA. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, Casting Suppression in a Different Light. *Circulation.* 1995; 91:245-7.
21. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(1):139-46.
22. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005; 352:1861-72.
23. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J.* 2004; 25:1385-94.
24. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1201-8.
25. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994; 271(11):840-4.
26. Obrenović-Kirčanski B, Orbović B, Vraneš M, Parapid B, Kovačević-Kostić N, Velinović M, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: possibilities of prevention. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(7-8):521-7.
27. Walraven VC, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288:2441-8.
28. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009; 11:423-34.

Approach to the Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Cardiovascular Risk Profile: Multicentric International Study

Siniša U. Pavlović^{1,2}, Bratislav Kirčanski¹, Nikola Radovanović¹, Srdjan Raspopović¹, Velibor Jovanović¹, Gabrijela Nikčević¹, Mirjana Živković¹, Goran Milašinović^{1,2}

¹Pacemaker center, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

²University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Atrial fibrillation (AF), the most common arrhythmia that requires treatment, does not come out of the focus of researchers. Monitoring its prevalence and effects of therapy is a good guideline approach to the growing population of patients in which this arrhythmia occurs.

Objective The aim of the study was to evaluate the efficacy of treatment of AF and cardiovascular profiles in the observed population.

Methods In this observational, cross-sectional, multicenter, international study, 584 patients in 30 centers in Serbia and Slovenia, older than 18 years and with AF or in sinus rhythm with a history of AF, were included. The assessment of the efficacy of treatment of AF was performed by analyzing the frequency of adequate therapeutic effect of medication in rhythm or frequency control in patients with AF.

Results The results confirmed that the highest incidence of AF duration is more than seven days, and is accompanied by symptoms. Inadequate frequency regulation was registered at 8.9%

of patients. Hypertension was registered in two-thirds of all patients, while other cardiovascular risk factors were registered in about one-third of patients. An echocardiographic finding in the group of patients with AF confirms generally adequate left ventricular function with a slightly enlarged left atrium (4.6 ± 0.8 cm). Increasing age and time from the first episode of AF decreases the probability of maintaining sinus rhythm, while symptomatic AF had a positive impact on the presence of sinus rhythm. Propafenone, sotalol and amiodarone showed a statistically significant connection with a positive therapeutic response, while β -blockers had a negative impact on the probability of establishing and maintaining sinus rhythm.

Conclusion Characteristics of therapeutic approaches, risks, comorbidity of patient populations in Slovenia and Serbia correspond to the fullest extent with the recommendations for good clinical practice, which further stresses the need for extensive measures in these regions.

Keywords: atrial fibrillation; cardiovascular risk factors; treatment

Примљен • Received: 30/10/2014

Ревизија • Revision: 08/05/2015

Прихваћен • Accepted: 23/06/2015