

Farmakoterapija atrijalne fibrilacije

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju

Definicija atrijalne fibrilacije

- ***Atrijalna fibrilacija (AF) je pretkomorska tahiaritmija koju odlikuje neusklađena električna aktivacija pretkomora, sa posljedično neefektivnom pretkomorskom kontrakcijom.***
- AF je najčešća neprekidna srčana aritmija u kliničkoj praksi, a njena učestalost raste sa starenjem:
 - Do 60 godina 0.4-1% u opštoj populaciji
 - Od 65 godina kreće se od 2-5%, a 8% kod ≥ 80 godina.
- 80% aritmija dešava se kod pacijenata sa organskom bolešću srca.
- ***ESC Preporuke za dijagnozu i menadžment atrijalne fibrilacije 2020 (Evropsko udruženje kardiologa-ESC i Evropsko udruženje za kardio-torakalnu hirurgiju-EACTS).***

Uzroci atrijalne fibrilacije



KARDIOGENI UZROCI	NEKARDIOGENI UZROCI
Reumatska bolest srca	Disfunkcija tiroidne žlijezde
Ishemijska bolest srca	Gojaznost
Kongestivna srčana insuficijencija	Diabetes mellitus
Valvularna bolest srca	Hronična opstruktivna bolest
Hipertenzija	Hronična bolest bubrega
Miokardiopatije	Plućna embolija
Kongenitalni poremećaji	Moždano krvarenje
Oboljenje sinusnog čvora	Izolovana fibrilacija
	Prekomjerna upotreba alkohola

Obrasci atrijalne fibrilacije



PRVI PUT DIJAGNOSTIKOVANA AF-AF koja nije dijagnostikovana ranije, bez obzira na trajanje i prisustvo/ozbiljnost simptoma.

PAROKSIZMALNA AF-ako se aritmija zaustavlja spontano (obično u 48 h) ili uz intervenciju unutar 7 dana od pojave.

PERZISTENTNA AF-trajanje kontinuirano >7 dana, uključujući epizode prekinute kardioverzijom (lijekovima ili uređajima za kardioverziju) nakon ≥ 7 dana.

DUGOTRAJNA PERZISTENTNA AF-kontinuirano trajanje >1 godine kada je odlučeno da se usvoji strategija kontrole ritma

PERMANENTNA AF-kada je postojanje aritmije prihvaćeno od strane pacijenta i ljekara, bez daljih pokušaja da se vrati/održi sinusni ritam.



Klinički tipovi atrijalne fibrilacije (1)

SEKUNDARNA AF KOD STRUKTURNE BOLESTI SRCA-kod pacijenata sa sistolnom ili dijastolnom disfunkcijom LK, dugotrajnom hipertenzijom sa hipertrofijom LK, i/ili drugom strukturnom bolesti srca.

Liječenje osnovnog poremećaja, uporedo sa liječenjem epizoda AF, obično dovodi do zaustavljanja aritmije bez njenog ponavljanja.

FOKALNA AF-kod osoba <60 godina bez kliničkih i ehokardiografskih dokaza kardiopulmonalnog oboljenja, uključujući hipertenziju.

Povoljna prognoza tromboembolizma i nizak mortalitet. Starenjem i razvojem srčanih abnormalnosti raste rizik od tromboembolizma i smrti.

POLIGENSKA AF-kod pacijenata koji su nosioci gena povezanih sa ranom pojavom AF.

Klinički tipovi atrijalne fibrilacije (2)



POSTOPERATIVNA AF-novonastala AF nakon velike (tipično kardijalne) operacije kod pacijenata koji su ranije bili u sinusnom ritmu i nisu imali istoriju AF. Obično prestaje sama od sebe

AF KOD PACIJENATA SA MITRALNOM STENOZOM ILI PROTETSKOM VALVULOM-nakon operacije mitralne valvule i u nekim slučajevima druge valvularne bolesti

AF KOD SPORTISTA-obično paroksizmalna

MONOGENSKA AF-kod pacijenata sa nasljednim kardiomiopatijama, uključujući kanalopatije



Dijagnoza atrijalne fibrilacije

SIMPTOMI: Osjećaj neregularnog rada (lupanja) srca, podrhtavanja, treperenja, dispnea, umor ili bez simptoma („tiha“ AF).

Prvi nastup atrijalne fibrilacije može predstavljati neposredno, po život opasno stanje, kao što je akutni infarkt miokarda ili plućna embolija.

FIZIKALNI PREGLED: Nepravilan rada srca, nepravilan puls i nepravilne jugularne venske pulsacije.

EKG je zlatni standard za dijagnozu atrijalne fibrilacije, i njegovo dokumentovanje je neophodno za postavljanje dijagnoze.

EKG MONITORING potreban za pacijente kod kojih postoji sumnja na AF, a nije dokazana („tiha“ AF).

TRANSTORAKALNI EHO za usmjeravanje terapije (kod svih pacijenata)

EKG kod atrijalne fibrilacije (1)

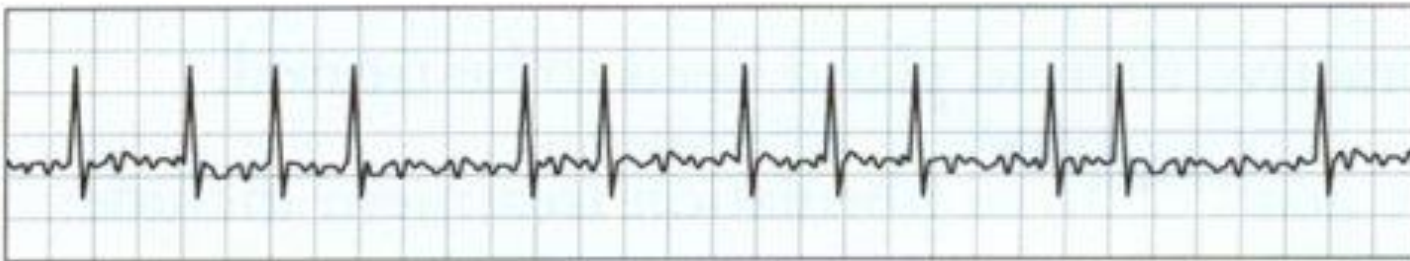
AF je definisana kao srčana aritmija sa sljedećim karakteristikama:

1. **EKG pokazuje „apsolutno“ iregularne RR intervale** tj. RR intervale koji ne prate ponavljajući obrazac.
2. **Nema jasnih P talasa na EKG-u.** Prividno regularna atrijalna električna aktivnost se može vidjeti na nekim EKG odvodima, načešće na V1.
3. **Iregularna pretkomorska aktivacija.** Dužina atrijalnog ciklusa (kada je vidljiva) tj. intervali između dvije aktivacije atrijuma, je obično promjenljiva <200ms (>300 otkucaja u minuti).

EKG kod atrijalne fibrilacije (2)



ECG tracing of a normal heart rhythm.



In atrial fibrillation, the tracing shows tiny, irregular "fibrillation" waves between heartbeats. The rhythm is irregular and erratic.

Epizoda koja traje minimalno 30 s na EKG je dijagnostička za AF.

Liječenje atrijalne fibrilacije

Tretman pacijenata treba da bude individualan.

Kod svih pacijenata s atrijalnom fibrilacijom, tretman treba da bude usmjeren prema postojećem hroničnom stanju koje je predisponirajuće za AF (npr. hipertenzija, oboljenja štitne žlijezde, valvularna bolest srca), te na bilo koji faktor koji može prouzrokovati akutnu epizodu (npr. lijekovi, infarkt, plućna embolija, infekcija).

CILJ LIJEČENJA

1. Smanjiti rizik od tromboembolizma
2. Sprečavanje insuficijencije srca
3. Smanjiti ili otkloniti simptome (kontrola frekvence, kontrola ritma)

***Za ispit iz Kliničke farmakologije ponoviti farmakologiju (mehanizam djelovanja, neželjene reakcije i interakcije) lijekova u liječenju AF.**
Literatura Farmakologija, Varagić-Milošević.

Zbir faktora rizika za nastanak tromboembolije $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_\text{c}$

	Faktori rizika	Poeni
C	Kongestivna srčana insuficijencija Znakovi/simptomi srčane insuficijencije ili objektivni dokazi redukovane eejkcione frakcije lijevog ventrikula	+1
H	Hipertenzija Krvni pritisak u miru iznad 140/90 u najmanje dva mjerenja ili aktuelni hipertenzivni tretman	+1
A₂	Dob 75 godina ili stariji	+2
D	Diabetes mellitus Glukoza našte>7 mmol/l ili terapija sa oralnim hipoglikemijskim lijekovima i/ili insulinom	+1
S₂	Prethodni moždani udar, TIA ili tromboembolizam	+2
V	Vaskularna bolest Prethodni infarkt miokarda, periferna aortna bolest ili aortni plak	+1
A	Dob 65-74 godine	+1
S_c	Pol (žene)	+1

Prevenција moždanog udara kod AF

Procjena rizika od moždanog udara prema $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VAS}_c$:

- **0 kod muškaraca i 1 kod žena**-bez antitrombocitne ili antikoagulantne terapije (nizak rizik)
- **1 kod muškaraca i 2 kod žena**-razmotriti primjenu oralnih antikoagulanasa
- **≥ 2 kod muškaraca i ≥ 3 kod žena**-preporučena primjena oralne antikoagulantne terapije

Procjena rizika od krvarenja-HAS BLED

H-hipertenzija
A-abnormalna funkcija bubrega ili jetre
S-moždani udar
B-sklonost ili predispozicija za krvarenje
L-labilan INR (ako je pacijent na VKA)
E-osobe ≥ 65 godina
D-lijekovi ili alkohol

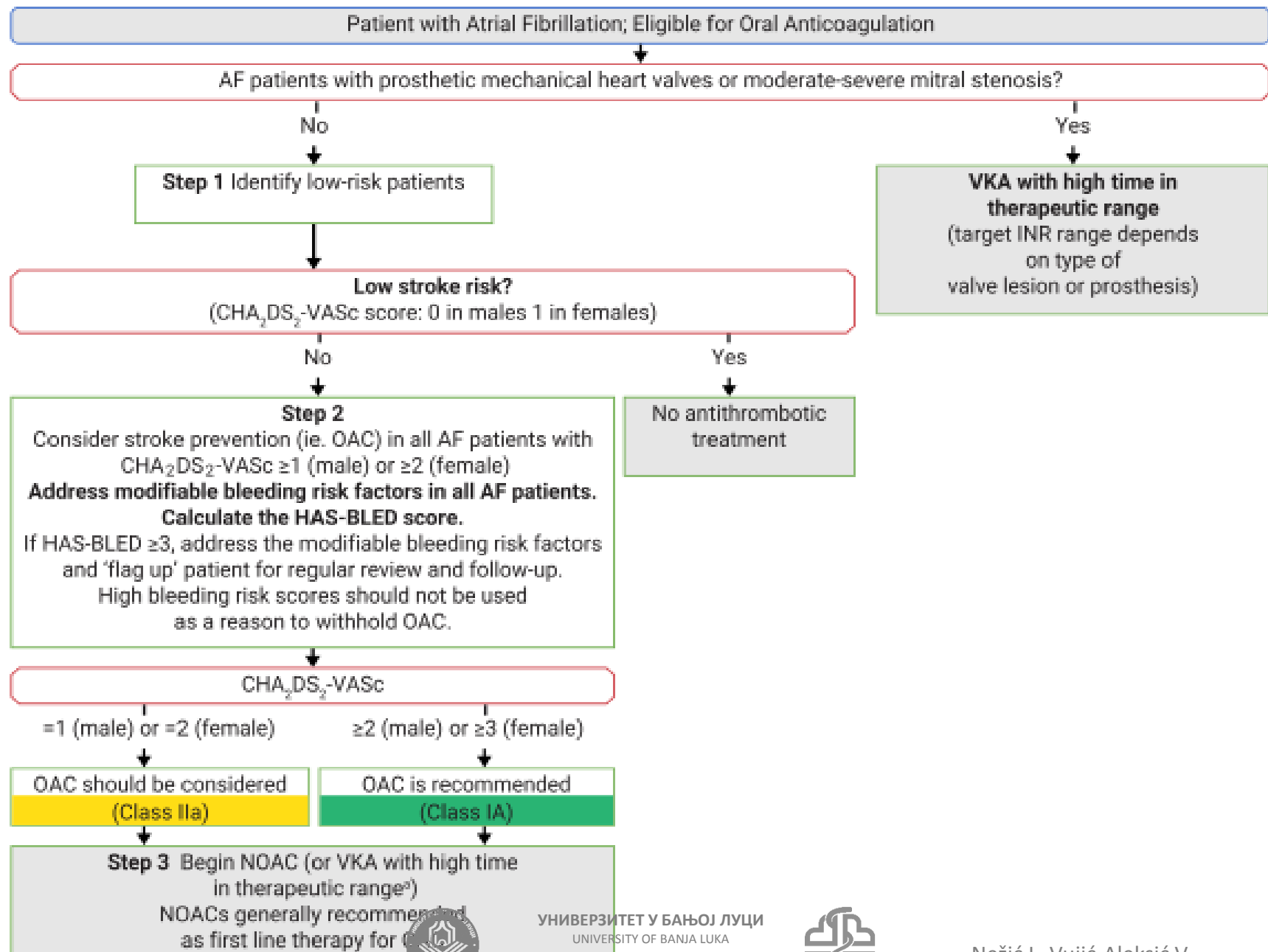
Tabela 9 Promjenjivi i nepromjenjivi faktori rizika za krvarenje kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji bazirani na skorovima rizika do krvarenja	
Promjenjivi faktori rizika za krvarenje	
Hipertenzija (naročito kada je sistolni krvni pritisak > 160 mmHg) ^{a,c}	
Labilan INR ili kada je $<60\%$ vremena u terapijskim granicama kod pacijenata na VKA	
Lijekovi koji predisponiraju krvarenje kao što su antitrombotični lijekovi i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi ^{a,d}	
Prekomjerno uzimanje alkohola (≥ 8 pića/sedmično) ^{a,c}	
Potencijalno promjenjivi faktori rizika za krvarenje	
Anemija ^{a,c,d}	
Oštećena funkcija bubrega ^{a,b,c,d}	
Oštećena funkcija jetre ^{a,b}	
Smanjen broj ili funkcija trombocita ^a	
Nepromjenjivi faktori rizika za krvarenje	
Dob ^a (>65 godina) ^a (≥ 75 godina) ^{a,c,d}	
Prethodno veliko krvarenje ^{a,b,c,d}	
Prethodni moždani udar ^{a,b}	
Dijalizno-zavisna bolest bubrega ili transplantiran bubreg ^{a,c}	
Ciroza jetre ^a	
Malignitet ^a	
Genetski faktori ^a	
Faktori rizika za krvarenje bazirani na biomarkerima	
Visoko senzitivni troponin ^a	
Faktor diferencijacije rasta - 15 ^a	
Serumski kreatinin/procijenjeni CrCL ^a	

Antagonisti vitamina K (VKA)

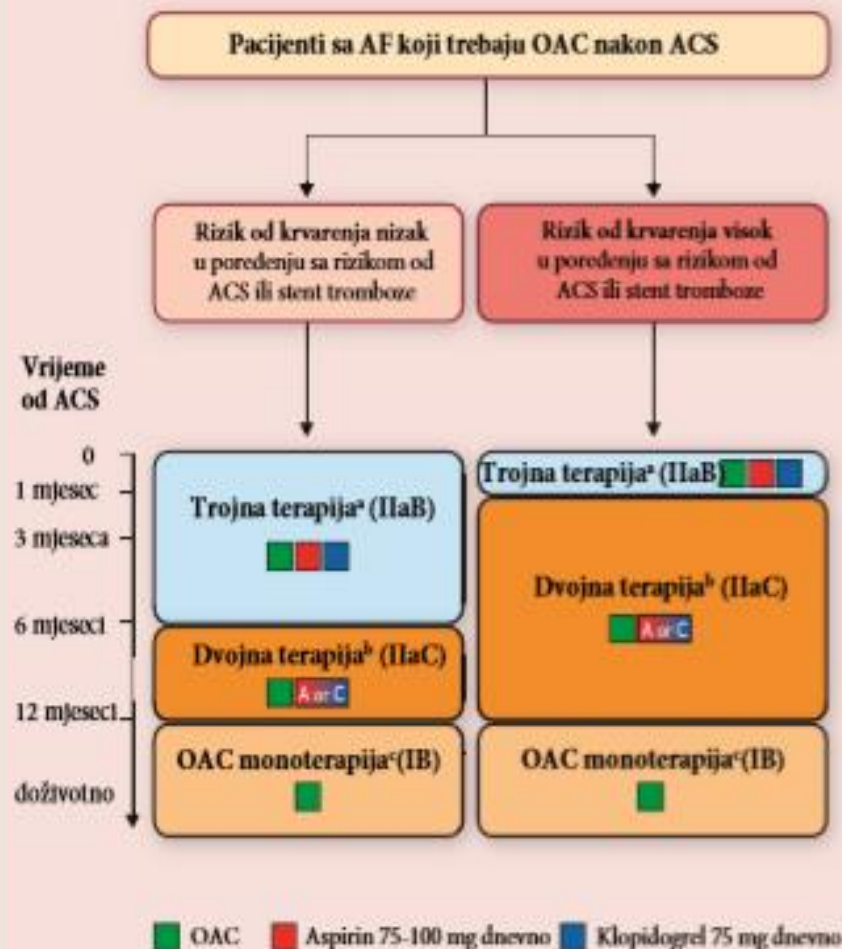
- Acenokumarol, varfarin-individualno doziranje u zavisnosti od visine INR.
- Inhibišu sintezu protrombina (2-3 dana je potrebno da se potroše zalihe u organizmu)
- Brojne farmakokinetičke interakcije sa lijekovima i hranom (izbjegavati hranu bogati vitaminom K ili je barem unositi uravnoteženo), često kontrolisanje INR (1-2 puta mjesečno).
- ALL: jeftini, vitamin K antidot kod predoziranja, preporučeni kod pacijenata sa AF i umjerenom do teškom mitralnom stenozom ili mehaničkom valvulom.
- Ukidaju se 7 dana prije većine operativnih zahvata (osim dentalnih ili operacije katarakte PHACO metodom ako je 2-3 INR) i pacijenti se prevode na heparin kojim se lakše upravlja. OAK se ponovo uvodi uz istovremenu primjenu sa heparinom do postizanja $INR > 2$, kad se davanje heparina prekida.

Novi oralni antikoagulansi (NOAK)

- **Rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban**
- Rivaroksaban-oralni direktni inhibitor faktora Xa.
- Dokazana jednaka efikasnost kao i varfarina za AF i DVT, ali ne i za vještačke zaliske ili umjerenu do tešku mitralnu stenozu.
- Samo po preporuci kardiologa.
- Ne zahtijeva rutinsko praćenje koagulacijski parametara.
- Povišene su vrijednosti PV, APTV
- Po potrebi se može koristiti mjerenje PV sa neoplastinom.
- Odluke o doziranju se ne donose na osnovu rezultata INR-a osim pri prelasku pacijenta sa rivaroksabana na OAK.



Slika 8 Antitrombotična terapija nakon ACS kod pacijenata sa AF kojima je potrebna antikoagulacija.



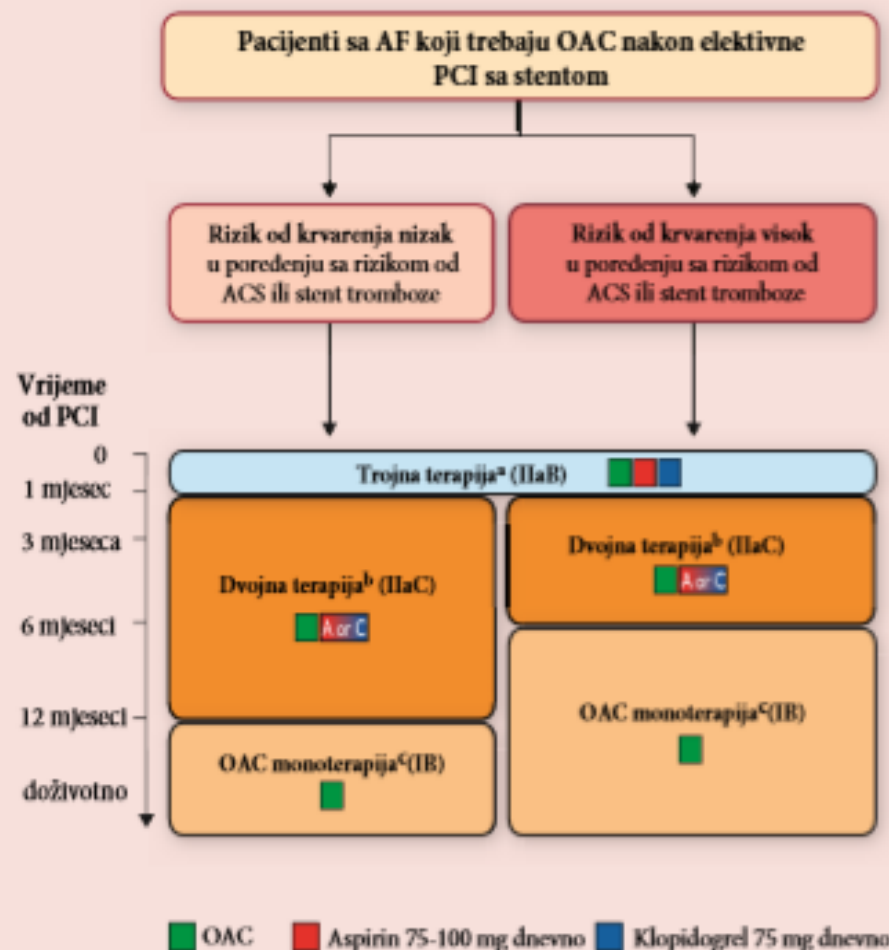
ACS = akutni koronarni sindrom; AF = atrijska fibrilacija; OAC = oralna antikoagulacija (antagonisti vitamina K ili ne-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi); PCI = perkutana koronarna intervencija

^aDvojna terapija sa OAC i aspirinom ili klopido­grelom se može razmotriti kod odabranih pacijenata, naročito kod onih kojima nije implantiran stent ili kod kojih je prošlo duže vremena od indeksnog događaja.

^bOAC plus jedan antitrombotični lijek.

^cDvojna terapija sa OAC i antitrombotičnim lijekom (aspirin ili klopido­grel) se može razmotriti kod pacijenata sa visokim rizikom od koronarnih događaja.

Slika 9 Antitrombotična terapija nakon elektivne perkutane intervencije kod pacijenata sa AF koji zahtijevaju antikoagulaciju.



ACS = akutni koronarni sindrom; AF = atrijska fibrilacija; OAC = oralna antikoagulacija (antagonisti vitamina K ili ne-vitamin K antagonisti oralni antikoagulansi); PCI = perkutana koronarna intervencija.

^aDvojna terapija sa OAC i aspirinom ili klopido­grelom se može razmotriti kod odabranih pacijenata

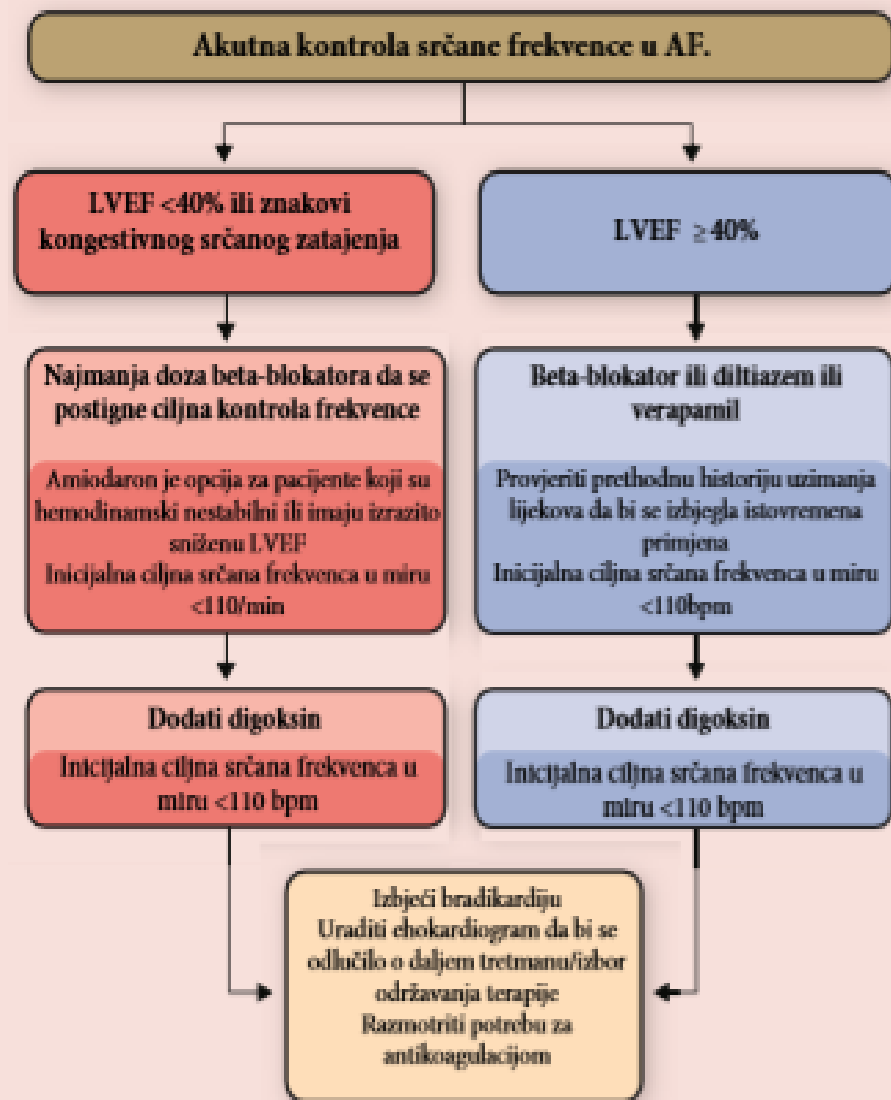
^bOAC plus jedan antitrombotični lijek.

^cDvojna terapija sa OAC i antitrombotičnim lijekom (aspirin ili klopido­grel) se može razmotriti kod pacijenata sa visokim rizikom od koronarnih događaja.

Kontrola srčane frekvence u AF

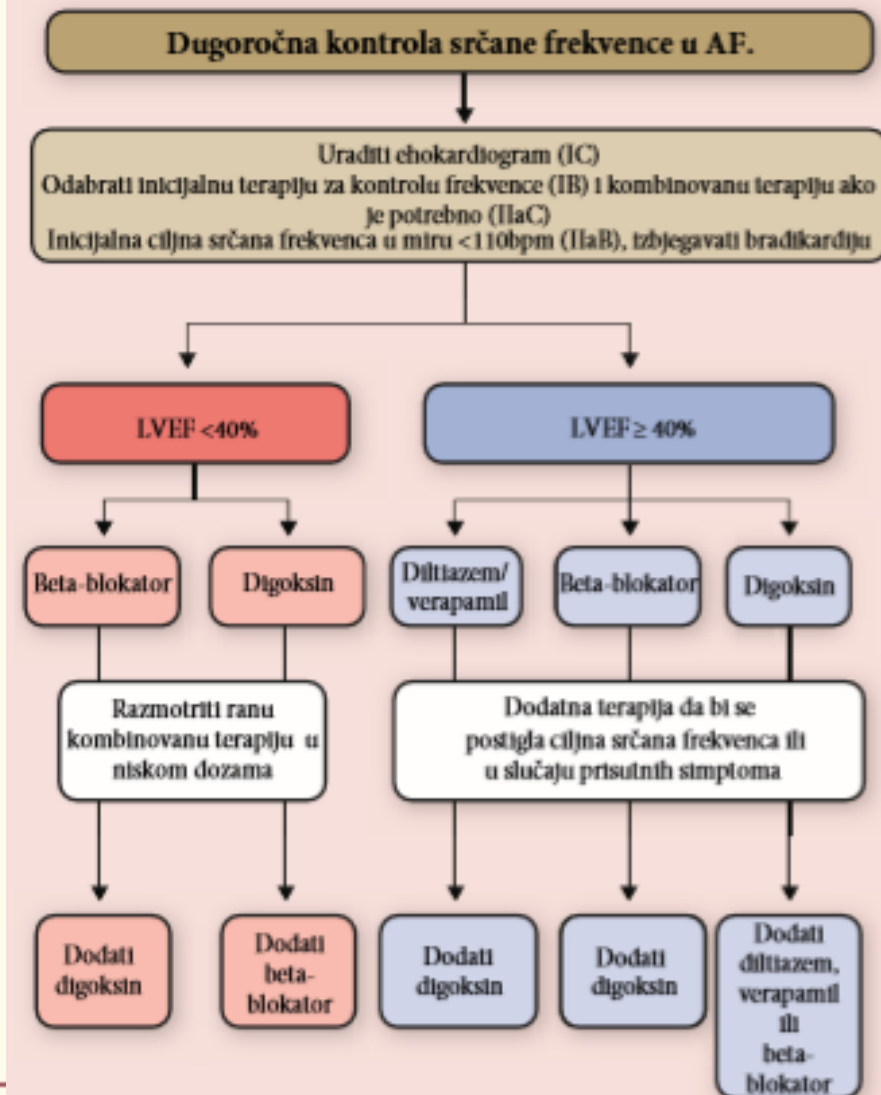
- Akutna ili dugoročna kontrola frekvence može se postići beta blokatorima, digoksinom, blokatorima kalcijumskih kanala diltiazemom i verapamilom ili kombinovanom terapijom.
- Nije određena optimalna ciljna srčana frekvenca kod pacijenata sa AF, ali dokazi ukazuju na to da je blaži pristup kontroli frekvence (<110 otkucaja/min u miru) prihvatljiv inicijalni pristup, osim ako simptomi ne zahtijevaju strožu kontrolu.
- **Terapija prvog izbora kod pacijenata bez simptoma ili sa minimalnim simptomima.**

Slika 10 Akutna kontrola srčane frekvence u AF.



Vidjeti Tablu 11 za doziranje lijekova. Digiteksta je pogodna alternativa za digoksin, gdje je dostupan.
AF – atrijalna fibrilacija; bpm – otkucaja u minuti; LVEF – ejijsiona frakcija lijevog ventrikula.

Slika 11 Dugoročna kontrola srčane frekvence u AF.



Vidjeti tablu 11 za doziranje lijekova. Digiteksta je pogodna alternativa za digoksin, tamo gdje je dostupan.
AF – atrijalna fibrilacija; bpm – otkucaja u minuti; LVEF – ejijsiona frakcija lijevog ventrikula.

Tabela 11 Terapija za kontrolu frekvence u atrijalnoj fibrilaciji

Terapija	Akutna intravenska kontrola frekvence	Dugoročna oralna kontrola frekvence
Beta-blokatori^a		
Bisoprolol	N/A	1.25-20 mg jednom dnevno ili podijeljeno
Karvedilol	N/A	3.125-50 mg dva puta dnevno.
Metoprolol	2.5 - 10 mg intravenski bolus (ponoviti ako je potrebno).	100-200 mg ukupna dnevna doza (prema pripremi).
Nebivolol	N/A	2.5-10 mg jednom dnevno ili podijeljeno.
Esmolol	0,5 mg/kg intravenski bolus tokom 1 min; zatim 0.05 - 0.25 mg/kg/min.	
Blokatori kalcijevih kanala		
Diltiazem	15 - 25 mg intravenski bolus (ponoviti ako je potrebno).	60 mg 3 puta dnevno do ukupne dnevne doze od 360 mg (120-360 mg jednom dnevno sa produženim oslobađanjem).
Verapamil	2.5 - 10 mg intravenski bolus (ponoviti ako je potrebno).	40-120 mg 3 puta dnevno (120-480 mg jednom dnevno sa produženim oslobađanjem).
Srčani glikozidi		
Digoksin	0.5 mg intravenski bolus (0.75 - 1.5 mg tokom 24 h u podijeljenim dozama).	0.0625 - 0.25 mg dnevna doza.
Digtoksin	0.4 - 0.6 mg intravenski bolus	0.05 - 0.3 mg dnevna doza.
Specifične indikacije		
Amiodaron	300 mg intravenski razblaženo u 250 mL 5% glukoze tokom 30-60 minuta (poželjno preko centralnog venskog puta). ^b	200 mg dnevno

AF – atrijalna fibrilacija; CKD – hronična bolest bubrega; LV – lijevi ventrikul; LVEF – ejskciona frakcija lijevog ventrikula.

^aDostupan je i niz drugih beta-blokatora, ali nisu preporučeni za specifičnu terapiju kontrole frekvence u AF. To uključuje atenolol (25-100 mg jednom dnevno sa kratkim biološkim poluvijetom), propranolol (neselektivni, 1 mg tokom 1 min i ponoviti do 3 mg u intervalima od 2 min [akutno] ili 10-40 mg tri puta

Kontrola sinusnog ritma u AF



AKUTNO USPOSTAVLJANJE SINUSNOG RITMA:

- Elektrokardioverzija (naročito u akutnim stanjima i kod pacijenata sa simptomima i hroničnom AF)
- Farmakološka kardioverzija (amjodaron, flekainid, propafenon, ibutilid, vernakalant)

DUGOROČNA TERAPIJA ZA KONTROLU RITMA:

- **Preporučena za poboljšanje simptoma i unapređenje kvaliteta života kod pacijenata koji imaju simptome AF**
- Lijekovi: dronedaron, flekainid, propafenon, sotalol, amjodaron
- Hirurgija: kateterska ablacija

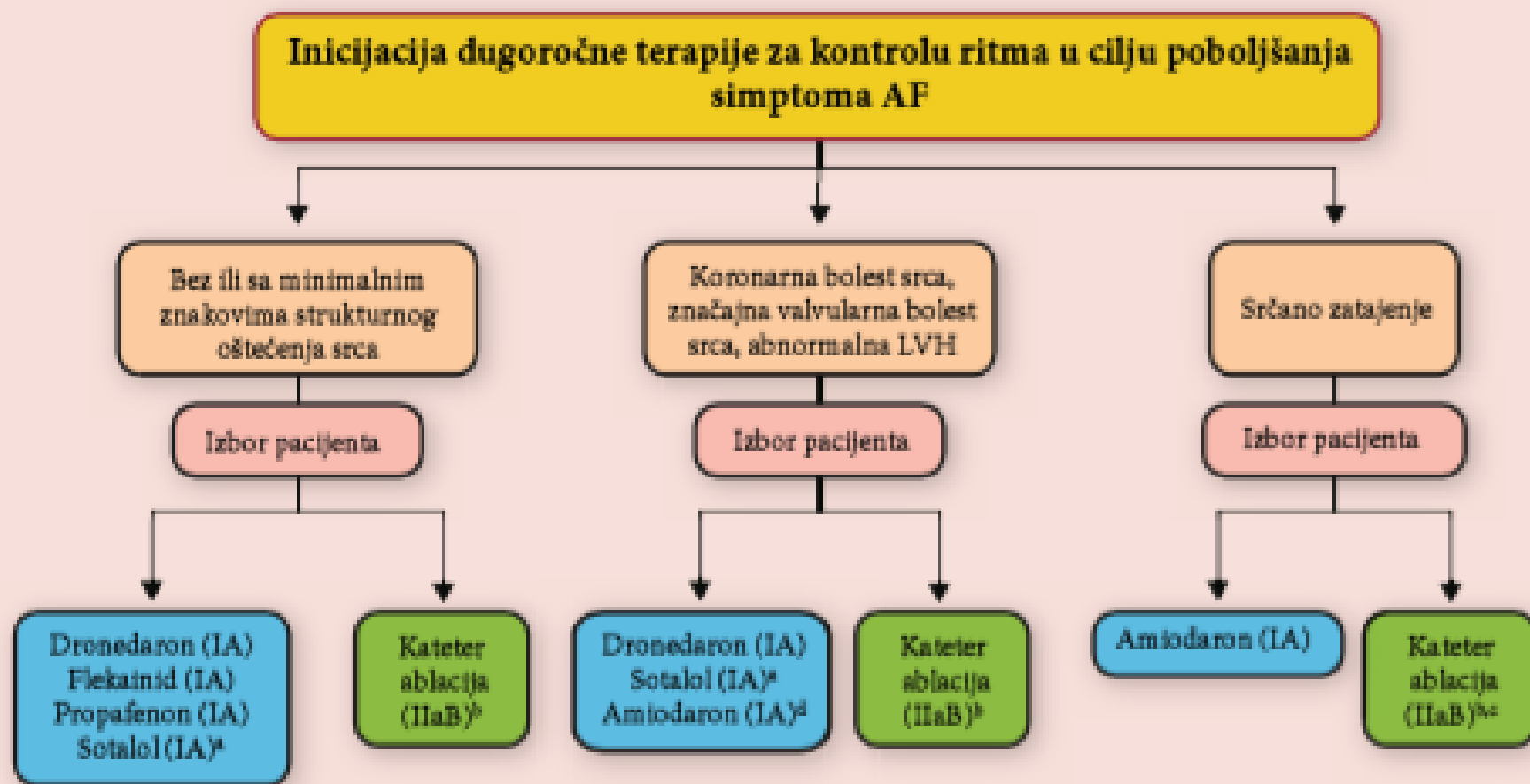
Tabela 12 Antiaritmijski lijekovi za farmakološku kardioverziju				
Lijek	Način primjene	1. doza	Doza održavanja	Rizici
Flekainid	Oralno IV	200-300 mg 1.5-2 mg/kg tokom 10 min	N/A	Hipotenzija, atrijalni flater sa 1:1 provođenjem, produženje QT. Izbjegavati kod pacijenata sa IHD i/ili značajnom strukturnom bolesti srca.
Amlodaron	IV ^a	5-7 mg/kg tokom 1-2 sata	50 mg/h do maksimalno 1.0 gr tokom 24 sata	Flebitis, hipotenzija, bradikardija/AV blok. Usporava frekvencu ventrikula. Odložena konverzija u sinusni ritam (8-12 sati).
Propafenon	IV Oralno	1.5-2 mg/kg tokom 10 min 450-600 mg		Hipotenzija, atrijalni flater sa 1:1 provođenjem, QRS prolongacija (blaga). Izbjegavati kod pacijenata sa IHD i/ili značajnom strukturnom bolesti srca.
Ibutilid ^b	IV	1 mg tokom 10 min	1 mg tokom 10 min nakon čekanja 10 min	Produženje QT, polimorfna ventrikularna tahikardija/torsades de pointes (3-4% pacijenata). Usporava frekvencu ventrikula. Izbjegavati kod pacijenata sa produženjem QT, hipokalemijom, teškom LVH ili niskom ejekcionom frakcijom.
Vernakalant	IV	3 mg/kg tokom 10 min	2 mg/kg tokom 10 min nakon čekanja 15 min	Hipotenzija, neodržive ventrikularne aritmije, produženje QT i QRS. Izbjegavati kod pacijenata sa SBP <100 mmHg, skoracnjima (<30 dana) ACS, NYHA klasa III i IV srčanom slabosti, produženjem QT intervala (nekorigovani QT >440 ms) i teškom aortnom stenozom.

ACS – akutni koronarni sindrom; IHD – ishemijska bolest srca; IV – intravenski; LVH – hipertrofija lijevog ventrikula; NYHA – New York Heart Association.

^aKoristiti veliku perifernu žilu i preći na oralni amlodaron unutar 24 h od IV (centralna linija) administracije.

^bIbutilid je jedino dostupan u određenim evropskim zemljama.

Slika 13 Inicijacija terapije za kontrolu ritma kod pacijenata sa simptomima.



AF = atrijalna fibrilacija; LVH = hipertrofija lijevog ventrikula

^aKod sotalola je potrebna pažljiva procjena proaritmijskog rizika.

^bKateter ablacijom treba izolirati plućne vene i može se izvesti koristeći radiofrekvenciju ili kriokablon katetere.

^cKateter ablacija kao prva linija terapije je obično rezervirana za srčanu slabost sa tahikardijom i miopatijom.

^dAmiodarone je terapija drugog izbora kod mnogih pacijenata radi ekstrasistoljskih neželjenih efekata.



Antiaritmijski efekti nearitmijskih lijekova u kontroli ritma (*upstream therapy*)

ACE inhibitore, ARB i beta blokatore bi trebalo razmotriti za prevenciju novonastale AF kod pacijenata sa:

- srčanom insuficijencijom i smanjenom ejekcionom frakcijom,
- hipertenzijom ili disfunkcijom lijeve komore, naročito sa hipertrofijom lijeve komore



Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

