

**UNIVERZITET CRNE GORE  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mihailo Vukmirović**

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ  
NOVONASTALE ATRIJALNE  
FIBRILACIJE KOD BOLESNIKA SA  
AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Podgorica, 2017.

## **PODACI I INFORMACIJE O DOKTORANDU**

**Ime i prezime:** Mihailo Vukmirović

**Datum i mjesto rođenja:** 05.04.1976. Cetinje, Crne Gora

**Naziv završenog postdiplomskog programa i godina završetka:** Poslijediplomske studije iz oblasti: “Kardiologija”, 2006, Medicinski fakultet, Kragujevac

**Mentor:** Prof. dr Aneta Bošković, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

**Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:** Akademik Prof. dr Goran Nikolić, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet

Prof. dr Nebojša Tasić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

## **INFORMACIJE O DOKTORSKOJ DISERTACIJI**

**Naziv doktorskih studija:** Doktorske studije

**Naslov teze:** Prognostički značaj novonastale atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom

**Fakultet na koji je disertacija odbranjena:** Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore

## **UDK, OCJENA I ODBRANA DOKTORSKE DISERTACIJE**

**Datum prijave doktorske teze:** 19.03.2010. godine

**Datum sjednice Senata Univerziteta na kojoj je prihvaćena teza:** 30.09.2010. godine

**Komisija za ocjenu podobnosti teze i kandidata:** Prof. dr Aneta Bošković, Prof. dr Ljilja Musić, Prof. dr Milica Martinović, Prof. dr Snežana Vujošević

**Mentor:** Prof. dr Aneta Bošković

**Komisija za ocjenu doktorske disertacije:** Akademik Prof. dr Goran Nikolić, Prof. dr Nebojša Tasić, Prof. dr Aneta Bošković

**Komisija za odbranu doktorske disertacije:** Akademik Prof. dr Goran Nikolić, Prof. dr Nebojša Tasić, Prof. dr Aneta Bošković

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

Datum promocije: \_\_\_\_\_

Zahvaljujem mentorki Prof. dr Aneti Bošković na velikoj pomoći i podršci kada mi je najviše trebala

Posebnu zahvalnost dugujem porodici zbog razumijevanja i nepresušne podrške, koja mi je inspiracija da idem dalje

## PREDGOVOR

Atrijalna fibrilacija najčešća je dugotrajna aritmija koja ima tendenciju kontinuiranog porasta u narednom periodu. Uprkos prevenciji potencijalnih etioloških činioca sve je veći broj pacijenata kod kojih se registruje ova aritmija. Etiološki faktori pogoduju nastanku ove aritmije najčešće su stanja odnosno oboljenja koja potenciraju strukturne promjene na srcu bilo usled neishemijskih ili ishemijskih činioca koje smo prikazali u našem istraživanju. Kod pacijenata kod kojih nijesu registrovane strukturne promjene na srcu sve više se otkrivaju elektrofiziološke abnormalnosti koje mogu biti stimulus za iniciranje atrijalne fibrilacije. Ukazano je da i genetski činioci mogu potencirati elektrofiziološke promjene odnosno povećati rizik nastanka ove aritmije.

Iako je ranije ukazano da pacijenti kod kojih je registrovana atrijalna fibrilacija nemaju veću stopu mortaliteta u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana, poslednja istraživanja ukazuju da je ova aritmija povezana sa povećanim mortalitetom. Atrijalna fibrilacija povećava rizik nastanka cerebrovaskularnog infarkta koji je uglavnom težeg kliničkog toka. Nedavno objavljena istraživanja ukazuju da ova aritmija može dovesti do cerebrovaskularnog infarkta uprkos ordiniranim antagonistima vitamina K. Atrijalna fibrilacija može potencirati srčanu slabost, povećati učestalost hospitalizacija i značajno redukovati funkcionalni kapacitet čime redukuje kvalitet života ovih pacijenata. Ova aritmija predstavlja i veliki ekonomski problem.

Akutni koronarni sindrom je uprkos savremenoj strategiji liječenja u vidu primarne perkutane koronarne intervencije odnosno trombolitičke terapije i dalje praćen visokim mortalitetom naročito u ranoj fazi u toku koje se najčešće registruje atrijalna fibrilacija. Iako su rezultati kliničkih istraživanja podijeljeni da li je atrijalna fibrilacija nezavisni prediktor mortaliteta, ova aritmija komplikuje klinički tok ovih pacijenata, a može predstavljati problem i u daljem periodu praćenja zbog čega će biti predmet istraživanja i u budućem periodu.

Dr Mihailo Vukmirović

# **Prognostički značaj novonastale atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom**

## **Izvod teze**

Uvod. Atrijalna fibrilacija najčešća je dugotrajna aritmija srca sa prevalencom u opštoj populaciji između 1-2% i godišnjom incidencom 0,1–0,2%. Ova aritmija često se registruje i kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom kada komplikuje klinički tok, produžava vrijeme hospitalizacije, povećava intrahospitalni odnosno dugoročni mortalitet, kao i učestalost cerebrovaskularnog infarkta.

Cilj istraživanja bio je da se ispituju prediktori nastanka atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, kao i uticaj ove aritmije na intrahospitalni odnosno mortalitet u periodu praćenja od 2 godine. Cilj istraživanja bio je i da se u odnosu na pojavu atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom registruje učestalost novih koronarnih događaja u vidu ponovnog infarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda, perkutane koronarne intervencije, srčane insuficijencije i cerebrovaskularnog infarkta u toku perioda praćenja od 2 godine.

Istraživanje je bilo retrospektivno-prospektivno. Obuhvatilo je 600 pacijenata koji su hospitalizovani u koronarnu jedinicu Klinike za bolesti srca Kliničkog Centra Crne Gore od 1. januara 2008. godine i prezentovali se sa akutnim koronarnim sindromom sa odnosno bez elevacije ST segmenta. Pacijenti su podijeljeni u 2 grupe u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju, prvu koja je obuhvatila je 48 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom kod kojih je u toku hospitalizacije registrovana atrijalna fibrilacija i drugu koja je obuhvatila je 552 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom kod kojih u toku hospitalizacije nije registrovana ova aritmija. Pacijenti su praćeni 2 godine nakon hospitalnog perioda liječenja. U toku navedenog perioda praćenja registrovani su novi koronarni događaji u vidu ponovnog infarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda, perkutane koronarne intervencije, srčane insuficijencije, cerebrovaskularnog infarkta i smrtnog ishoda. Na prijemu je registrovana starost pacijenata, "body mass index", tip infarkta miokarda (sa ili bez elevacije ST segmenta), lokalizacija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, primjena

trombolitičke terapije odnosno zastupljenost primarne perkutane koronarne intervencije, učestalost ranije srčane slabosti, preležanog infarkta miokarda, ranije hirurške revaskularizacije miokarda, cerebrovaskularnog insulta, arterijske hipertenzije, diabetes mellitusa, dijabetesne neuropatije, hronične obstruktivne bolesti pluća, pušenja, hronične renalne insuficijencije, dislipidemije i anemije. Na prijemu su određene vrijednosti krvnog pritiska i pulsa, Killip klasa, registrovane su stenoze krvnih sudova nakon uradjene koronarne angiografije u toku hospitalizacije, registrovana je eventualna pojava ventrikularnih poremećaja ritma, vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina, C-reaktivnog proteina, Troponina I, registrovano je ukupno trajanje hospitalizacije, kao i intrahospitalno prepisani lijekovi. Dobijeni parametri su se upoređivali u odnosu na novonastalu aatrijalnu fibrilaciju, a potom i na učestalost koronarnih događaja u vidu ponovnog infarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda, perkutane koronarne intervencije, srčane insuficijencije, cerebrovaskularnog insulta i smrtnog ishoda.

Aatrijalna fibrilacija u toku hospitalizacije registrovana je kod 48 pacijenata (8%). Tip infarkta miokarda nije imao uticaja na učestalost aatrijalne fibrilacije ( $p=0,399$ ). Pokazano je da lokalizacija infarkta miokarda nije imala uticaj na razvoj aatrijalne fibrilacije, ( $p=0,399$ ), kao ni pol ( $p=0,508$ ). Godine starosti su povećavale rizik od razvoja aatrijalne fibrilacije ( $p<0,01$ ). Ranije prisutna srčana slabost nije imala uticaj na razvoj aatrijalne fibrilacije ( $p=0,116$ ), kao ni ranije preležani infarkt miokarda ( $p=0,236$ ) odnosno ranija hirurška revaskularizacija ( $p=0,996$ ). Pacijenti sa ranije preležanim cerebrovaskularnim inzultom nijesu imali veću učestalost aatrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu ( $p=0,469$ ). Arterijska hipertenzija nije imala uticaj na razvoj aatrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sinromu ( $p=0,455$ ), kao ni diabetes mellitus ( $p=0,582$ ), dijabetesna neuropatija ( $p=0,122$ ), hronična obstruktivna bolest pluća ( $p=0,889$ ), pušenje ( $p=0,889$ ), hronična bubrežna insuficijencija ( $p=0,387$ ), dislipidemija ( $p=0,691$ ), anemija ( $p=0,931$ ), vrijednosti sistolnog krvnog pritiska na prijemu ( $p=0,657$ ), dok su vrijednosti pulsa na prijemu, "bodi mass index" odnosno Killip klasa povećavale rizik nastanka ove aritmije ( $p<0,01$ ). Ordiniranje trombolitičke terapije odnosno primjena primarne perkutane koronarne intervencije nije imalo uticaja na razvoj aatrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu ( $p=0,930$ ), kao ni višesudovna bolest koronarnih arterija ( $p=0,913$ ). Ventrikularna tahikardija je češće registrovana kod pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom registrovanom u toku akutnog

koronarnog sindroma ( $p=0,014$ ). Pacijenti koji su imali atrijalnu fibrilaciju u toku akutnog koronarnog sindroma imali su veće vrijednosti B-tipa natriuretskog protein ( $p<0,01$ ), ali ne i Troponina I ( $p>0,05$ ). Pacijenti koji su imali atrijalnu fibrilaciju u toku akutnog koronarnog sindroma imali su niže vrijednosti ejeckione frakcije lijeve komore ( $41,7\pm4,6$  odnosno  $43,9\pm4,9$ ,  $p<0,01$ ), veći anteroposteriorni dijametar lijeve pretkomore ( $43,6\pm3,8$  odnosno  $40,4\pm3,5$ ,  $p<0,01$ ), kao i češće prisutnu blagu odnosno umjerenu do tešku mitralnu insuficijenciju u odnosu na pacijente bez ove aritmije ( $p<0,01$ ). Hospitalizacija je bila duža kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom kod kojih je registrovana atrijalna fibrilacija ( $p<0,01$ ). Međutim, nakon multivarijantnog prilagođavanja najsnažniji prediktor atrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu bile su starija životna dob (odds ratio 2,37, CI 1,23-4,58,  $p=0,010$ ), naročito preko 70 godina starosti, potom "body mass index" (odds ratio 1,17, CI 1,04-1,33,  $p=0,012$ ), uvećani anteroposteriorni dijametar lijeve pretkomore (odds ratio 1,18, CI 1,03-1,33,  $p=0,015$ ), prisustvo blage mitralne insuficijencije (odds ratio 3,56, CI 1,25-10,32,  $p=0,018$ ,  $p=0,018$ ), kao i povišene vrijednosti B-tipa natriuretskog protein (odds ratio 1,17, CI 1,04-1,33,  $p=0,048$ ). Atrijalna fibrilacija registrovana u toku akutnog koronarnog sindroma nije imala uticaja na intrahospitalni mortalitet (10,4% odnosno 5,6%,  $p=0,179$ ) odnosno mortalitet u toku period praćenja od 2 godine (25% odnosno 15,8%,  $p=0,098$ ). Pacijenti kod kojih je u akutnom koronarnom sindromu registrovana atrijalna fibrilacija nijesu u toku perioda praćenja od 2 godine bili u većem riziku od ponovnog infarkta miokarda, srčane slabosti, hirurške revaskularizacije miokarda, perkutane koronarne intervencije, kao ni cerebrovaskularnog inzulta u odnosu na pacijente kod kojih ova aritmija nije registrovana,  $p>0,05$ .

Ključne riječi: novonastala atrijalna fibrilacija, akutni koronarni sindrom



## **Predictors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction**

### **Abstract**

Introduction. Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia of the heart with the prevalence in the general population between 1-2% as well as annual incidence of 0,1-0,2%. This arrhythmia is often registered in patients with acute coronary syndrome that complicating clinical course, prolonged hospitalization, increase in-hospital as well as long-term mortality and also increase incidence of stroke.

The aim of this study was to examine predictors of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome and impact of this arrhythmia in the in-hospital mortality as well as mortality during follow-up period of 2 years. The aim of the research also was to investigate relationship between occurrence of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome and new coronary events such as recurrent myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, percutaneous coronary intervention, heart failure and stroke during the follow-up period of 2 years.

The study was retrospective-prospective, included 600 patients hospitalized at the Coronary Care Unit of the Department of Cardiology of Clinical Center of Montenegro from January 1<sup>th</sup> 2008 and presented with acute coronary syndrome with or without ST-segment elevation. Patients were divided into 2 groups according to the onset of atrial fibrillation. First group included 48 patients with acute coronary syndrome with atrial fibrillation development during the hospital stay and second one which included 552 patients with acute coronary syndromes and without this arrhythmia during this period. Follow-up period was 2 year after discharge.

New coronary events such as recurrent myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, percutaneous coronary intervention, heart failure, stroke and dead was registered during the follow-up period of 2 years. Age of the patients, "body mass index", myocardial infarction with/without ST segment elevation as well as localization of myocardial infarction with ST segment elevation, administration of thrombolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention, previous heart failure, myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, stroke, hypertension, diabetes

mellitus, diabetic neuropathy, chronic obstructive pulmonary disease, smoking, chronic renal failure, dyslipidemia and anemia was registered on admission. Value of the blood pressure, heart rate, Killip class, stenosis of blood vessels using coronary angiography, ventricular arrhythmias, the value of B-type natriuretic protein, C-reactive protein as well as troponin I, during of hospital stay and in-hospital prescribed drugs was also registered. These parameters were compared with regarging of atrial fibrillation as well as new coronary events such as recurrent myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, percutaneous coronary intervention, heart failure, stroke and dead was registered during the follow-up period of 2 years.

Atrial fibrillation during hospital stay was registered in 48 patients (8%). There was not significant relationship between myocardial infarction with/without ST segment elevation, its localization ( $p=0.399$ ) as well as gender ( $p=0.508$ ) on occurrence of this arrhythmia. However, age increased risk of developing atrial fibrillation ( $p<0.01$ ). Previous heart failure ( $p=0.116$ ), myocardial infarction ( $p=0.236$ ), coronary artery bypass surgery ( $p=0.996$ ), stroke ( $p=0.469$ ), arterial hypertension ( $p=0.455$ ), diabetes mellitus ( $p=0.582$ ), diabetic neuropathy ( $p=0.122$ ), chronic obstructive pulmonary disease ( $p=0.889$ ), smoking ( $p=0.889$ ), chronic renal failure ( $p=0.387$ ), dyslipidemia ( $p=0.691$ ), anemia ( $p=0.931$ ) as well as values of systolic blood pressure on admission ( $p=0.657$ ) were not impact of the atrial fibrillation development. However, frequency of heart rate, "body mass index" as well as Killip class increased risk of these arrhythmia occurence ( $p<0.01$ ). Administration of thrombolytic therapy and application of primary percutaneous coronary intervention did not affect development of atrial fibrillation in acute coronary syndrome ( $p = 0.930$ ) as well as multi vessel coronary artery disease ( $p = 0.913$ ). Ventricular tachycardia is often recorded in patients with atrial fibrillation registered in the course of acute coronary syndrome ( $p = 0.014$ ). Patients with atrial fibrillation during acute coronary syndrome had a higher value of B-type natriuretic protein ( $P < 0.01$ ), but not troponin I ( $p > 0.05$ ). Patients whit this arrhythmia had lower value of the ejection fraction of left ventricle ( $41.7 \pm 4.6$  and  $43.9 \pm 4.9$ ,  $p < 0.01$ ), larger anteroposterior diameter of the left atrium ( $43.6 \pm 3.8$  and  $40.4 \pm 3.5$ ,  $p < 0.01$ ) as well as the frequently present mild or moderate to severe mitral insufficiency than patients without this arrhythmia ( $p < 0.01$ ).

Hospitalization was longer in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation ( $p < 0.01$ ). However, after multivariate adjustment strongest predictor of atrial fibrillation in acute coronary syndromes were older age (odds ratio 2.37, CI 1.23-4.58,  $p=0.010$ ), especially over the age of 70, followed by "body mass index" (odds ratio 1.17, CI 1.04-1.33,  $p=0.012$ ), an enlarged anteroposterior diameter of the left atrium (odds ratio 1.18, CI 1.03-1.33;  $p=0.015$ ), presence of mild mitral regurgitation (odds ratio 3.56, CI 1.25-10.32,  $p=0.018$ ) as well as increased levels of B-type natriuretic protein (odds ratio 1.17, CI 1.04-1.33,  $p=0.048$ ). Atrial fibrillation registered in the course of acute coronary syndrome had no effect on hospital mortality (10.4% versus 5.6%,  $p=0.179$ ) as well as mortality during follow-up period of 2 years (25% versus 15.8%,  $p=0.098$ ). Patients with acute coronary syndromes and atrial fibrillation were not increased risk of myocardial reinfarction, heart failure, coronary artery bypass surgery, percutaneous coronary intervention or stroke during the follow-up period of 2 years compared to patients in whom this arrhythmia is not registered,  $p > 0.05$ .

Key words: atrial fibrillation , acute coronary syndrome

## SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Komorbiditeti odnosno stanja povezana sa atrijskom fibrilacijom	3
1.2. Atrijska fibrilacija i akutni koronarni sindrom	8
1.3. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu	8
1.4. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije kod starijih pacijenata	9
1.5. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na pol	10
1.6. Novonastala atrijska fibrilacija i uticaj na klinički ishod kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom	10
1.7. Mehanizam nastanka atrijske fibrilacije	12
1.7.1. Ishemija sinusnog čvora kao mehanizam nastanka atrijske fibrilacije	12
1.7.2. Atrijska ishemija odnosno atrijski infarkt miokarda kao mehanizam nastanka novonastale atrijske fibrilacije	13
1.7.3. Infarkt miokarda desne komore kao mehanizam nastanka atrijske fibrilacije	14
1.7.4. Perikardni izliv kao uzrok atrijske fibrilacije	15
1.7.5. Simpatikusna autonomna disfunkcija kao uzrok novonastale atrijske fibrilacije	15
1.7.6. Srčana insuficijencija kao uzrok novonastale atrijske fibrilacije	15
1.8. Novonastala atrijska fibrilacija i hemodinamska mjerenja	17
1.9. Novonastala atrijska fibrilacija i ehokardiografska mjerenja	18
1.10. Lokalizacija infarkta miokarda i vrijeme javljanja atrijske fibrilacije	19
1.11. Mehanizmi kojima novonastala atrijska fibrilacija utiče na mortalitet	20
1.12. Novonastala atrijska fibrilacija i poremećaji srčanog ritma	20
1.13. Novonastala atrijska fibrilacija i iznenadna srčana smrt	21
1.14. Novonastala atrijska fibrilacija i tromboembolijske komplikacije	22
1.15. Rizik od cerebrovaskularnog infarkta	22
1.16. Rizik od krvarenja	23
1.17. Pristup pacijentima sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u akutnom koronarnom sindromu	24

1.18.	Novonastala atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu nakon perkutane koronarne intervencije	25
1.19.	Novonastala atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu nakon perkutane koronarne intervencije kod pacijenata sa niskim i umjerenim rizikom od cerebrovaskularnog inzulta	25
1.20.	Novonastala atrijalna fibrilacij u akutnom koronarnom sindromu nakon perkutane koronarne intervencije kod pacijenata sa visokim rizikom od cerebrovaskularnog inzulta	26
2.	HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	27
3.	CILJ ISTRAŽIVANJA	28
4.	METOD ISTRAŽIVANJA	29
4.1.	Dijagnoza akutnog koronarnog sindroma	29
4.2.	Dijagnoza novonastale atrijalne fibrilacije	29
4.3.	Podjela pacijenata	29
4.4.	Ulazni kriterijumi	30
4.5.	Izlazni kriterijumi	30
4.6.	Ehokardiografski pregled	30
4.7.	Medikamentozna terapija i primarna perkutana koronarna intervencija	30
4.8.	Praćenje pacijenata	31
4.9.	Demografski i klinički parametri	31
4.10.	Laboratorijske analize	32
4.10.1.	B-tip natriuretskog protein	32
4.10.2.	C-reaktivni protein	32
4.10.3.	Troponin I	32
4.10.4.	Kreatinin	33
4.11.	Statistička analiza	33
5.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA	34
5.1.	Prediktori novonastale atrijalne fibrilacije	59
5.2.	Uticaj novonastale atrijalne fibrilacije na intrahospitalni mortalitet	62
5.3.	Uticaj novonastale atrijalne fibrilacije na mortalitet u toku perioda praćenja od 2 godine	63

6. DISKUSIJA	67
6.1. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu	67
6.1.1. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa odnosno bez elevacije ST segmenta	67
6.1.2. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i trombolitička terapija	68
6.1.3. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primarna perkutana koronarna intervencija	69
6.1.4. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu u odnosu na konzervativni tretman	69
6.1.5. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primjena ACE inhibitora	70
6.1.6. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primjena beta-blokatora	71
6.1.7. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primjena statina	71
6.1.8. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu u odnosu na simptome	72
6.2. Prediktori novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu	72
6.3. Intrahospitalni mortalitet odnosno 30-dnevni mortalitet pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom	79
6.4. Dugogodišnji mortalitet pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom	83
6.5. Novonastala atrijska fibrilacija i recidiv ove aritmije	87
6.6. Novonastala atrijska fibrilacija kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i cerebrovaskularni insult	88
6.7. Oralna antikoagulantna terapija kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i cerebrovaskularni insult	90

6.8.	Trajanje hospitalizacije od pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom	91
6.9.	Dani javljanja novonastale atrijske fibrilacije u toku hospitalizacije	91
6.10.	Buduća istraživanja kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom	92
6.10.1.	9p21	92
6.10.2.	Galectin-3	93
7.	ZAKLJUČAK	94
8.	LITERATURA	95

## 1. UVOD

Atrijalna fibrilacija najčešća je dugotrajna aritmija srca sa prevalencom u opštoj populaciji između 1-2% i godišnjom incidencom 0,1–0,2%<sup>1</sup>. Preko 6 miliona ljudi u Evropi ima ovu aritmiju, a smatra se da će se njena prevalenca povećati i do 2 puta u narednih 50 godina<sup>1</sup>. Učestalost atrijalne fibrilacije značajno raste sa godinama, tako da iznosi oko 0,5% u starosnoj dobi između 40-50 godina, a oko 5-15% kod starijih od 80 godina<sup>2-6</sup>. Kod muškaraca je uglavnom više zastupljena nego kod žena<sup>7</sup>. Atrijalna fibrilacija povezana je sa povišenim mortalitetom, rizikom od cerebrovaskularnog infarkta i drugih tromboembolijskih događaja, češćim hospitalizacijama zbog srčane slabosti, redukciji kvaliteta života i redukciji funkcionalnog kapaciteta. Teško je predvidjeti kliničke posledice atrijalne fibrilacije, jer ova aritmija podrazumijeva širok spektar patofizioloških procesa od početnih poremećaja u sprovođenju električnog signala do sistemskih procesa koji dovode do električnog i strukturnog remodelovanja lijeve pretkomore. Učestalost komplikacija zavisi od kliničkih karakteristika pacijenata i one variraju tokom vremena<sup>8,9</sup>. Naime, učestalost krvarenja najčešća je u prvih mjesec dana nakon uvođenja antitrombotične terapije, dok je mortalitet najveći unutar prve godine od početka ove aritmije, a nakon toga postepeno se smanjuje<sup>10,11</sup>.

Atrijalna fibrilacija povezana je sa povećanim i preranim mortalitetom usled nekoliko različitih mehanizama<sup>12,13</sup>. U većini kliničkih studija uzroci smrti vezani za ovu aritmiju podijeljeni su na nekardiovaskularne i kardiovaskularne, koji su potom podijeljeni na kardijalne iznenadne (izazvane poremećajima ritma odnosno infarktom miokarda) odnosno kardijalne neiznenadne i vaskularne (usled embolije pluća, ishemijskog cerebrovaskularnog infarkta, subarahnoidalne odnosno intracerebralne hemoragije) koji također mogu biti iznenadni i neiznenadni. Posebna grupa uzroka smrti vezana je za procedure u okviru terapijskog tretmana (kateter ablacije)<sup>14</sup>. U studiji koja je obuhvatila 7052 muškaraca i 8354 žena starosti između 45-64 godine, a koja je urađena u periodu od 1972 do 1976 godine pratila se učestalost hospitalizacija i mortalitet tokom perioda praćenja od 20 godina nakon registrovanja atrijalne fibrilacije. U tom periodu 42 (89%) od 47 žena sa ovom aritmijom imalo je kardiovaskularni događaj (smrt ili hospitalizaciju) u odnosu na 2276 (27%) od 8307 žena kod kojih nije registrovana ova aritmija. Kod muškaraca njih 35 (66%) je imalo navedeni kardiovaskularni događaj od ukupno 53 koliko je ukupno imalo atrijalnu fibrilaciju



odnosno 3151 (45%) od 6999 muškaraca kod kojih nije registrovana ova aritmija. Kod žena atrijalna fibrilacija bila je nezavisni prediktor navedenih kardiovaskularnih događaja ("rate ratio" (RR) = 3,0, 95% "confidence interval" (CI): 2,1-4,2), cerebrovaskularnog infarkta (RR 3,2, 95% CI 1,0-5,0,  $p < 0,01$ ) i srčane insuficijencije (RR 3,4; 95% CI 1,9-6,2,  $p < 0,01$ ). Kod muškaraca za navedene kardiovaskularne događaje RR je iznosio 1,8; 95% CI 1,3-2,5,  $p < 0,01$ , za cerebrovaskularni infarkt 2,5; 95% CI 1,3-4,8,  $p < 0,01$  odnosno za srčanu insuficijenciju 3,4; 95% CI 1,7-6,8,  $p < 0,01$ . Atrijalna fibrilacija bila je nezavisni prediktor ukupnog mortaliteta kod žena (RR 2,2, 95% CI 1,5-3,2,  $p < 0,01$ ) odnosno muškaraca (RR 1,5, 95% CI 1,2-2,2,  $p < 0,01$ )<sup>12</sup>.

Objavljeno je da je svaki 5 cerebrovaskularni infarkt nastao kao posledica atrijalne fibrilacije, kada je klinički tok komplikovaniji, a krajnji ishod lošiji<sup>1</sup>. Pacijenti koji su imali cerebrovaskularni infarkt kao posledicu ove aritmije u većem su riziku da imaju recidiv u odnosu na njegovu drugu etiologiju. Problem predstavljaju i tzv. nijemi cerebrovaskularni infarkti koji se obično kasno prepoznaju, a mogu biti povezani sa ranim nastankom vaskularne demencije. Naime, u akutnoj fazi ovog oboljenja na EKG-u atrijalna fibrilacija se registruje kod 1 od 20 pacijenata, što govori da ova aritmija može duže vrijeme biti neprepoznata i kod većine pacijenata se ne prezentuje u toku hospitalizacije<sup>14, 15</sup>. Male observacione studije potvrdile su da asimptomatski tromboembolijski događaji mogu doprinijeti kognitivnoj disfunkciji<sup>14,16</sup>. Paroksizmalna atrijalna fibrilacija nosi isti rizik od cerebrovaskularnog infarkta kao i perzistentna odnosno permanentna forma ove aritmije<sup>17</sup>.

Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom češće imaju hospitalizacije u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana ova aritmija, smatra se da jedna trećina hospitalizacija zbog poremećaja srčanog ritma je zbog ove aritmije bilo da se javi "de novo", u sklopu akutnog koronarnog sindroma, srčane insuficijencije ili pak tromboembolijskih komplikacija.

Kvalitet života i funkcionalni kapacitet redukovani su kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije<sup>18</sup>. Sistolna funkcija lijeve komore često je redukovana zbog brzog, iregularnog komorskog ritma, kao i gubitka pretkomorskog doprinosa odnosno povišenog pritiska punjenja lijeve komore, što dovodi do redukcije funkcionalnog kapaciteta odnosno kvaliteta života<sup>1</sup>.

### **1.1.1. Komorbiditeti odnosno stanja povezana sa atrijskom fibrilacijom**

Atrijska fibrilacija povezana je sa različitim stanjima i komorbiditetima koji mogu doprinijeti nastanku i održavanju ove aritmije<sup>19,20</sup>. Naime, istraživanje koje je obuhvatilo 5333 pacijenta sa ovom aritmijom iz 182 medicinske ustanove iz 35 zemalja tokom 2003 i 2004 godine registrovalo je paroksizmalnu formu atrijske fibrilacije kod 1517 pacijenata, perzistentnu kod 1167, a permanentnu kod 1547 pacijenata. Komorbiditeti su bili prisutni kod 90% ovih pacijenata. Od ukupnog broja pacijenata 69% je bilo simptomatično, dok je kod pacijenata bez simptoma 54% ranije imalo simptome koji su bili vezani za ovu aritmiju. Neki od faktora rizika za cerebrovaskularni inzult bili su prisutni kod 86% pacijenata. Oralna antikoagulantna terapija ordinirana je kod 67% pacijenata koji su imali faktore rizika za cerebrovaskularni inzult. Atrijska fibrilacija češće je bila zastupljena kod muškaraca, a od ukupnog broja 55% je imalo ovu aritmiju<sup>19</sup>. Istraživanje koje je uradjeno od februara 2004 do marta 2006, a koje je obuhvatilo 9582 pacijenata sa atrijskom fibrilacijom uključilo je 194 medicinska centra u Njemačkoj. Paroksizmalnu formu atrijske fibrilacije imalo je 2893, perzistentu 1873, a permanentnu 3134 pacijenata od kojih je prva epizoda ove aritmije registrovana kod 1035 pacijenata. Komorbiditeti su bili prisutni kod 87,6% pacijenata. Većina pacijenata bila je simptomatična (75,1%). Oralnu antikoagulantnu terapiju uzimalo je 71,4% indikovanih pacijenata<sup>19</sup>.

Nedavno je Ferreira sa saradnicima objavio sistematski pregled komorbiditeta sa kojima je udružena atrijska fibrilacija<sup>21</sup>. Arterijska hipertenzija važan je faktor rizika za nastanak ove aritmije, kao i za komplikacije vezane za njenu pojavu, kao što je cerebrovaskularni inzult odnosno tromboembolijski događaji. Arterijska hipertenzija usled povećane napetosti zida lijeve komore dovodi do njene koncentrične hipertrofije, što je čini manje komplijantnom, čime se remete faze dijastolnog protoka. Kao posledica ovih strukturnih promjena dolazi do porasta endodijastolnog pritiska lijeve komore sa posledičnim porastom pritiska u lijevoj pretkomori čime se stvaraju uslovi za nastanak atrijske fibrilacije. Nedavno je objavljeno da arterijska hipertenzija preko renin-angiotenzin sistema (RAS) odnosno trombocitnog faktora rasta (PDGF) i nuklearnog faktora kappa B (NFκB) može potencirati atrijsku fibrozu, jer je kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom registrovan veći nivo prokolagena tip III-α-I (Col3A1) odnosno "RαI" čija se koncentracija u krvi može redukovati

antihipertenzivnom terapijom odnosno blokatorima angiotenzinskih receptora tip 1 (AT1)<sup>22</sup>.

Simptomatska srčana insuficijencija “New York Heart Association” (NYHA) klase II-IV registrovana je kod 30% pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, a ova aritmija je takodje zastupljena u oko 30–40% pacijenata sa srčanom insuficijencijom u zavisnosti od uzroka odnosno stepena zatajivanja srca<sup>19,20</sup>. Srčana insuficijencija može biti posledica atrijske fibrilacije usled nagle pojave ove aritmije odnosno usled neregulisanog komorskog ritma kada se javlja tzv. tachycardiomyopathy, ali može biti i uzrok aritmije usled porasta pritiska punjenja leve komore sa posledičnim porastom pritiska u levu prekomoru. Srčana insuficijencija može doprinijeti nastanku atrijske fibrilacije i usled naglašene neurohumoralne stimulacije. Na ovu aritmiju kao uzrok srčane insuficijencije treba posumnjati ako se registruje disfunkcija leve komore bez vidljivog strukturnog oboljenja srca kod pacijenata sa ubzanim komorskim ritmom. Regulacijom komorskog odgovora dolazi do vidnog poboljšanja funkcije leve komore, čime se definitivno može potvrditi uticaj atrijske fibrilacije na srčanu slabost.

Valvularna oboljenja srca mogu se registrovati kod 30% pacijenata sa atrijskom fibrilacijom. Najčešća srčana mana koji doprinosi nastanku ove aritmije je mitralna stenoza odnosno insuficijencija. Patofiziološki mehanizam kojim valvularna oboljenja potenciraju atrijsku fibrilaciju je preko porasta napetosti zida leve prekomore što favorizuje automatizam ćelija atrijskog miokarda, a dugoročno usled potenciranja fibroze<sup>19,20</sup>. Kardiomiopatije nose rizik nastanka ove aritmije naročito kod mladih osoba. Njihova zastupljenost kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom je oko 10%<sup>19,20,23</sup>. Ova oboljenja zbog idiopatskih razloga dovode do električnog i strukturnog remodelovanja cijelog srca, a time i leve prekomore, čime se stvara supstrat za olakšanu indukciju i održavanje ove aritmije.

Atrijski septalni defekt povezan je sa atrijskom fibrilacijom u 10–15%. Ova povezanost ima klinički značaj zbog neophodnosti antitrombotičke terapije kod pacijenata sa atrijskim septalnim defektom koji su imali cerebrovaskularni inzult odnosno tranzitorni ishemijski atak. Takodje i ostale kongenitalne srčane mane nose rizik od ove aritmije<sup>19,20</sup>.

Poremećaj funkcije štitaste žlezde može doprinijeti razvoju atrijske fibrilacije i komplikacija vezanih za ovu aritmiju. U objavljenom istraživanju poremećaj funkcije

štitaste žlijezde nije tako rijedak kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, jer i subklinički poremećaj njene funkcije može potencirati nastanak ove aritmije<sup>19,20</sup>. Istraživanje je pokazalo da hormoni štitaste žlijezde nijesu kontrolisani kod polovine pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, uprkos preporukama da se poremećaj njene funkcije isključi kao mogući uzrok ove aritmije. Takođe je naglašeno da pacijenti koji su uzimali amiodaron nijesu češće upućivani na kontrolu ovih hormona u odnosu na pacijente koji ga nijesu uzimali, što je zbog čestog uticaja ovog lijeka na rad štitaste žlijezde preporučeno<sup>19</sup>.

Podaci iz njemačkog registra ukazali su na povezanost gojaznosti sa atrijskom fibrilacijom. Naime, gojaznost je registrovana kod 25% pacijenata sa ovom aritmijom, a prosječni "body mass index" pacijenata sa ovom aritmijom iznosio je 27,5 kg/m<sup>2</sup><sup>20</sup>. Slični podaci objavljeni su i u Swedish Prospective Cohort Study<sup>24</sup>. Naime istraživanje koje je obuhvatilo 1924 muškaraca i 2097 žena prosječne starosti 60 godina tokom perioda praćenja od 13,6 godina evidentiralo je atrijsku fibrilaciju kod 285 pacijenata. Nakon multivarijantne analize ova aritmija bila je povezana sa "body mass indexom" ("odds ratio" (OR) 1,25, 95% CI 1,12 – 1,40, p<0,01), obimom struka (OR 1,35, 95% CI 1,19 – 1,54, p<0,01) odnosno uzdužnim dijametrom stomaka (OR 1,28, 95% CI 1,14 – 1,44, p<0,01). Nezavisni prediktor atrijske fibrilacije bio je metabolički sindrom kod normalno uhranjenih pacijenata (OR 1,67, 95% CI 1,16 – 2,41, p<0,01), gojaznost bez metaboličkog sindroma (OR 1,75, 95% CI 1,11 – 2,74, p<0,01) i gojaznost sa metaboličkim sindromom (OR 1,92, 95% CI 1,34 – 2,74, p<0,01). U odnosu na normalno uhranjenje ispitanike koji nijesu imali metabolički sindrom, gojaznost i metabolički sindrom su nosili nezavisni rizik nastanka ove aritmije (OR 2,03, 95% CI 1,44 – 2,87, p<0,01).

Diabetes mellitus registrovan je kod 20% pacijenata sa atrijskom fibrilacijom. Kod pacijenata sa ovom aritmijom diabetes mellitus je verifikovani faktor rizika za cerebrovaskularni inzult. Studija koja je ispitivala povezanost između trajanja diabetes mellitusa odnosno HbA1c i rizika od šloga kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) obuhvatila je pacijente u periodu od 1996 do 2003 godine<sup>25</sup>. Nakon multivarijantne analize rizik od ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta određen je u odnosu na vrijeme trajanja diabetes mellitusa ( $\geq 3$  godine odnosno  $< 3$  godine), kao i vrijednost HbA1c ( $\geq 9,0\%$  i

7,0% do 8,9% i <7,0%), sa fokusom na pacijente koji su bili bez oralne antikoagulantne terapije. Istraživanjem je obuhvaćeno 2101 pacijenata: 40% je imalo trajanje diabetes mellitus <3 godine, a 60% ≥3 godine. Između 1933 pacijenata sa diabetes mellitusom 46% je imalo HbA1c <7,0%, 36% između 7,0% i 8,9% i 19% ≥9,0%. Trajanje diabetes mellitusa ≥3 godine bilo je povezano sa povišenim rizikom od ishemijskog cerebrovaskularnog šloga u odnosu na trajanje ove bolesti <3 godine (OR 1,74, 95% CI 1,10-2,76). Loša glikoregulacija odnosno HbA1c ≥9,0% (OR 1,04, 95% CI 0,57-1,92) kao ni umjereno loša glikoregulacija odnosno HbA1c 7,0%-8,9% (OR 1,21, 95% CI 0,77-1,91) nijesu bili značajni prediktori cerebrovaskularnog infarkta u odnosu na pacijente sa dobrom glikoregulacijom odnosno HbA1c <7,0%<sup>25</sup>.

Hronična obstruktivna bolest pluća registrovana je kod 10–15% pacijenata sa atrijskom fibrilacijom<sup>26</sup>. Redukovana plućna funkcija smatra se nezavisnim prediktorom ove aritmije (OR 4,41, 95% CI 4,00-4,87, p<0,01) što je potvrdila studija koja je obuhvatila 45966 pacijenata koji su prosječno praćeni 2,75 godina<sup>27,28</sup>. Brojni patološki procesi uključujući i komorbiditete, kao što je starija životna dob, hipoksija, hiperkapnija, acidoza, elektrolitni i metabolički poremećaji, autonomna disfunkcija, plućna hipertenzija mogu potencirati razvoj atrijske fibrilacije<sup>29</sup>. Ova aritmija može pogoršati simptome hronične obstruktivne bolesti pluća usled ubrzanog neregularnog ritma srca odnosno redukovane sistolne funkcije lijeve komore<sup>30</sup>. Ovo oboljenje je nezavisni prediktor progresije paroksizmalne ka perzistentnoj atrijskoj fibrilaciji (OR 1,51, 95% CI 0,95–2,39, p<0,01)<sup>31</sup>. Aktivacija desne pretkomore značajno je prolongirana kod pacijenata sa hroničnom obstruktivnom bolesti pluća usled elektromehaničkog kašnjenja što vodi ka njenoj nehomogenoj depolarizaciji. Navedeni mehanizam može biti osnova za razvoj ove aritmije<sup>29</sup>. Obstruktivna “sleep apnea” također može potencirati nastanak atrijske fibrilacije. Naime, u The Sleep Heart Health Study prikazana je 4 puta veća prevalenca ove aritmije kod pacijenata sa obstruktivnom “sleep apnea” u odnosu na opštu populaciju (OR 4,02, 95% CI 1,03–15,74, p<0,01)<sup>32</sup>. Rizik od nastanka atrijske fibrilacije u korelaciji je sa težinom ovog oboljenja<sup>33</sup>. Prospektivna studija koja je obuhvatila 151 pacijenta sa ovom aritmijom koji su podvrgnuti električnoj kardioverziji, kao i 312 ispitanika kod kojih nije registrovana, pokazala je jasno veću zastupljenost obstruktivne “sleep apnea” kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom u odnosu na ispitanike bez ove aritmije (49% odnosno 32%,

$p=0,0004$ ). Nakon multivarijatne analize ovo oboljenje bilo je u značajnoj korelaciji sa atrijskom fibrilacijom (OR 2,19, 95% CI 1,40-3,42,  $p=0,0006$ )<sup>34</sup>.

Hronična bubrežna insuficijencija registrovana je kod 10–15% pacijenata sa atrijskom fibrilacijom. Međutim, ukupna prevalenca ove aritmije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom je visoka. Naime, prema podacima Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) odnosno United State Renal Data System (USRDS) procijenjena učestalost atrijske fibrilacije kod pacijenata na hroničnom programu dijalize je u rasponu od 6% do 27%<sup>35-37</sup>. Wetmore je sa saradnicima objavio studiju koje je obuhvatila 63884 ispitanika, u kojoj je prevalenca ove aritmije bila 7%<sup>37</sup>. Prevalenca atrijske fibrilacije bila je veća kod mlađih osoba odnosno kod pacijenata koji su hroničnom programu dijalize u odnosu na pacijente koji nijesu podvrgnuti ovakvim terapijskim pristupom. Alonso je sa saradnicima u ARIC studiji obuhvatio 10328 pacijenata u periodu od 1996 do 1998 godine, čije je prosječno vrijeme praćenja bilo 10,1 godinu<sup>38</sup>. Atrijska fibrilacija registrovana je kod 788 (7,6%) pacijenata. Nakon multivarijantne analize ova aritmija bila je u signifikantnoj korelaciji sa blagim ( $60-89 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , OR 1,3, 95% CI 1,1-1,6,  $p<0,01$ ), umjerenim ( $30-59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , OR 1,6, 95% CI 1,3-2,1,  $p<0,01$ ) i teškim stepenom redukcije glomerularne filtracije ( $15-29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , OR 3,2, 95% CI 2,0-5,0,  $p<0,01$ ). Slični rezultati dobijeni su i ukoliko je bila prisutna makroalbuminurija ( $\geq 300 \text{ mg/g}$ ; (OR 3,2, 95% CI 2,3-4,5,  $p<0,01$ ) odnosno mikroalbuminurija ( $30-299 \text{ mg/g}$  OR 2,0; 95% CI 1,6-2,4,  $p<0,01$ ) gdje je rizik od atrijske fibrilacije bio veći u odnosu na vrijednosti albumina u urinu  $<30 \text{ mg/g}$ . Rizik od nastanka ove aritmije naročito je bio visok kod pacijenata koji su imali teški stepen redukcije glomerularne filtracije ( $15-29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) i makroalbuminuriju ( $\geq 300 \text{ mg/g}$ ) u odnosu na pacijente sa mikroalbuminurijom ( $<30 \text{ mg/g}$ ) i očuvanom glomerularnom filtracijom ( $\geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  OR 13,1 95% CI 6,0-28,8,  $p<0,01$ ).

Neka istraživanja potvrdila su povezanost kancera i atrijske fibrilacije. Naime, Guzzetti je sa saradnicima objavio da je ova aritmija zastupljena kod 3,6% pacijenata sa kolorektalnim odnosno sa karcinomom pluća, dok je u kontrolnoj grupi iznosila 1,6%,  $p < 0,01$ <sup>39</sup>. Kohorta studija koja je obuhvatila 24125 pacijenata, u momentu dijagnoze kancera objavila je prevalencu atrijske fibrilacije 2,4%<sup>40</sup>. Faktori koji mogu biti predispozicija za nastanak ove aritmije kod pacijenata sa kancerom su starija životna

dob, poremećaji elektrolita odnosno metabolički poremećaji i hipoksija. Promjene u autonomnom nervnom sistemu usled naglašene simpatičke stimulacije kao posledice bola ili emotivnog stresa mogu biti predispozicija za njen nastanak. Kancer je takodje povezan sa hiperkoagulabilnim stanjem koje povećava rizik od tromboembolijskih komplikacija odnosno mikroembolizacije pluća koja može potencirati atrijalnu fibrilaciju<sup>39</sup>. Abnormalna produkcija “hormone-like peptides”, paraneoplastična stanja, kao i inflamacija mogu voditi ka ovoj aritmiji<sup>41</sup>. Atrijalna fibrilacija može biti direktna manifestacija primarne neoplazme, metastatskih srčanih tumora ili tumora okolnih tkiva, pluća i jednjaka<sup>41</sup>.

## **1.2. Atrijalna fibrilacija i akutni koronarni sindrom**

Pacijenti kod kojih se atrijalna fibrilacija javlja u toku akutnog koronarnog sindroma imaju duži hospitalni period liječenja, povišeni intrahospitalni odnosno dugoročni mortalitet, kao i povišeni rizik od cerebrovaskularnog infarkta u odnosu na pacijente bez ove aritmije<sup>6,7,16,42</sup>.

## **1.3. Incidenca novonastale atrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu**

Incidenca novonastale atrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu značajno se promijenila u toku poslednjih 30 godina, jer je u ovom periodu došlo do unaprijedjenja terapijskog tretmana. Uvodjenje trombolitičke terapije odnosno primarne perkutane koronarne intervencije, ACE inhibitora, beta blokatora, antagonista aldosterona i statina dovelo je do evidentnog poboljšanja prognoze ovih pacijenata, ali i redukcije incidence ove aritmije. Velika epidemiološka GUSTO I studija obuhvatila je 40981 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom, a incidenca novonastale atrijalne fibrilacije bila je 7,9%<sup>43</sup>. Schmitt je sa saradnicima objavio kompilaciju 20 studija koje su istraživale novonastalu atrijalnu fibrilaciju u akutnom koronarnom sindromu u periodu od 1980 do 2007 godine. Registrovana učestalost ove aritmije bila je između 6 i 21%<sup>44</sup>. Nakon ove meta-analize objavljena je i GUSTO III studija koja je obuhvatila

13858 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, incidenca novonastale atrijske fibrilacije bila je niža, registrovana je kod 906 pacijenata (6,5%)<sup>45</sup>.

#### **1.4. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije kod starijih pacijenata**

Istraživanja su pokazala da zastupljenost atrijske fibrilacije raste sa godinama. U većini istraživanja koje su obuhvatile novonastalu atrijsku fibrilaciju i akutni koronarni sindrom prikazale su starosnu dob kao jedan od najznačajnijih prediktora ove aritmije. Razlog za povećanu incidencu novonastale atrijske fibrilacije kod starijih pacijenata je veća zastupljenost komorbiditeta koji mogu potencirati razvoj ove aritmije. Međutim, istraživanja su pokazala da i nakon multivarijantne analize odnosno prilagođavanja rezultata u odnosu na druge kliničke varijable koje utiču na loši ishod ovih pacijenata kao što su aterijska hipertenzija, diabetes mellitus, srčana insuficijencija, ranije preležani infarkt miokarda odnosno hirurška revaskularizacija miokarda, starija životna dob ostala je nezavisni prediktor ove aritmije. Najbolji prikaz uticaja starije životne dobi na incidencu javljanja atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu dala je meta-analiza koja je obuhvatila 20 studija<sup>44</sup>. Većina studija iz ove meta-analize nakon multivarijantnog prilagođavanja, istakle su nezavisnu prediktivnu vrijednost starije životne dobi na razvoj ove aritmije, što su potvrdili Madias sa saradnicima (OR 1,08, 95% CI 1,02–1,06), Kinjo sa saradnicima (OR 1,06, 95% CI 1,04–1,07) odnosno Lehto sa saradnicima (OR 1,66, 95% CI 1,48–1,86)<sup>46-48</sup>. U nekim studijama naglasilo se da je starosna dob preko 70 godina snažni faktor rizika za novonastalu atrijsku fibrilaciju i da ima snažnu nezavisnu prediktivnu vrijednost za njen nastanak<sup>49-51</sup>. Behar je sa saradnicima objavio studiju koja je obuhvatila 5803 pacijenata od kojih je 557 (9,9%) imalo novonastalu atrijsku fibrilaciju. Incidenca ove aritmije rasla je sa godinama, tako da je kod pacijenata starosne dobi do 59 godina iznosila 4,2%, u starosnoj dobi između 60-69 godina registrovana je kod 10,5% pacijenata, dok je kod pacijenata koji su imali preko 70 godina iznosila 16,0%<sup>49</sup>. U GISSI-3 studiji koja je obuhvatila 17944 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom, u grupi sa novonastalom atrijskom fibrilacijom učestalost pacijenata preko 70 godina je bila 47,7%, dok je u grupi bez ove aritmije iznosila 24,8%, što je bilo statistički značajno,  $p < 0,01$ <sup>51</sup>. Najveći prikaz podataka o incidenci atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu kod starijih osoba dala je meta-analiza koja je obuhvatila 106780



pacijenata starosne dobi preko 65 godina koji su liječeni u periodu od 1994-1996 godine. Ova aritmija registrovana je kod 23565 pacijenata (22,1%), 11510 (10,8%) je imalo ranije verifikovanu odnosno prezentovano se sa atrijskom fibrilacijom, dok je u kao novonastala registrovana kod 12055 (11,3%) pacijenata<sup>52</sup>.

### **1.5. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na pol**

Siu je sa saradnicima objavio studiju koja je obuhvatila 431 pacijenta prosječne starosti 64+/-1 godinu od čega je učestalost muškaraca bila 75%. Svi pacijenti su imali infarkt miokarda inferiorne regije sa očuvanom ejekcionom frakcijom lijeve komore >45%. Novonastala atrijska fibrilacija registrovana je kod 13,7% pacijenata. Učestalost žena je bila veća u grupi sa novonastalom atrijskom fibrilacijom nego u grupi bez ove aritmije (37% odnosno 23%,  $p<0,02$ )<sup>53</sup>. Slične podatke je dala i GISSI-3 studija koja je obuhvatila 17944 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom, 27,7% žena je imalo novonastalu atrijsku fibrilaciju, dok 21,1% nije imalo ovu aritmiju, što je bilo statistički značajno,  $p>0,01$ <sup>51</sup>. Međutim, OPTIMAAL studija je prikazala da je učestalost muškaraca u grupi sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bila veća nego u grupi bez ove aritmije (72,5 odnosno 71,1,  $p=0,44$ ) i da je nakon multivarijantne analize muški pol bio nezavisni prediktor nastanka ove aritmije (OR 1,65, 95% CI 1,28–2,12,  $p<0,01$ )<sup>48</sup>. Slične podatke je objavio i Kinjo sa saradnicima u studiji koja je obuhvatila 2475 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Učestalost muškaraca u grupi sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bila je veća i muški pol se pokazao nezavisnim prediktorom smrtnog ishoda (OR 1,89, 95% CI 1,23–2,90,  $p<0,01$ )<sup>47</sup>.

### **1.6. Novonastala atrijska fibrilacija i uticaj na klinički ishod kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom**

Rezultati kliničkih studija koje su ispitivale uticaj atrijske fibrilacije na prognozu pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom daju kontroverzne rezultate. Naime, neke studije nijesu potvrdile dodatni negativan efekat ove aritmije na prognozu pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom<sup>47,49,50, 54-56</sup>. Međutim, druga istraživanja ukazala su da je novonastala atrijska fibrilacija prediktor lošeg ishoda kod ovih pacijenata<sup>43,48,51,52,57-60</sup>. Jabre je sa saradnicima prvi objavio meta-analizu koja je

ispitivala uticaj ove aritmije na mortalitet u akutnom koronarnom sindromu. Istraživanje je obuhvatilo 278854 pacijenata iz 43 studije u periodu od 1970 do 2010 godine. Lošiji ishod registrovan je kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom (OR 1,37, 95% CI 1,26-1,49,  $p<0,01$ ), ali i kod pacijenata kod kojih je ova aritmija ranije registrovana (OR 1,28, 95% CI 1,16-1,4,  $p<0,01$ ). Nakon multivarijantne analize i prilagođavanja u odnosu na godine, arterijsku hipertenziju, raniji infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju, hiruršku revaskularizaciju miokarda odnosno diabetes mellitus, novonastala atrijska fibrilacija pokazala se nezavisnim prediktorom mortaliteta u akutnom koronarnom sindromu (OR 1,46, 95% CI 1,35-1,58,  $p<0,01$ )<sup>61</sup>. Slične podatke objavila je i meta-analiza koja je obuhvatila 24 studije, koja je ispitala intrahospitalni mortalitet u odnosu na prisustvo ove aritmije<sup>60</sup>. Pacijenti su bili podijeljeni u 3 grupe: pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom (ovom grupom obuhvaćeni su pacijenti koji su na prijemu imali sinusni ritam, a atrijska fibrilacija je registrovana u toku hospitalizacije), pacijenti kod kojih ova aritmija nije registrovana na prijemu, već se javila u toku hospitalizacije, a postoje podaci da je i ranije bila prisutna u paroksizmalnoj formi, kao i pacijenti sa permanentnom atrijskom fibrilacijom. Ukupni mortalitet pacijenata koji su imali ovu aritmiju bio je veći u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana (OR 2,00, 95% CI 1,93–2,08,  $p<0,0001$ ). Upoređujući u odnosu na pacijente koji su bili u sinusnom ritmu, rizik od smrtnog ishoda bio je veći kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom (OR 3,38, 95% CI 2,98–3,83,  $p<0,0001$ ), kod pacijenata kod kojih ova aritmija nije registrovana na prijemu, već se javila u toku hospitalizacije, a postoje podaci da je i ranije bila prisutna u paroksizmalnoj formi (OR 1,90, 95% CI 1,83–1,98,  $p<0,0001$ ), ali i kod pacijenata sa permanentnom atrijskom fibrilacijom (OR 2,01, 95 % CI 1,70–2,38,  $p<0,0001$ ). Nakon multivarijantne analize rizik od smrtnog ishoda bio je 87 % veći kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom koja nije registrovana ranije u odnosu na pacijente sa permanentnom formom ove aritmije (OR 1,87, 95% CI 1,16–3,04,  $p=0,013$ ). Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bili su u većem riziku od smrtnog ishoda u odnosu na pacijente kod kojih ova aritmija nije registrovana na prijemu već se javila u toku hospitalizacije, a postoje podaci da je i ranije bila prisutna u paroksizmalnoj formi (OR 1,72, 95 % CI 1,23–2,41,  $p=0,003$ )<sup>60</sup>. Povišeni mortalitet kod pacijenata sa permanentnom atrijskom fibrilacijom može se obrazložiti usled prisutnih

komorbiditeta koji su u korelaciji sa ovom aritmijom. Na osnovu podataka iz Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), permanenta atrijalna fibrilacija je u korelaciji sa kliničkim varijablama koje su parametri lošeg ishoda pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, kao što su starija životna dob, ranija srčana insuficijencija, diabetes mellitus odnosno cerebrovaskularni inzult. Ovo je potvrdila multivarijantna analiza koja je veću zastupljenost fatalnih događaja (9,1% odnosno 4,6%) nakon korekcije sa navedenim kliničkim parametrima učinila statistički neznačajnom<sup>59</sup>.

Pojavu novonastale atrijalne fibrilacije mogu potencirati i pridružena stanja kao to su povišena adrenergička stimulacija, hipoksija, izražena arterijska hipotenzija odnosno hipertenzija, disfunkcija pretkomora usled ishemije ili porast napetosti atrijalnog zida usled porasta pritiska u lijevoj pretkomori<sup>62</sup>.

### **1.7. Mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije**

Atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu uglavnom nastaje akutno kao posledica ishemije sinusnog čvora odnosno pretkomorskog miokarda ili se javlja u subakutnoj formi usled srčane slabosti ili perikarditisa<sup>63</sup>.

#### **1.7.1. Ishemija sinusnog čvora kao mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije**

O ulozi ishemije sinusnog čvora kao mogućeg mehanizma nastanka atrijalne fibrilacije prvi je sugerisao Kyriakidis sa saradnicima<sup>64</sup>. Naime, u istraživanju koje je obuhvatilo 266 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti koronarnoj angiografiji registrovao je pretkomorske aritmije unutar prvih 12h od početka simptoma. Kod 10 pacijenata je registrovana je atrijalna fibrilacija, kod 1 pacijenta atrijalni flater odnosno paroksizmalna supraventrikularna tahikardija. Disfunkcija sinusnog čvora registrovana je kod 5 pacijenata. Svi navedeni pacijenti imali su infarkt miokarda inferiorne regije i kod 10 pacijenata od 12 sa supraventrikularnim aritmijama odnosno 4 od 5 pacijenata sa disfunkcijom sinusnog čvora imalo je ishodište arterije sinusnog čvora neposredno nakon mjesta okluzije desne koronarne arterije ili cirkumfleksne arterije. Dakle, ovo istraživanje je pokazalo da je ishemija sinusnog čvora vjerovatni uzrok ovih aritmija.

### **1.7.2. Atrijalna ishemija odnosno atrijalni infarkt miokarda kao mehanizam nastanka novonastale atrijalne fibrilacije**

Atrijalna ishemija takodje je jedan od mogućih uzroka nastanka atrijalne fibrilacije. Naime, akutna ishemija koronarnih arterija odnosno njihovih grana odgovornih za revaskularizacija pretkomora vodi ka izmjeni elektrofizioloških osobina akcionog potencijala odnosno do prolongiranja faze depolarizacije, čime se stvara mogućnog za pojavu kružnog kretanja električnog impulsa odnosno atrijalnu fibrilaciju<sup>1</sup>. Hod je sa saradnicima prvi objavio istraživanje u kojem je označio atrijalnu ishemiju odnosno atrijalni infarkt miokarda kao vjerovatni mehanizam u razvoju ove aritmije<sup>65</sup>. Od 214 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od čega je 120 imalo infarkt miokarda inferiorne, a 94 infarkt miokarda prednje regije kod 7 (3%) pacijenata je registrovana atrijalna fibrilacija unutar 3h od početka simptoma. Svih 7 pacijenata imalo je infarkt miokarda inferiorne regije i svi su imali okludiranu cirkumfleksnu arteriju proksimalno u odnosu na ishodište njene grane lijeve atrijalne cirkumfleksne arterije. Kod 5 pacijenata okluzija cirkumfleksne arterije bila je akutna, jer je uzrok bio akutni koronarni sindrom, dok je kod 2 pacijenta okluzija ove arterije bila hronična, jer je ovo oboljenje nastalo kao posledica akutne okluzije desne koronarne arterije koja je razvojem kolaterala snadbijevala regiju cirkumfleksne arterije. Medjutim, atrijalna fibrilacija nije registrovana kod nijednog od 18 pacijenata koji su imali infarkt miokarda inferiorne regije usled okluzije distalnog segmenta cirkumfleksne arterije, kao ni kod nijednog od 5 pacijenata koji su imali okluziju proksimalnog segmenta ove arterije, ali bez kompromitovanja AV nodalne arterije. Ova aritmija nije registrovana kod nijednog od 90 pacijenata sa infarktom miokarda inferiorne regije usled akutne okluzije desne koronarne arterije uključujući i 12 pacijenata koji su imali okluziju ove arterije proksimalno od ishodišta sinus nodalne arterije, a koji nijesu imali okluziju cirkumfleksne arterije. Novonastala atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu može biti povezana i sa atrijalnom ishemijom. Naime, u istraživanju koje je obuhvatilo 2460 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, ova aritmija je registrovana kod 149 (6%). Nakon isključivanja pacijenata sa ranijom atrijalnom fibrilacijom, ranije verifikovanom srčanom insuficijencijom, redukovanom ejekcionom frakcijom lijeve komore, valvularnom bolesti srca, hipertrofijom lijeve komore,

hirurškom revaskularizacijom miokarda ili perikarditisom registrovana su 42 pacijenta koja su upoređena sa identičnim brojem pacijenata iste kohorte ali bez ove aritmije. Novonastala atrijalna fibrilacija češće je bila registrovana kod pacijenata sa infarktom miokarda inferiorog zida lijeve komore odnosno kod infarkta miokarda bez ST segment elevacije. Nakon multivarijantne analize atrijalna ishemija bila je nezavisni prediktor novonastale atrijalne fibrilacije uzrokovana promjenama atrijalne grane lijeve i desne koronarne arterije usled koronarne bolesti,  $p=0,02^{66}$ .

### **1.7.3. Infarkt miokarda desne komore kao mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije**

Neka istraživanja sugerisala su da ejekciona frakcija desne komore može biti nezavisni prediktor nastanka atrijalne fibrilacije<sup>67</sup>. Naime, ukoliko je uz infarkt miokarda inferiorne regije prisutan i infarkt miokarda desne komore što se manifestuje u vidu njene dilatacije, redukcije srčanog indeksa i porasta pritiska u desnoj pretkomori što može voditi ishemiji sinusnog odnosno AV čvora sa posledičnim razvojem ove aritmije. Rechavia je sa saradnicima objavio istraživanje koje je obuhvatilo 62 sa infarktom miokarda inferiorne regije koji nijesu imali druge komorbiditete koji bi uticali na razvoj atrijalne fibrilacije<sup>67</sup>. U istraživanju je 24 časovnim Holter monitoringom EKG-a registrovao poremećaje srčanog ritma unutar prvih 10 dana od početka simptoma. Pacijenti su bili podijeljeni u 2 grupe na osnovu vrijednosti ejekcione frakcije desne komore određene radionuklidnom ventrikulografijom drugog dana hospitalizacije i to grupu sa ejekcionom frakcijom desne komore  $<40\%$  koja je obuhvatila 36 pacijenata i grupu sa ejekcionom frakcijom desne komore  $>40\%$  koja je obuhvatila 26 pacijenata. Nije bilo signifkatne razlike u odnosu na godine, pol odnosno funkciju lijeve komore izmedju nadenenih grupa. Atrijalna fibrilacija je bila značajno više zastupljena prvog u odnosu na 10-ti dan praćenja. Ova aritmija je značajno češće registrovana kod pacijenata sa ejekcionom frakcijom desne komore  $<40\%$  (19,45 odnosno 3,8%),  $p<0,01$ .

#### **1.7.4. Perikardni izliv kao uzrok atrijalne fibrilacije**

Podaci iz nekih istraživanja ukazali su da pacijenti sa izlivom u perikardu češće imaju atrijalnu fibrilaciju. Zbog ispitivanja uloge inflamatornih i hemodinamskih faktora u razvoju ove aritmije u akutnom koronarnom sindromu Sugiura je sa saradnicima objavio istraživanje u kojem je obuhvatio 228 pacijenata sa infarktom miokarda prednje zida lijeve komore<sup>68</sup>. Od ukupnog broja pacijenata kod 36 je registrovan izlivu perikardu. Tokom prva 3 dana hospitalizacije paroksizmalna atrijalna fibrilacija registrovana je kod 15 (42%) pacijenata sa izlivom u perikardu odnosno 20 (14%) pacijenata bez izliva u perikardu, što je bilo statistički značajno,  $p < 0,01$ .

#### **1.7.5. Simpatikusna autonomna disfunkcija kao uzrok novonastale atrijalne fibrilacije**

Neka istraživanja ukazala su da autonomna disfunkcija može potencirati razvoj atrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu. Naime, Jons je sa saradnicima ukazao na uticaj disfunkcije simpatikusne autonomne aktivnosti kod pacijenata na razvoj atrijalne fibrilacije u toku akutne faze infarkta miokarda<sup>69</sup>. Studija je obihvatila 271 pacijenata uključenih u CARISMA studiju sa akutnim koronarnim sindromom i ejekcionom frakcijom lijeve komore  $\leq 40\%$  bez ranije registrovane atrijalne fibrilacije. Nakon 21 dana od akutne faze infarkta miokarda uradjena je implantacija loop rekordera za detekciju ove aritmije u toku perioda praćenja od 2 godine. Atrijalna fibrilacija registrovana je kod 101 pacijenta (37%). Abnormalna heart rate variability (HRV) odnosno heart rate turbulence (HRT) koje ukazuju na poremećenu autonomnu regulaciju srca korelirali su sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom nezavisno od ostalih konvencionalnih kliničkih prediktora ove aritmije.

#### **1.7.6. Srčana insuficijencija kao uzrok novonastale atrijalne fibrilacije**

Srčana insuficijencija javlja se kao posledica disfunkcije infarktom zahvaćenog dijela miokarda, a stepen njene izraženosti zavisi od veličine odnosno segmenta kompromitacije koronarne arterije, prisustva kolateralnog krvotoka odnosno od

farmakološkog, mehaničkog (perkutana koronarna intervencija odnosno hirurška revaskularizacija miokarda) ili pak spontanog otvaranja infarktne arterije, potreba miokarda za kiseonikom, kao i komorske frekvence odnosno trajanja diastole, jer se tokom ove faze srčanog ciklusa odvija koronarni protok. Novonastala atrijalna fibrilacija može potencirati srčanu insuficijenciju jer dovodi do gubitka atrijalne kontrakcije, atrioventrikularne sinhronije i iregularnog “R-R” intervala koji osobito može biti odgovoran za lošiju prognozu ovih pacijenata<sup>70,71</sup>. O ulozi Killip klase kao nezavisnog prediktora smrtnog ishoda je i dalje postoje kontroverze. Naime, neki autori smatraju da je novonastala atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu odraz hemodinamske nestabilnosti odnosno latentne srčane insuficijencije što su potvrdili i biohemijski markeri specifični za pojačanu napetost zida srčanih šupljina, kao što je B-tip natriuretskog peptida<sup>71</sup>. Drugi autori novonastalu atrijalnu fibrilaciju vide kao posledicu srčane slabosti koja obično prati težu formu zatajivanja srca u vidu edema pluća i kardiogenog šoka kada veliki ispad u kontraktilnosti miokarda vodi ka naglom porastu endijastolnog punjenja lijeve komore odnosno porasta pritiska i volumena u lijevoj pretkomori. Navedeno vodi ka naglom porastu napetosti zida srčanih šupljina i akutnoj dilataciji što pogoduje nastanku ove aritmije zbog potenciranja automatizma u lijevoj pretkomori i plućnim venama, kao i prolongiranom propagiranju električnog impulsa. Meta-analiza koja je obuhvatila 20 studija dokumentovala je da je novonastala atrijalna fibrilacija osim kod starijih češće bila zastupljena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom<sup>44</sup>. Aronson je sa saradnicima ispitivao ulogu redukovane funkcije lijeve komore kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijalnom fibrilacijom<sup>72</sup>. Naime, akutni koronarni sindrom često dovodi do izmjene faza punjenja lijeve komore odnosno do diastolne disfunkcije. Dijastolna disfunkcija može voditi porastu pritiska u lijevoj pretkomori i inicirati njeno remodelovanje čime se stvara uslov za nastanak ove aritmije. Studija je obuhvatila 1169 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od kojih je kod 110 (9,4%) registrovana atrijalna fibrilacija. Nakon multivarijantne analize diastolna disfunkcija lijeve komore ostala je nezavisni prediktor ove aritmije (OR 2,17, 95% CI 1,42-3,32,  $p < 0,01$ ), što sugerise da je povišeni pritisak punjenja lijeve komore mogući njen doprinoseći faktor<sup>72</sup>. Istraživanja su pokazala da je novonastala atrijalna fibrilacija uglavnom povezana sa porastom enddiastolnog volumena i pritiska lijeve komore usled srčane slabosti, što indirektno povećava

napetost zida lijeve pretkomore i dovodi do ove aritmije. Ašanin je sa saradnicima ispitivao da li je srčana slabost kod pacijenata sa infarktom miokarda nezavisni prediktor nastanka atrijalne fibrilacije. Istraživanje je obuhvatilo 650 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od kojih je 330 imalo ovu aritmiju. Novonastala atrijalna fibrilacija klasifikovana je kao rana ukoliko se javila unutar 24h od pojave simptoma, koju je imalo 208 pacijenata i kasna ako se javila nakon ovog perioda, što je registrovano kod 112 pacijenata. Srčana slabost bila je najvažniji prediktor nastanka atrijalne fibrilacije (OR 3,03, 95% CI, 2,08–4,43,  $p<0,01$ )<sup>54</sup>.

### **1.8. Novonastala atrijalna fibrilacija i hemodinamska mjerenja**

Hemodinamske promjene koje nastaju usled pojave atrijalne fibrilacije manifestuju se u vidu gubitka koordinirane atrijalne kontrakcije, ubranog odnosno neregularnog komorskog ritma, kao i u opadanju protoka krvi kroz koronarne krvne sudove. Nagli gubitak sinhronizovane atrijalne kontrakcije javljanjem ove aritmije redukuje udarni volumen za 5–15%. Ovaj hemodinamski poremećaj naročito je izražen kod pacijenata sa redukovanom komplijansom lijeve komore kada atrijalna kontrakcija učestuje čak i u jednom trećini komorskog punjenja. Navedeno stanje redukovane komplijanse komora srijeće se u akutnoj ishemiji miokarda, ali i kod pacijenata sa koncentričnom hipertrofijom miokarda usled neregulisanog krvnog pritiska ili aortne stenoze. Brzi komorski ritam ograničava punjenje komora usled kratke dijastole. Neregularnosti u komorskom ritmu usled velikih fluktuacija u snazi kontrakcije srčanog mišića doprinose deficitu pulsa. Brzo i haotično sprovođenje električnog nadržaja u komore vodi ka interventrikularnoj odnosno intraventricularnoj asinhroniji što dodatno redukuje udarni volumen. Sakata je sa saradnicima objavio istraživanje kojim je ispitivao odnos hemodinamskih parametara i novonastale atrijalne fibrilacije<sup>73</sup>. Naime, istraživanje je obuhvatilo 1039 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od čega je 100 (10%) imalo ovu aritmiju. Pacijente je podijelio na grupu 1 koja je obuhvatila pacijente kod kojih se atrijalna fibrilacija registrovala u toku prva 24h, ukoliko se ova aritmija javila nakon ovog perioda pacijenti su priključeni grupi 2, dok su grupu 3 činili pacijenti kod kojih je atrijalna fibrilacija ranije verifikovana. Pacijenti kod kojih nije registrovana atrijalna fibrilacija bili su posebna grupa. Svi pacijenti su



podvrgnuti radionuklidnoj ventrikulografiji zbog tačne procjene ejeckione frakcije lijeve odnosno desne komore. Najniže vrijednosti ejeckione frakcije lijeve komore imali su pacijenti sa ranije registrovanom atrijskom fibrilacijom ( $35\pm 12\%$ ), što je bilo statistički značajnije u odnosu na pacijente sa sinusnim ritmom ( $51\pm 13\%$ ,  $p<0,01$ ), nešto veće vrijednosti su imali pacijenti sa atrijskom fibrilacijom koja se javila nakon 24h ( $40\pm 13\%$ ,  $p<0,01$ ) što je takodje bilo značajnije u odnosu na pacijente sa sinusnim ritmom, dok su pacijenti kod kojih se ova aritmija javila unutar 24h imali značajnije veću ejeckionu frakciju lijeve komore ( $50\pm 11\%$ ,  $p<0,01$ ) u odnosu na pacijente kod kojih se atrijska fibrilacija javila nakon 24h odnosno kod pacijenata sa kod kojih je ranije verifikovana. Vrijednosti ejeckione frakcije desne komore bile su najniže kod pacijenata kod kojih je atrijska fibrilacija registrovana nakon 24h ( $37\pm 10\%$ ), potom kod pacijenata kod kojih se ova aritmija javila unutar 24h ( $38\pm 9\%$ ) odnosno ukoliko je ranije registrovana ( $39\pm 7\%$ ), dok su najviše vrijednosti ovog parametra registrovane kod pacijenata kod kojih nije verifikovana ( $41\pm 10\%$ ), ali između navedenih rezultata nije bilo statistički značajne razlike,  $p>0,05$ . Odmah nakon prijema pacijenata u koronarnu jedinicu uradjeno je invazivno mjerenje hemodinamskih parametara sa kontinuiranim monitoringom. Pulmonarni kapilarni pritisak “wedge” bio je značajno veći kod pacijenata kod kojih je atrijska fibrilacija registrovana unutar prvih 24h ( $17\pm 6\text{mm Hg}$ ) odnosno nakon ovog perioda ( $18\pm 6\text{mm Hg}$ ), kao i kod pacijenata kod kojih je ova aritmija ranije verifikovana ( $17\pm 7\text{mm Hg}$ ) u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana ( $11\pm 6\text{mm Hg}$ ),  $p<0,01$ . Srednji pritisak u desnoj pretkomori bio je veći kod pacijenata koji su imali atrijsku fibrilaciju u prvih 24h ( $8\pm 5\text{mm Hg}$ ) u odnosu na pacijente kod kojih se ova aritmija javila nakon ovog perioda ( $6\pm 3\text{mm Hg}$ ),  $p<0,05$ , kao i u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana ( $6\pm 3\text{mm Hg}$ ),  $p<0,01$ . Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na pacijente kod kojih je atrijska fibrilacija registrovana ranije ( $8\pm 4\text{mm Hg}$ ),  $p>0,05$ .

### **1.9. Novonastala atrijska fibrilacija i ehokardiografska mjerenja**

Na osnovu podataka iz meta-analize nastanku atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu pogoduje dilatacija lijeve pretkomore, kao i prisustvo mitralne insuficijencije<sup>44</sup>. Međutim, neka istraživanja ukazala su da dilatacija desne komore

može biti češće registrovana kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u akutnom koronarnom sindromu. Sakata je sa saradnicima u svom istraživanju koje je obuhvatilo 1039 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od čega je 100 (10%) imalo novonastalu atrijsku fibrilaciju ispitivao ehokardiofrazne parametre u odnosu na ovu aritmiju. Pacijente je podijelio na grupu 1 koja je obuhvatila pacijente kod kojih je ova aritmija registrovana u toku prva 24h, a ukoliko se javila nakon ovog perioda pacijenti su priključeni grupi 2, dok su grupu 3 činili pacijenti kod kojih je ranije verifikovana. Pacijenti kod kojih nije registrovana atrijska fibrilacija bili su posebna grupa. Endijastolna dimenzija lijeve komore bila je veća kod pacijenta kod kojih se ova aritmija registrovala nakon 24h u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana ( $53\pm 7\text{mm}$  odnosno  $50\pm 7\text{mm}$ ),  $p<0,01$ . Endsistolna dimenzija lijeve komore bila je veća kod pacijenata kod kojih je atrijska fibrilacija registrovana nakon 24h ( $41\pm 9\text{mm}$ ) i ukoliko je ranije verifikovana ( $41\pm 6\text{mm}$ ) u odnosu na pacijente kod kojih je registrovala u prvih 24h ( $34\pm 9\text{mm}$ ) i ukoliko nije ranije verifikovana ( $36\pm 9\text{mm}$ ),  $p<0,01$ . Dimenzija desne komore bila je veća kod pacijenata kod kojih se atrijska fibrilacija javila unutar 24h ( $17\pm 5\text{mm}$ ) odnosno nakon ovog perioda ( $16\pm 6\text{mm}$ ), kao i kod pacijenta kod kojih je registrovana ranije ( $18\pm 6\text{mm}$ ) u odnosu na pacijente kojih kojih nije verifikovana ( $14\pm 5\text{mm}$ ),  $p<0,01$ . Dimenzija lijeve pretkomore bila je veća kod pacijenta kod kojih se atrijska fibrilacija javila unutar 24h ( $37\pm 5\text{mm}$ ) odnosno nakon ovog perioda ( $38\pm 9\text{mm}$ ), kao i kod pacijenta kod kojih je registrovana ranije ( $44\pm 7\text{mm}$ ) u odnosu na pacijente kojih kojih nije registrovana ( $34\pm 6\text{mm}$ ),  $p<0,01$ . Mitralna insuficijencija bila je češća kod pacijenata kod kojih se atrijska fibrilacija javila nakon 24h (68%) odnosno kod pacijenata sa ranije verifikovanom ovom aritmijom (81%) u odnosu na pacijente kod kojih se javila u prvih 24h (34%) i pacijente kojih nije registrovana (36%),  $p<0,01$ .

#### **1.10. Lokalizacija infarkta miokarda i vrijeme javljanja atrijske fibrilacije**

Neka istraživanja su ispitivala korelaciju između vremena pojave atrijske fibrilacije i lokalizacije infarkta miokarda. Sakata je sa saradnicima objavio istraživanje koje je obuhvatilo 1039 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od čega je 100 (10%) imalo novonastalu atrijsku fibrilaciju<sup>73</sup>. Ove pacijente je podijelio u 2 grupe na osnovu javljanja ove aritmije unutar 24h odnosno nakon ovog perioda. Istraživanje je

pokazalo veću incidencu infarkta miokarda inferiorne regije kod pacijenata kod kojih se atrijska fibrilacija javila u toku prva 24h odnosno prednje regije kod kojih se ova aritmija javila nakon ovog perioda. Ukazano je da kod pacijenata kod kojih se atrijska fibrilacija javila unutar 24h značajnije zahvaćen proksimalni segment desne koronarne arterije u odnosu na pacijente bez ove aritmije (67% odnosno 32%,  $p < 0,01$ ). Učestalost srčane slabosti, kardiogenog šoka odnosno intrahospitalni mortalitet bili su značajnije veći kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, kao i kod pacijenata kod kojih je ranije verifikovana u odnosu na pacijente bez ove aritmije ( $p < 0,01$ ). Takođe je dugoročni mortalitet bio značajnije veći kod pacijenata kod kojih se atrijska fibrilacija registrovala unutar 24h (OR 2,5, 95% CI 1,2-5,0,  $p < 0,01$ ) odnosno nakon ovog perioda (OR 3,7, 95% CI 1,8-7,5,  $p < 0,01$ ). Novonastala atrijska fibrilacija bila je nezavisni prediktor smrtnog ishoda bez obzira na vrijeme njenog javljanja, za razliku ukoliko je ranije verifikovana kada nije imala nezavisnu prediktivnu vrijednost za lošu prognozu.

### **1.11. Mehanizmi kojima novonastala atrijska fibrilacija utiče na mortalitet**

Podaci iz istraživanja od ranije ukazuju da novonastala atrijska fibrilacija može biti prediktor lošeg ishoda pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom<sup>43,51,58,59</sup>. Međutim, još uvijek nije u potpunosti jasno kako ova aritmija može doprinijeti povećanju mortaliteta nakon prilagođavanja u odnosu na druge parametre lošeg ishoda. Rizik od povišenog mortaliteta kod ovih pacijenata može da bude usled kardijalnim i nekardijalnih uzroka. Mortalitet uzrokovan kardijalnim uzrocima može biti iznenadni i neiznenadni<sup>74</sup>. Usled porasta mortaliteta kod ovih pacijenata postavlja se sumnja da novonastala atrijska fibrilacija može potencirati ventrikularne poremećaje ritma koji mogu voditi ka naprasnoj smrti.

### **1.12. Novonastala atrijska fibrilacija i poremećaji srčanog ritma**

Istraživanja su pokazala da novonastala atrijska fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu može biti povezana sa poremećajima srčanog ritma. Naime, studija koja je obuhvatila 277 pacijenata sa infarktom miokarda uključenih u CARISMA studiju a koji su imali ejeckionu frakciju lijeve komore  $\leq 40\%$ , NYHA klasu

I, II, ili III I nijesu imali ranije registrovanu ovu aritmiju praćeni su 2 godine. Nakon multivarijante analize i prilagodjavanja sa muškim polom, godinama, ejectionom frakcijom lijeve komore i širinom QRS kompleksa novonastala atrijalna fibrilacija bila je povezana sa povišenim rizikom od bradiaritmija (OR 2,8, 95% CI 1,3-5,8, p=0,006). Novonastala atrijalna fibrilacija bila je nakon prilagodjavanja za NYHA klasu  $\geq$  II i širinu QRS kompleksa prediktor i ventrikularnih tahiaritmija (OR 2,3, 95% CI 1,2-4,4), p=0,019). Nakon odvajanja ventrikularnih aritmija u subgrupe ova aritmija bila je povezana sa kratkotrajnom ventrikularnom tahikardijom (OR 3,5, 95% CI 1,7-7,2, p<0,001), odnosno dugotrajnom ventrikularnom tahikardijom (OR 4,2, 95% CI 1,1-15,7, p=0,035), ali ne i sa ventrikularnom fibrilacijom (OR 1,1 95% CI 0,2-5,8, p=0,877). Dakle, kod pacijenata sa infarktom miokarda i redukovanom ejectionom frakcijom lijeve komore novonastala atrijalna fibrilacija bila je povezana sa povećanom učestalošću bradi i tahiaritmija<sup>75</sup>.

### **1.13. Novonastala atrijalna fibrilacija i iznenadna srčana smrt**

Atrijalna fibrilacija je povezana sa povišenim mortalitetom, a srčana smrt može biti iznenadna i neiznenadna<sup>74</sup>. Podaci o većoj zastupljenosti iznenadne srčane smrti kod pacijenata kojima je registrovana atrijalna fibrilacija govore da ova aritmija možda može potencirati ventrikularne poremećaje srčanog ritma koji mogu dovesti do srčanog zastoja. Naime, miokard lijeve komore je u ranom periodu infarkta povećane vulnerabilnosti<sup>76</sup>. Postoje mišljenja da ova aritmija može povećati vulnerabilnost komora i potencirati ventrikularne aritmije usled “bombardovanja” komora sa brzo sprovedenim i iregularnim nadražajima kreirajući “short-long-short” sekvencu. Demonstrirano je da atrijalna fibrilacija može izmijeniti elektrofiziološka svojstva atrijalnog miokarda, što možda može voditi i izmjeni i miokarda komora<sup>77-79</sup>. Ranije je objavljeno da atrijalne aritmije mogu precipitirati ventrikularne poremećaje ritma<sup>80-83</sup>. Objavljeno je da su kod pacijenata sa implantiranim kardioverter defibrilatorom epizode paroksizmalne atrijalne fibrilacije povezane sa pojavom ventrikularne tahikardije odnosno ventrikularne fibrilacije koje su terminisane kardioverter defibrilatorom<sup>84,85</sup>. Naime, Stein je sa saradnicima objavio istraživanje koje je obuhvatilo 537 pacijenata sa implantiranim kardioverter defibrilatorom koji su prosječno praćeni 11,4 $\pm$ 8,2 mjeseca<sup>84</sup>.

Registrovano je 233 paroksizmalnih atrijskim fibrilacijama koje su pratile ventrikularna tahikardija odnosno fibrilacija kod 45 pacijenata tokom navedenog perioda praćenja. Od ukupnog broja tahikardija koje su registrovane kao ventrikularna tahikardija odnosno fibrilacija 8,9% je imalo i paroksizmalnu atrijsku fibrilaciju. Sankaranarayanan je sa saradnicima objavio studiju koja je obuhvatila 500 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koja je registrovala mortalitet u periodu praćenja od 5,5 godina u odnosu na zastupljenost atrijske fibrilacije<sup>83</sup>. Objavljeni rezultati pokazali su da je incidenca ventrikularne fibrilacije veća kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom,  $p=0,03$ . Nakon multivarijantne analize ova aritmija je pokazala značajnu korelaciju sa pojavom ventrikularne fibrilacije, ali je obuhvatila pacijente kod kojih je atrijska fibrilacija ranije registrovana,  $p=0,01$ . Takođe su i pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bili u većem riziku od ventrikularne fibrilacije, ali to nije bilo statistički značajno,  $p>0,05$ . Studija nije pokazala signifikantnu povezanost između atrijske fibrilacije i ventrikularne tahikardije,  $p=0,50$ .

#### **1.14. Novonastala atrijska fibrilacija i tromboembolijske komplikacije**

Smatra se da su tromboembolijske komplikacije jedan od najvažnijih nekardijalnih uzroka mortaliteta kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom<sup>43,51</sup>.

#### **1.15. Rizik od cerebrovaskularnog infarkta**

Iako je publikovano više šema za procjenu rizika od cerebrovaskularnog infarkta najjednostavnija procjena je upotrebom skora koji se zasniva na prisustvu srčane slabosti, arterijske hipertenzije, životne dobi preko 75 godina, diabetes mellitusa (koji nose 1 bod) i ranijeg cerebrovaskularnog infarkta (nosi 2 boda) CHADS2 (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke)<sup>86</sup>. Stratifikacija rizika CHADS2 skorom brza je, jednostavna i reproducibilna. Prema CHADS2 skorom 0 bodova nosi niski rizik, raspon između 1–2 boda umjereni, a  $>2$  boda visoki rizik od cerebrovaskularnog infarkta. Kod pacijenata sa CHADS2 skorom  $\geq 2$ , preporučuje se doživotna oralna antikoagulantna terapija da "international normalized ratio" (INR) bude 2,5 (u opsegu 2,0–3,0). Međutim, nedostatak CHADS2 skora je što ne uključuje neke značajne

faktore rizika koji su potrebni zbog preciznije evaluacije rizika od cerebrovaskularnog infarkta. Zbog toga je aktuelan CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (congestive heart failure, hypertension, age  $\geq 75$ , diabetes mellitus, stroke, vascular disease, age 65–74, and “sex category” (ženski) koji je baziran na sistemu bodovanja gdje raniji cerebrovaskularni infarkt odnosno tranzitorni ishemijski atak i životna dob preko 75 godina nose 2 boda, a životna dob između 65–75 godina, prisustvo arterijske hipertenzije, diabetes mellitusa, srčane insuficijencije i periferne vaskularne bolesti 1 bod. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc je istakao “major” faktore rizike kao što je raniji cerebrovaskularni infarkt odnosno tranzitorni ishemijski atak, ranije verifikovane trombo-embolijske komplikacije i životna dob preko 75 godina duplim bodovanjem<sup>87</sup>. Prisustvo mitralne stenozе odnosno vještačkog zalistka srca takodje kategorizuje pacijente sa atrijskom fibrilacijom u visokorizične od cerebrovaskularnog infarkta. Klinički značajni faktori rizika za cerebrovaskularni infarkt, ranije kategorisani kao umjereni su srčana insuficijencija (naročito umjereno do teško redukovana sistolna funkcija odnosno ejekciona frakcija lijeve komore  $\leq 40\%$ ), arterijska hipertenzija odnosno diabetes mellitus, njihovo prisustvo nosi 1 bod. Ostali doprinoseći faktori rizika, ranije kategorisani manje značajni su ženski pol, životna dob između 65–74 godina i periferna vaskularna bolest (koronarna odnosno periferna vaskularna bolest) čije prisustvo takodje nosi 1 bod. Prediktivna vrijednost rizik faktora je kumulativna što znači da prisustvo 2 ili više faktora rizika koji nijesu “major” činilo rizik od cerebrovaskularnog infarkta visokim i opravdalo bi uvođenje oralne antikoagulantne terapije<sup>87</sup>.

### **1.16. Rizik od krvarenja**

Uprkos OAK rizik od intracerebralnog krvarenja značajno je niži nego ranije i iznosi između 0,1–0,6%. Ovo može biti posljedica nižeg intenziteta antikoagulacije, regulisanje doze sa više opreza ili usled bolje kontrole krvnog pritiska. Intrakranijalna krvarenja su u porastu ako je INR između 3,5–4,0, a nema porasta krvarenja ako je INR između 2,0–3,0 u odnosu na niži nivo. Postoji nekoliko modela za procjenu rizika od krvarenja, ali su u njihovoj osnovi različiti modaliteti evaluacije rizika od krvarenja i kategorisanje u nisko, srednje i visoko rizične. Racionalno je pretpostaviti da je kod starijih osoba rizik od krvarenja isti prilikom uzimanja OAK odnosno aspirina<sup>88</sup>. Nakon

podataka dobijenih analizom 3978 pacijenata sa atrijskom fibrilacijom iz Euro Heart Survey prihvaćen je jednostavni skor za procjenu rizika od krvarenja u odnosu na prisustvu kliničkih parametara odnosno komorbiditeta kao što je arterijska hipertenzija, poremećaj funkcije bubrega odnosno jetre, raniji cerebrovaskularni inzult, ranije krvarenje, nestabilna vrijednost INR, starija životna dob odnosno abusus lijekova ili alkohola tzv. HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly)<sup>89,90</sup>. Vrijednosti  $\geq 3$  ukazuju na visok rizik od krvarenja<sup>89,90</sup>.

### **1.17. Pristup pacijentima sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u akutnom koronarnom sindromu**

Epizode novonastale atrijske fibrilacije mogu trajati od nekoliko minuta do nekoliko sati, ali mogu se i trajno održati u permanentnoj formi, što je iznimno rijetko. Kod većine pacijenata novonastala atrijska fibrilacija se dobro podnosi, tako da poseban terapijski tretman osim oralne antikoagulantne terapije uglavnom nije potreban<sup>1</sup>. Međutim, nekada brzi komorski ritam može doprinijeti pogoršanju srčane slabosti kada je neophodan neodložni terapijski tretman. Dobra kontrola ventrikularnog ritma jako je važna zbog redukcije potrošnje kiseonika i može se postići primjenom beta blokatora ili pak antagonista kalcijuma ordiniranih oralnim ili intravenskim pristupom. Kod pacijenata sa prošanim infarktom miokarda odnosno teškom disfunkcijom lijeve komore za kontrolu komorskog ritma preporučuje se intravenska primjena digoksina uz eventualnu primjenu amiodarona, jer treba izbjeći primjenu beta blokatora odnosno antagonista kalcijuma zbog negativnog inotropnog dejstva. Urgentna električna kardioverzija indikovana je kod pacijenata ukoliko novonastala atrijska fibrilacija dovodi do refrakterne ishemije odnosno hemodinamske nestabilnosti. Novonastala atrijska fibrilacija povećava rizik od cerebrovaskularnog inzulta tokom hospitalnog perioda liječenja, ali i kasnije tokom perioda praćenja, čak i u slučaju konverzije u sinusni ritam<sup>44</sup>. S obzirom da pacijenti sa atrijskom fibrilacijom zbog rizika od tromboembolijskih događaja uglavnom zahtijevaju primjenu oralne antikoagulantne terapije, potrebno je prilikom interventnog pristupa liječenja akutnog koronarnog sindroma odnosno izbora stenta razmatrati prednosti “drug-eluting” stenta koji redukuje

restenoze, ali i rizika od krvarenja koji ovakav tip stenta nosi zbog potrebe za produženog trojnom antitrombocitnom terapijom<sup>1</sup>.

#### **1.18. Novonastala atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu nakon perkutane koronarne intervencije**

Tekuće smjernice za akutnog koronarnog sindroma preporučuju uzimanje dvojne antitrombocitne terapije (aspirin uz antagoniste adenosine diphosphate (ADP) receptora) 4 nedjelje nakon implantiranog “bare-metal” stenta odnosno 6 mjeseci nakon implantiranog “drug-eluting” stenta<sup>91,92,93</sup>. Prevalenca velikih krvarenja pacijenata tretiranih sa trojnom antitrombocitnom terapijom (oralna antikoagulantna terapija, aspirin i inhibitori ADP receptora) je 2,6–4,6% u prvih 30 dana nakon akutnog koronarnog sindroma, sa porastom na 7,4–10,3% tokom perioda praćenja od 12 mjeseci. Dakle, trojna antitrombocitna terapija izgleda da nosi prihvatljivi “risk–benefit ratio” unutar prvih 30 dana kada je rizik od krvarenja nizak, što preporučuje upotrebu “bare-metal” stenta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijalnom fibrilacijom. Protekcija krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, prevashodno inhibitori protonske pumpe preporučuju se kod pacijenata sa ranijim krvarenjem iz digestivne cijevi odnosno kod pacijenata sa više faktora rizika za krvarenje, kao što su iznapredovala životna dob, uzimanje steroidnih odnosno nesteroidnih antiinflamatornih lijekova odnosno “*Helicobacter pylori*” infekcije<sup>93</sup>.

#### **1.19. Novonastala atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu nakon perkutane koronarne intervencije kod pacijenata sa niskim i umjerenim rizikom od cerebrovaskularnog inzulta**

Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijalnom fibrilacijom nakon perkutane koronarne intervencije koji su sa niskim odnosno umjerenim rizikom od cerebrovaskularnog inzulta (HAS-BLED skor 0-2) uz preporuku za implantaciju “drug eluting” stenta, trebalo bi da uzimaju trojnu antotromboznu terapiju 6 mjeseci (oralnu antikoagulantu terapiju uz održavanje INR 2-2,5, antagoniste ADP receptora i aspirin), a do 12 mjeseci oralnu antikoagulantu terapiju uz održavanje



INR 2-2,5, kao i antagoniste ADP receptora ili aspirin. Nakon toga oralnu antikoagulantnu terapiju bi trebalo da uzimaju doživotno kao monoterapiju uz održavanje INR između 2-3<sup>93</sup>.

#### **1.20. Novonastala atrijalna fibrilacija u akutnom koronarnom sindromu nakon perkutane koronarne intervencije kod pacijenata sa visokim rizikom od cerebrovaskularnog infarkta**

Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijalnom fibrilacijom nakon perkutane koronarne procedure koji su sa visokim rizikom od cerebrovaskularnog infarkta (HAS-BLED skor  $\geq 3$ ) uz preporuku za implantaciju "bare-metal" stenta, trebalo bi da uzimaju trojnu antotromboznu terapiju 4 nedjelje (oralnu antikoagulantnu terapiju uz održavanje INR 2-2,5, antagoniste ADP receptora i aspirin), a do 12 mjeseci oralnu antikoagulantnu terapiju uz održavanje INR 2-2,5, kao i antagoniste ADP receptora ili aspirin. Nakon toga oralnu antikoagulantnu terapiju bi trebalo da uzimaju doživotno kao monoterapiju uz održavanje INR između 2-3<sup>93</sup>.

## **2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA**

- Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom imaju veći intrahospitalni mortalitet i mortalitet u toku perioda praćenja od 2 godine
- Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom imaju veću učestalost novih kardiovaskularnih događaja (ponovnog infarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda odnosno perkutane koronarne intervencije, srčane insuficijencije i cerebrovaskularnog insulta) u periodu praćenja od 2 godine

### **3. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je bio da se ispita:

- Incidenca i prognostički značaj novonastale atrijske fibrilacije je kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom
- Povezanost novonastale atrijske fibrilacije sa intrahospitalnim mortalitetom i mortalitetom u toku perioda praćenja od 2 godine
- Povezanost novonastale atrijske fibrilacije sa pojavom novih koronarnih događaja u vidu ponovnog infarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda odnosno perkutane koronarne intervencije, srčane insuficijencije i cerebrovaskularnog insulta u periodu praćenja od 2 godine

## **4. METOD ISTRAŽIVANJA**

Istraživanje je bilo retrospektivno-prospektivno. Obuhvatilo je 600 pacijenata koji su hospitalizovani u koronarnu jedinicu Klinike za bolesti srca Kliničkog Centra Crne Gore, a nakon saglasnosti Etičkog komiteta od 1.januara 2008 godine koji su se prezentovali sa akutnim koronarnim sindromom sa odnosno bez elevacije ST segmenta

### **4.1. Dijagnoza akutnog koronarnog sindroma**

Retrospektivnom analizom parametara koji su dobijeni iz istorije bolesti na osnovu kojih je postavljena dijagnoza akutnog koronarnog sindroma prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa za akutni infarkt miokarda sa odnosno bez ST segment elevacije<sup>91,92</sup>. Naime, pored bola u grudima sa ili bez EKG promjena kriterijum za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma bili su neophodni i pozitivni markeri nekroze miocita (Troponin I).

### **4.2. Dijagnoza novonastale atrijske fibrilacije**

Kriterijum za definisanje novonastale atrijske fibrilacije bilo je odsustvo jasnog p talasa odnosno registrovanje sitnih mnogobrojnih talasa koji prethode QRS kompleksu, kao i iregularni RR intervali trajanja preko 30 sekundi, što su kriterijumi Evropskog udruženja kardiologa za atrijsku fibrilaciju, kao i prisustvo sinusnog ritma na prijemu<sup>1</sup>. Svim pacijentima kontinuirano je monitorizovan EKG tokom boravka u koronarnoj jedinici. Nakon prevodjenja iz koronarne jedinice, pacijentima koji su imali osjećaj nepravilnog rada srca urađen je EKG zbog potvrđivanja ili isključivanja atrijske fibrilacije.

### **4.3. Podjela pacijenata**

Pacijenti su podijeljeni u 2 grupe u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju. Naime, grupa 1 (grupa sa novonastalom atrijskom fibrilacijom) obuhvatila je 48 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su ispunjavali ulazne kriterijume i kod kojih je u toku hospitalizacije registrovana novonastala atrijska fibrilacija. Grupa 2

(grupa bez novonastale atrijske fibrilacije obuhvatila je 552 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom koji su ispunjavali ulazne kriterijume i kod kojih u toku hospitalizacije nije registrovana ova aritmija.

#### **4.4. Ulazni kriterijumi**

Ulazni kriterijumi za uključivanje u naše istraživanje bili su pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom sa elevacijom odnosno bez elevacije ST segmenta koji su se na prijemu prezentovali sa sinusnim ritmom, a koji su imali 18 ili više godina.

#### **4.5. Izlazni kriterijumi**

Kriterijumi za isključivanje iz našeg istraživanja bili su atrijski poremećaji ritma na prijemu (atrijska fibrilacija i fluter), životna dob ispod 18 godina, akutni koronarni sindrom nastao kao posledica perkutane ili hirurške revaskularizacije miokarda, reumatska valvularna bolest srca i prisustvo kongenitalnih mana srca.

#### **4.6. Ehokardiografski pregled**

Kod svih pacijenata koji su uključeni u istraživanje urađen je ehokardiografski pregled u toku perioda hospitalizacije. Ejekciona frakcija leve komore određena je Simpsonovom metodom. Mitralna insuficijencija procijenjena je blagom ako je površina mlaza bila do 20%, umjerenom ako je bila između 20-40% i teškom ako je obuhvatala preko 40% površine leve pretkomore<sup>94</sup>. Anteroposteriorni dijametar leve pretkomore određen je iz parasternalnog uzdužnog presjeka srca.

#### **4.7. Medikamentozna terapija i primarna perkutana koronarna intervencija**

Trombolitička terapija odnosno primarna perkutana koronarna intervencija urađene su unutar prva 24 sata od pojave simptoma kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa elevacijom ST segmenta. Osim navedene terapije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa elevacijom ST segmenta, ali i kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta ordinirana je i

antiagregaciona odnosno antikoagulantna terapija, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, betablokatori i statini.

#### **4.8. Praćenje pacijenata**

Pacijenti su praćeni 2 godine nakon hospitalnog perioda liječenja. Kontrole pacijenata uradjene su nakon 1 mjeseca, a potom na svakih 6 mjeseci do završetka perioda praćenja. U toku perioda praćenja od 2 godine registrovani su novi koronarni događaji u vidu ponovnog infarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda, perkutane koronarne intervencije, srčane insuficijencije, cerebrovaskularnog insulta i smrtnog ishoda

#### **4.9. Demografski i klinički parametri**

Odmah na prijemu registrovala se starost pacijenata, "body mass index", tip infarkta miokarda (sa ili bez elevacije ST segmenta), lokalizacija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, primjena trombolitičke terapije odnosno zastupljenost primarne perkutane koronarne intervencije, učestalost ranije srčane slabosti, preležanog infarkta miokarda, ranije hirurške revaskularizacije miokarda, cerebrovaskularnog insulta, arterijske hipertenzije, diabetes mellitusa, dijabetesne neuropatije, hronične obstruktivne bolesti pluća, pušenja, hronične renalne insuficijencije, dislipidemije i anemije. Na prijemu su određene vrijednosti krvnog pritiska i pulsa, Killip klasa, registrovane su stenoze krvnih sudova nakon uradjene koronarne angiografije u toku hospitalizacije, registrovana je eventualna pojava ventrikularnih poremećaja ritma, vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina, C-reaktivnog proteina, Troponina I, registrovano je ukupno trajanje hospitalizacije, kao i intrahospitalno prepisani lijekovi. Dobijeni parametri su se upoređivali u odnosu na novonastalu aatrijalnu fibrilaciju, a potom i na učestalost koronarnih događaja u vidu ponovnog infarkta miokarda, hirurške revaskularizacije miokarda, perkutane koronarne intervencije, srčane insuficijencije, cerebrovaskularnog insulta i smrtnog ishoda.

#### **4.10. Laboratorijske analize**

##### **4.10.1. B-tip natriuretskog proteina**

B-tip natriuretskog proteina dobijen je iz venskog uzorka krvi elektrohemiluminescentnom metodom (nalaz očit na aparatu „Architect i2000, Abbott, USA“). Uzorak krvi je uzet iz kubitalne vene unutar 48 sati od prijema pacijenta standardnim postupkom (venepunkcijom vakuumskom iglom) u periodu od 6-8 ujutro natašte. Odmah nakon uzimanja krvi uzorci su dostavljeni biohemijskoj laboratoriji Kliničkog Centra Crne Gore gdje su navedene analize i uradjene, a podaci upisani u istoriju bolesti.

##### **4.10.2. C-reaktivni protein**

C-reaktivni protein odredio se iz venske krvi upotrebom visoko senzitivne imunoturbidimetrijske metode (nalaz očit na aparatu „Architect c8000, Abbott, USA“). Uzorak krvi je uzet iz kubitalne vene unutar 48 sati od prijema pacijenta standardnim postupkom (venepunkcijom vakuumskom iglom) u periodu od 6-8 ujutro natašte. Odmah nakon uzimanja krvi uzorci su dostavljeni biohemijskoj laboratoriji Kliničkog Centra Crne Gore gdje su navedene analize i uradjene, a podaci upisani u istoriju bolesti.

##### **4.10.3. Troponin I**

Troponin I odredio se iz venske krvi upotrebom hemilumiscentne metode (nalaz očit na aparatu „Architect c8000, Abbott, USA“). Uzorak krvi uzet je iz kubitalne vene na prijemu, unutar 6, 12, 24, 48 odnosno 72 sata, od prijema pacijenta standardnim postupkom (venepunkcijom vakuumskom iglom). Ukoliko je dobijena vrijednost Troponina I u navedenim vremenskim perioda bila u porastu, uzorak krvi se uzimao i nakon 72h do registrovanja maksimalnih vrijednosti. Odmah nakon uzimanja krvi uzorci su dostavljeni biohemijskoj laboratoriji Kliničkog Centra Crne Gore gdje su navedene analize i uradjene, a podaci upisani u istoriju bolesti.

#### **4.10.4. Kreatinin**

Vrijednosti kreatinina određene su iz venske krvi upotrebom metodom sa alkalnim pikratom (nalaz očitao na aparatu „Architect c8000, Abbott, USA“). Uzorak krvi je uzet iz kubitalne vene unutar 24 sati od prijema pacijenta standardnim postupkom (venepunkcijom vakuumskom iglom) u periodu od 6-8 ujutro natašte. Odmah nakon uzimanja krvi uzorci su dostavljeni biohemijskoj laboratoriji Kliničkog Centra Crne Gore gdje su navedene analize i uradjene, a podaci upisani u istoriju bolesti<sup>95</sup>.

#### **4.11. Statistička analiza**

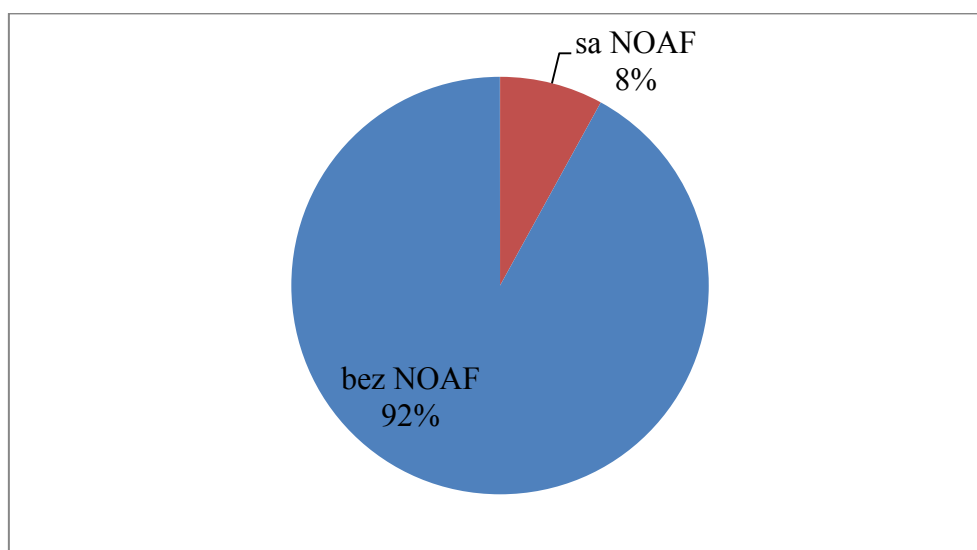
Za potrebe ovog istraživanja svi podaci su unijeti u Microsoft Excel Program. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mjere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: t-test, Hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće, Mann-Whitney test. Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan Meierova metoda, a za procenu funkcije preživljavanja ovih pacijenata u zavisnosti od postojanja korišćen je Log Rank test. Za pronalaženje nezavisnog prediktora smrtnog ishoda tokom perioda praćenja korišćen je Coxov regresioni model sa 95% intervalom poverenja. Podaci su cenzorisani ako je ispitanik preživio celokupan period praćenja. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Statistička obrada podataka obavila se upotrebom statističkog modela SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).



## 5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je obuhvatilo 600 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Novonastala atrijska fibrilacija u toku hospitalizacije registrovana je kod 48 pacijenata (8%), grafikon 1.

Grafikon 1. Učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u toku hospitalizacije



NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Učestalost novonastale atrijske fibrilacije bila je veća kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u odnosu na pacijente sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 1.

Tabela 1. Učestalost tipa infarkta miokarda u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju

Učestalost tipa infarkta miokarda	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	p-vrijednost
STEMI	26 (9,0%)	264 (91,0%)	0,399
NSTEMI	22 (7,1%)	288 (92,9%)	
Ukupno	48 (8,0%)	552 (92,0%)	

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Učestalost novonastale atrijske fibrilacije bila je veća kod pacijenata sa anteriornom u odnosu na inferiornu lokalizaciju infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 2.

Tabela 2. Lokalizacija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju

Lokalizacija STEMI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Anteriorna	14 (11,0%)	113 (89,0%)	0,279
Inferiorna	12 (7,4%)	151 (92,6%)	0,281
Ukupno	26 (9,0%)	264 (91,0%)	0,399

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

Iako je novonastala atrijska fibrilacija u odnosu na polnu strukturu bila učestalija kod žena, dobijena razlika nije bila statistički značajna tabela 3.

Tabela 3. Zastupljenost novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na pol

Zastupljenost pola	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	32 (7,5%)	393 (92,5%)	0,508
Žene	16 (9,1%)	159 (90,9%)	
Ukupno	48 (8,0%)	552 (92,0%)	

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija,

Učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u odnosu na pol prikazana je u tabeli 4.

Tabela 4. Zastupljenost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u odnosu na pol

Zastupljenost pola u kod STEMI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	18 (8,6%)	191 (91,4%)	0,557
Žene	8 (9,9%)	73 (90,1%)	0,505
Ukupno	26 (13,7%)	264 (86,3%)	0,399

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

Učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta u odnosu na pol prikazana je u tabeli 5.

Tabela 5. Zastupljenost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta u odnosu na pol

Zastupljenost pola u kod NSTEMI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	14(6,5%)	202 (93,5%)	0,452
Žene	8 (8,5%)	86 (91,5%)	0,290
Ukupno	22 (7,1%)	288 (92,9%)	0,399

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, NSTEMI-infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bili su starije životne dobi u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je statistički bilo značajno, tabela 6.

Tabela 6. Starosna dob pacijenata u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Tip infarkta miokarda	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	69±10,6	61±12,4	<0,01
NSTEMI	71±7,8	65±9,9	<0,01
Prosječna starost	69,9±9,4	63,1±11,4	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Pacijenti oba pola sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta bili su starije životne dobi u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana ova aritmija, što je statistički bilo značajno, tabela 7.

Tabela 7. Starosna dob pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Starosna dob	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	68,5±11,4	60,5±12,1	<0,01
Žene	70±8,3	63,4±13,1	<0,01
Prosječna starost	69±10,6	61±12,4	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Pacijenti oba pola sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta bili su starije životne dobi u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana ova aritmija, što je statistički bilo značajno, tabela 8.

Tabela 8. Starosna dob pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Starosna dob	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	70,4±9,9	63,6±10,3	<0,01
Žene	72,2±7,7	68,5±8,3	<0,01
Prosječna starost	71±7,8	65±9,9	<0,01

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija

Pacijenti sa infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta kod kojih je dokumentovana novonastala atrijalna fibrilacija češće su imali raniju srčanu insuficijenciju u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 9.

Tabela 9. Učestalost ranije registrovane srčane insuficijencije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Ranija srčana insuficijencija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	4 (15,4%)	18 (6,8%)	0,099
NSTEMI	2 (9,1%)	15 (5,2%)	0,288
Ukupno	6 (12,5%)	33 (6,0%)	0,116

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Učestalost ranije registrovane srčane slabosti kod pacijenata oba pola sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom bila je veća u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 10.

Tabela 10. Učestalost ranije registrovane srčane insuficijencije u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Ranija srčana insuficijencija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	5 (21,9%)	28 (7,1%)	0,052
Žene	1 (6,3%)	5 (3,1%)	0,112
Ukupno	6 (12,5%)	33 (6,0%)	0,116

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom češće su imali ranije preležani infarkt miokarda u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 11.

Tabela 11. Učestalost ranije preležanog infarkta miokarda u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Raniji infarkt miokarda	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	8 (30,8%)	90 (22,9%)	0,199
NSTEMI	6 (27,2%)	30 (18,9%)	0,174
Ukupno	14 (29,2%)	120 (21,7%)	0,236

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Učestalost ranije preležanog infarkta miokarda kod pacijenata oba pola sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bila je veća u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 12.

Tabela 12. Učestalost ranije preležanog infarkta miokarda u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Raniji infarkt miokarda	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	11 (34,4%)	93 (23,7%)	0,066
Žene	3 (18,7%)	27 (17,0%)	0,848
Ukupno	14 (29,2%)	120 (21,7%)	0,236

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta rjeđe su imali raniju hiruršku revaskularizaciju miokarda u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 13. Međutim, kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom ranija hirurška revaskularizacija češće je bila registrovana u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što nije bilo statistički značajno, tabela 13.

Tabela 13. Učestalost ranije hirurške revaskularizacije miokarda u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Ranija CABG	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	2 (7,7%)	35 (8,9%)	0,699
NSTEMI	2 (9,0%)	13 (8,2%)	0,844
Ukupno	4 (8,3%)	48 (8,7%)	0,996

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, CABG-hirurška revaskularizacija miokarda

Učestalost ranije hirurške revaskularizacije miokarda kod muškaraca sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom bila je manja nego kod muškarce bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna. Učestalost novonastale atrijalne fibrilacije kod žena bila je identična u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju, tabela 14.

Tabela 14. Učestalost ranije hirurške revaskularizacije u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Ranija CABG	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	3 (9,4%)	38 (9,7%)	0,998
Žene	1 (6,3%)	10 (6,3%)	1,000
Ukupno	4 (8,3%)	48 (8,7%)	0,996

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, CABG-hirurška revaskularizacija miokarda

Pacijenti sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta i novonastalom atrijalnom fibrilacijom češće su imali ranije preležani cerebrovaskularni insult u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 15. Međutim, učestalost ranije preležanog cerebrovaskularnog inzulta kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta bila je veća kod pacijenata koji nijesu imali novonastalu atrijalnu fibrilaciju u odnosu na pacijente sa ovom aritmijom, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 15.

Tabela 15. Učestalost ranijeg cerebrovaskularnog inzulta u odnosu na tip infarkta miokarda I novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

Raniji CVI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	2 (7,7%)	10 (3,8%)	0,211
NSTEMI	1 (4,5%)	14 (4,9%)	0,944
Ukupno	3 (6,3%)	24 (4,3%)	0,469

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, CVI-cerebrovaskularni inzult

Učestalost ranije preležanog cerebrovaskularnog inzulta bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom aatrijalnom fibrilacijom, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 16.

Tabela 16. Učestalost ranijeg cerebrovaskularnog inzulta u odnosu na pol i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

Raniji CVI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	2 (6,3%)	18 (4,6%)	0,499
Žene	1 (6,3%)	6 (3,8%)	0,302
Ukupno	3 (6,3%)	24 (4,3%)	0,469

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija, CVI-cerebrovaskularni inzult

Učestalost arterijske hipertenzije bila je veća kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom aatrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 17.

Tabela 17. Učestalost arterijske hipertenzije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

HTA	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	14 (53,8%)	129 (48,9%)	0,434
NSTEMI	12 (54,5%)	139 (48,2%)	0,418
Ukupno	26 (54,2%)	268 (48,6%)	0,455

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, HTA-arterijska hipertenzija

Učestalost arterijske hipertenzije bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 18.

Tabela 18. Učestalost arterijske hipertenzije u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

HTA	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	18 (56,2%)	195 (49,6%)	0,333
Žene	8 (50,0%)	73 (45,9%)	0,422
Ukupno	26 (54,2%)	268 (48,6%)	0,455

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, HTA-arterijska hipertenzija

Učestalost diabetes mellitusa bila je veća kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 19.

Tabela 19. Učestalost diabetes mellitusa u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Diabetes Mellitus	Grupa sa NOA	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	7 (26,9%)	56 (22,3%)	0,493
NSTEMI	8 (36,2%)	96 (33,3%)	0,728
Ukupno	15 (31,3%)	152 (27,5%)	0,582

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Zastupljenost diabetes mellitusa bila je veća kod muškaraca sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na muškarce bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 20. Međutim, žene sa novonastalom atrijskom fibrilacijom rjeđe su imale diabetes mellitus u odnosu na žene bez ove aritmije, što također nije bilo statistički značajno, tabela 20.



Tabela 20. Učestalost diabetes mellitusa u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Diabetes Mellitus	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	11 (34,3%)	106 (27%)	0,311
Žene	4 (25%)	46 (28,9%)	0,805
Ukupno	15 (31,3%)	152 (27,5%)	0,582

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Učestalost dijabetesne neuropatije bila je veća kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 21.

Tabela 21. Učestalost dijabetesne neuropatije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Dijabetesna neuropatija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	7 (26,9%)	45 (17,0%)	0,211
NSTEMI	8 (36,4%)	74 (25,7%)	0,148
Ukupno	15 (31,3%)	119 (21,6%)	0,122

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Učestalost dijabetesne neuropatije bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 22.

Tabela 22. Učestalost dijabetesne neuropatije u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Dijabetesna neuropatija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	11 (34,3%)	89 (22,6%)	0,080
Žene	4 (25%)	30 (18,9%)	0,305
Ukupno	15 (31,3%)	119 (21,6%)	0,122

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Pacijenti sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta i novonastalom atrijalnom fibrilacijom rjeđe su imali hroničnu obstruktivnu bolest pluća u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 23. Međutim, učestalost hronične obstruktivne bolesti pluća kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta bila je veća kod pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 23.

Tabela 23. Učestalost HOBP u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

HOBP	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	7 (26,9%)	76 (28,8%)	0,688
NSTEMI	7 (31,8%)	90 (31,2%)	0,917
Ukupno	14 (29,2%)	166 (30,1%)	0,889

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, HOBP-hronična obstruktivna bolest pluća

Zastupljenost hronične obstruktivne bolesti pluća bila je manja kod muškaraca sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na muškarce bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 24. Međutim, žene sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom češće su imale hroničnu obstruktivnu bolest pluća u odnosu na žene bez ove aritmije, što takodje nije bilo statistički značajno, tabela 24.

Tabela 24. Učestalost hronične obstruktivne bolesti pluća u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

HOBP	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	9 (28,1%)	117 (29,8%)	0,693
Žene	5 (31,2%)	49 (30,8%)	0,818
Ukupno	14 (29,2%)	166 (30,1%)	0,889

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, HOBP-hronična obstruktivna bolest pluća

Pacijenti sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijalnom fibrilacijom rjeđe su bili pušači u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika statistički nije bila značajna, tabela 25.

Tabela 25. Učestalost pušenja u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Pušenje	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	12 (46,1%)	127 (48,1%)	0,690
NSTEMI	11 (50%)	146 (50,7%)	0,927
Ukupno	23 (47,9%)	273 (49,5%)	0,838

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Muškarci sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom rjeđe su bili pušači u odnosu na muškarce bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 24. Međutim, žene sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom češće su bile pušači u odnosu na žene bez ove aritmije, što takodje nije bilo statistički značajno, tabela 26.

Tabela 26. Učestalost pušenja u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Pušenje	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	14 (43%)	193 (49,1%)	0,391
Žene	9 (56,2%)	80 (50,3%)	0,518
Ukupno	23 (47,9%)	273 (49,5%)	0,838

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija

Učestalost hronične bubrežne insuficijencije bila je veća kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 27.

Tabela 27. Učestalost hronične bubrežne insuficijencije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

HBI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	8 (30,8%)	74 (28,0%)	0,723
NSTEMI	9 (40,9%)	96 (33,3%)	0,298
Ukupno	17 (35,4%)	170 (30,8%)	0,387

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, HBI-hronična bubrežna insuficijencija

Zastupljenost hronične ubrežne insuficijencije bila je veća kod muškaraca sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na muškarce bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 28. Međutim, žene sa novonastalom atrijskom fibrilacijom rjeđe su imale hroničnu obstruktivnu bolest pluća u odnosu na žene bez ove aritmije, što takodje nije bilo statistički značajno, tabela 28.

Tabela 28. Učestalost hronične bubrežne slabosti u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

HBI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	12 (37,5%)	119 (30,2%)	0,303
Žene	5 (31,2%)	51 (32,1%)	0,890
Ukupno	17 (35,4%)	170 (30,8%)	0,507

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, HBI-hronična bubrežna insuficijencija

Učestalost dislipidemije bila je veća kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 29.

Tabela 29. Učestalost dislipidemije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Dislipidemija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	9 (34,6%)	82 (31,1%)	0,499
NSTEMI	8 (36,4%)	98 (34,0%)	0,733
Ukupno	17 (35,4%)	180 (32,6%)	0,691

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Učestalost dislipidemije bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 30.

Tabela 30. Učestalost dislipidemije u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Dislipidemija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	11 (34,3%)	126 (32,1%)	0,710
Žene	6 (37,5%)	54 (34,0%)	0,605
Ukupno	17 (35,4%)	180 (32,6%)	0,691

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija

Pacijenti sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta i novonastalom atrijalnom fibrilacijom rjeđe su imali anemiju u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 30. Međutim, učestalost anemije kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta bila je veća kod pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 31.

Tabela 31. Učestalost anemije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Anemija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	10 (38,5%)	116 (43,9%)	0,434
NSTEMI	9 (40,9%)	99 (34,3%)	0,322
Ukupno	19 (39,6%)	215 (38,9%)	0,931

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Zastupljenost anemije bila je manja kod muškaraca sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na muškarce bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 32. Međutim, žene sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom češće su imale anemiju u odnosu na žene bez ove aritmije, što takodje nije bilo statistički značajno, tabela 32.

Tabela 32. Učestalost anemije u odnosu na pol i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

Anemija	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	12 (37,5%)	150 (38,1%)	0,942
Žene	7 (43,7%)	65 (40,9%)	0,790
Ukupno	19 (39,6%)	215 (38,9%)	0,931

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija

Vrijednosti sistolnog, dijastolnog odnosno srednjeg krvnog pritiska na prijemu bile su veće kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom aatrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 33.

Tabela 33. Vrijednosti krvnog pritiska na prijemu u odnosu na novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

Vrijednosti krvnog pritiska na prijemu	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Sistolni krvni pritisak (mm Hg)	158,7±62,1	154,0±60,8	0,533
Dijastolni krvni pritisak (mm Hg)	81,6±22,7	80,4±21,1	0,828
Srednji krvni pritisak (mm Hg)	107,3±35,8	104,9±34,3	0,657

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija

Vrijednosti pulsa na prijemu bile su veće kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom aatrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 34.

Tabela 34. Vrijednosti pulsa na prijemu u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

Vrijednosti pulsa na prijemu	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	86,9±17,4	74,7±16,0	<0,01
NSTEMI	86,5±15,9	77,9±14,9	<0,01
Ukupno	86,0±16,7	77,0±15,1	<0,01

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Vrijednost pulsa na prijemu bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, što je bilo statistički značajno, tabela 35.

Tabela 35. Vrijednosti pulsa na prijemu u odnosu pol

Vrijednosti pulsa na prijemu	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	85,2±16,1	76,3±14,6	<0,01
Žene	87,1±17,4	77,9±16,0	<0,01
Ukupno	86,0±16,7	77,0±15,1	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Vrijednosti “bodi mass index” na prijemu bile su veće kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 36.

Tabela 36. “Bodi mass index”, u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	28±2,8	26,6±2,7	<0,01
NSTEMI	28,1±3,0	26,8±2,2	
Ukupno	28,1±2,9	26,7±2,4	

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, BMI-“bodi mass index”,

Vrijednost “bodi mass index” na prijemu bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na muškarce i žene bez obe aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 37.

Tabela 37. “Bodi mass index”, u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muški	28±2,4	26,6±2,7	<0,01
Ženski	28,1±3,5	26,9±2,2	
Ukupno	28,1±2,9	26,7±2,4	

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, BMI-“bodi mass index”,

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom češće su imali hemodinamsku nestabilnost u vidu akutnog edema pluća odnosno kardiogenog šoka u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 38.

Tabela 38. Killip klasa u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju

Killip klasa	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Killip I	35 (72,9%)	486 (88,0%)	0,002
Killip II	9 (18,8%)	55 (10,0%)	
Killip III	3 (6,3%)	7 (1,3%)	
Killip IV	1 (2,1%)	4 (0,7%)	

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Pacijentima sa novonastalom atrijskom fibrilacijom manje je ordinirana trombolitička terapija odnosno manje su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 39.

Tabela 39. Reperfuzioni tretman pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju

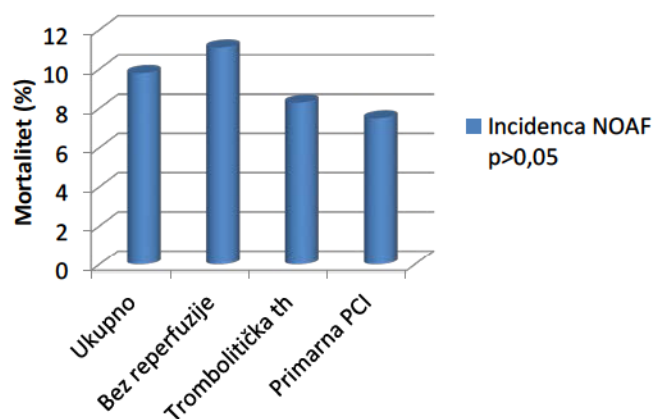
Reperfuzioni tretman	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Farmakološka terapija	13 (50%)	143 (54,1%)	0,820
Primary PCI	4 (15,4%)	49 (18,6%)	0,722
Ukupno	17 (65,4%)	192 (72,7%)	0,930

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, PCI-perkutana koronarna intervencija

Pacijenti koji su podvrgnuti reperfuzionom tretmanu (farmakološka terapija odnosno primarna perkutana koronarna intervencija) imali su manju učestalost novonastale atrijske fibrilacije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna  $p > 0,05$ , grafikon 2.



Grafikon 2. Učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u odnosu na terapijski tretman



NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, PCI-perkutana koronarna intervencija

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom češće su imali zastupljenu višesudovnu bolest koronarnih arterija u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 40.

Tabela 40. Zahvaćenost koronarnih krvnih sudova stenozama u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju

Koronarni krvni sudovi	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Bez stenoza na koronarnim k.s.	2 (9,1%)	44 (15,3%)	0,312
Zahvaćen 1 koronarnog k.s.	8 (36,4%)	97 (33,7%)	0,734
Zahvaćena 2 ili 3 koronarna k.s.	12 (54,5%)	147 (51,0%)	0,913

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, k.s.-krvni sudovi

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom koji su imali infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta više su podvrgnuti perkutanom koronarnom intervencijama u

odnosu na pacijente sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta. Međutim dobijena razlika nije bila statistički značajna, tabela 41.

Tabela 41. Učestalost perkutanih koronarnih intervencija u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Učestalost PCI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	18 (69,2%)	194 (73,5%)	0,814
NSTEMI	12 (54,5%)	128 (44,4%)	0,408
Ukupno	30 (62,5%)	322 (58,3%)	0,595

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, PCI-perkutana koronarna intervencija

Muškarci sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom više su podvrgnuti perkutanim koronarnim procedurama u odnosu na žene, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna tabela 42.

Tabela 42. Učestalost perkutanih koronarnih intervencija u toku hospitalizacije u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Učestalost PCI	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	21 (65,6%)	230 (58,5%)	0,333
Žene	9 (56,2%)	92 (57,9%)	0,990
Ukupno	30 (62,5%)	322 (58,3%)	0,595

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, PCI-perkutana koronarna intervencija

Pacijenti sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom češće su imali ventrikularnu tahikardiju u toku hospitalizacije u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 43.

Tabela 43. Učestalost ventrikularne tahikardije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

Učestalost VT	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	5 (19,2%)	23 (8,7%)	0,017
NSTEMI	4 (18,1%)	19 (6,6%)	0,012
Ukupno	9 (18,8%)	42 (7,6%)	0,014

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, VT-ventrikularna tahikardija

Učestalost ventrikularne tahikardije bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na muškarce i žene kod kojih ova aritmija nije registrovana. Dobijena razlika statistički bila je značajna, tabela 44.

Tabela 44. Učestalost ventrikularne tahikardije u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Učestalost VT	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	6 (18,8%)	28 (7,1%)	0,011
Žene	3 (18,8%)	14 (8,8%)	0,018
Ukupno	9 (18,8%)	42 (7,6%)	0,014

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, VT-ventrikularna tahikardija

Vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina bile su veće kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 45.

Tabela 45. Vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

BNP (pmol/L)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	228,8±98,1	68,3±38,8	<0,01
NSTEMI	260,9±97,6	67,8±33,8	<0,01
Ukupno	243,5±98,1	68,0±36,3	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, BNP-B tip natriuretskog proteina

Vrijednost B-tipa natriuretskog proteina bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, što je bilo statistički značajno, tabela 46.

Tabela 46. Vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

BNP (pmol/L)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muški	238,8±92,2	63,8±34,7	<0,01
Ženski	250,6±99,6	72,3±39,2	<0,01
Ukupno	243,5±98,1	68,0±36,3	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, BNP-B tip natriuretskog proteina

Vrijednosti C-reaktivnog proteina bile su veće kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 47.

Tabela 47. Vrijednosti C-reaktivnog proteina u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

CRP (mg/L)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	91,8±63,7	27,7±18,1	<0,01
NSTEMI	84,7±55,1	28,6±18,8	<0,01
Ukupno	88,6±57,2	28,4±18,4	<0,01

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, CRP-C reaktivni protein

Vrijednost C-reaktivnog proteina bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom, što je bilo statistički značajno, tabela 48.

Tabela 48. Vrijednosti C-reaktivnog proteina u odnosu na pol i novonastalu atrijalnu fibrilaciju

CRP (mg/L)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muški	81,7±63,7	24,7±16,7	<0,01
Ženski	96,4±55,1	32,2±20,6	<0,01
Ukupno	88,6±57,2	28,4±18,4	<0,01

NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, CRP-C reaktivni protein

Pik vrijednosti Troponina I bio je veći kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika statistički nije bila značajna, tabela 49.

Tabela 49. Vrijednosti Troponina I u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Troponin I (ng/L)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	35,6±22,1	30,3±12	>0,05
NSTEMI	31,7±17,2	25,2±17,2	>0,05
Ukupno	33,8±19,4	27,8±15,7	>0,05

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Pik vrijednosti Troponina I bio je veći i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, ali dobijena razlika statistički nije bila značajna, tabela 50.

Tabela 50. Vrijednosti Troponina I u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Troponin I (ng/L)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muški	31,9±22,1	26,6±14,9	>0,05
Ženski	34,7±17,2	28,2±16,3	>0,05
Ukupno	33,8±19,4	27,8±15,7	>0,05

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Vrijednosti ejeckione frakcije lijeve komore bile su niže kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 51.

Tabela 51. Vrijednosti ejeckione frakcije lijeve komore u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Vrijednost EF-LK (%)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	42,3±5,2	44,4±4,6	<0,01
NSTEMI	41,0±4,4	43,3±5,2	<0,01
Ukupno	41,7±4,6	43,9±4,9	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Vrijednost ejeckione frakcije lijeve komore bila je niža i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, što je bilo statistički značajno, tabela 52.

Tabela 52. Vrijednost ejeckione frakcije lijeve komore u odnosu na pol i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

Vrijednost EF-LK (%)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	42,1±4,7	44,3±4,9	<0,01
Žene	41,2±4,5	43,5±4,8	<0,01
Ukupno	41,7±4,6	43,9±4,9	<0,01

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija, EF-LK-ejekciona frakcija lijeve komore

Veću učestalost ejeckione frakcije lijeve komore <40% imali su pacijenti sa novonastalom aatrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 53.

Tabela 53. Prikaz zastupljenosti ejeckione frakcije lijeve komore <40% u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

EF-LK<40%	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	7 (26,9%)	46 (17,4%)	<0,01
NSTEMI	8 (36,3%)	65 (22,6%)	<0,01
Ukupno	15 (31,2%)	111 (20,1%)	<0,01

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, EF-LK-ejekciona frakcija lijeve komore

Veća zastupljenost ejeckione frakcije lijeve komore <40% registrovana je kod i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom aatrijalnom fibrilacijom u odnosu na muškarce i žene kod kojih ova aritmija nije registrovana, što je bio statistički značajno, tabela 54.

Tabela 54. Prikaz zastupljenosti ejeckione frakcije lijeve komore <40% u odnosu na pol i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju

EF-LK<40%	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	9 (28,1%)	76 (19,3%)	<0,01
Žene	6 (37,5%)	35 (22,0%)	<0,01
Ukupno	15 (31,2%)	111 (20,1%)	<0,01

NOAF-novonastala aatrijalna fibrilacija, EF-LK-ejekciona frakcija lijeve komore

Pacijenti sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom aatrijalnom fibrilacijom imali su veći anteroposteriorni dijametar lijeve

pretkomore u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 55.

Tabela 55. Vrijednost anteroposteriornog dijametra lijeve pretkomore u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

AP dijametar lijeve pretkomore (mm)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	42,5±3,6	39,8±2,9	<0,01
NSTEMI	44,9±3,9	41,0±4,6	<0,01
Ukupno	43,6±3,8	40,4±3,5	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, AP-anteroposteriorni

Vrijednost anteroposteriornog dijametra lijeve pretkomore bila je veća i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na muškarce i žene bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno, tabela 56.

Tabela 56. Vrijednost anteroposteriornog dijametra lijeve pretkomore u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

AP dijametar lijeve pretkomore (mm)	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	44,7±3,8	41,1±4,7	<0,01
Žene	42,4±3,5	39,6±2,8	<0,01
Ukupno	43,6±3,8	40,4±3,5	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, AP-anteroposteriorni

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom češće su imali blagu odnosno umjerenu do tešku mitralnu insuficijenciju u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je statistički bilo značajno, tabela 57.

Tabela 57. Zastupljenost mitralne insuficijencije u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju

Učestalost MR	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Bez MR	8 (16,7%)	303 (55,0%)	<0,01
Blaga MR	28 (58,3%)	208 (37,7%)	<0,01
Umjerena do teška MR	12 (25,0%)	40 (7,3%)	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, MR-mitralna insuficijencija

Hospitalizacija je bila duža kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Dobijena razlika bila je statistički značajna, tabela 58.

Tabela 58. Trajanje hospitalizacije u odnosu na tip infarkta miokarda i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Dužina hospitalizacije	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
STEMI	14,2±1,9	8,1±1,2	<0,01
NSTEMI	12,8±1,7	7,8±1,1	<0,01
Ukupno	13,6±1,8	7,9±1,1	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Hospitalizacija je bila duža i kod muškaraca i kod žena sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, što je bilo statistički značajno, tabela 59.

Tabela 59. Trajanje hospitalizacije u odnosu na pol i novonastalu atrijsku fibrilaciju

Dužina hospitalizacije	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
Muškarci	12,9±1,8	7,7±1,1	<0,01
Žene	14,1±1,9	8,2±1,3	<0,01
Ukupno	13,6±1,8	7,9±1,1	<0,01

NOAF-novonastala atrijska fibrilacija

Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom rjeđe su tretirani sa ACE inhibitorima odnosno AT1 blokatorima i beta blokatorima. Dobijena razlika bila je statistički značajna. Pacijenti kod kojih je registrovana ova aritmija također su rjeđe tretirani i sa kalcijum antagonistima odnosno statinima, ali dobijena razlika nije bila statistički značajna. Pacijenti kod kojih je registrovana novonastala atrijska fibrilacija češće su tretirani sa antiaritmikima III grupe odnosno amiodaronom, kao i inotropnim lijekovima, što je bilo statistički značajno, tabela 60.



Tabela 60. Prikaz intrahospitalno prepisivanih lijekova

Variable	Ukupno	Grupa sa NOAF	Grupa bez NOAF	<i>p</i> -vrijednost
	N=600	N= 48	N=552	
ACE inhib./AT1 blokatori	516 (86%)	36 (75%)	480 (86,9%)	0,001
Beta-blokatori	455 (75,8%)	34 (70,8%)	421 (76,2%)	0,001
Kalcijum antagonisti	19 (3,2%)	1 (2,1%)	18 (3,2%)	0,812
Statini	581 (96,8%)	46 (95,8%)	535 (96,9%)	0,924
Amiodaron	51 (8,5%)	22 (45,8%)	29 (5,2%)	0,001
Digoxin	41 (6,8%)	19 (39,6%)	22 (3,9%)	0,001
Inotropni lijekovi	62 (10,3%)	8 (16,7%)	54 (9,8%)	0,001

Nakon hospitalizacije pacijenti su uglavnom tretirani sa dvojnomo (73,2%), potom sa monoterapijom (25,3%), a najmanje sa trojnom antitrombocitnom terapijom (1,5%). Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom češće su tretirani sa monoterapijom u vidu aspirina, antagonista ADP receptora odnosno Warfarina u odnosu na pacijente bez ove aritmije, ali dobijena razlika statistički nije bila značajna, tabela 61. Dvojni antitrombocitnu terapiju u vidu kombinacija aspirina i antagonista ADP receptora rjeđe su dobijali pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je statistički bilo značajno, tabela 61. Međutim, pacijenti kod kojih je registrovana novonastala atrijska fibrilacija češće su dobijali dvojni terapiju u vidu aspirina i warfarina odnosno antagonista ADP receptora i warfarina u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je statistički bilo značajno, tabela 61. Pacijenti kod kojih je registrovana novonastala atrijska fibrilacija češće su dobijali trojni antitrombocitnu terapiju u vidu aspirina, antagonista ADP receptora i warfarina u odnosu na pacijente bez ove aritmije, što je statistički bilo značajno, tabela 61.

Tabela 61. Antitrombocitni lijekovi ordinirani nakon hospitalnog perioda liječenja

Varijabla	Ukupno N=600	Grupa sa NOAF N= 48	Grupa bez NOAF N=552	<i>p</i> -vrijednost
<i>Mono- terapija</i>				
Aspirin	142 (23,7%)	15 (31,2%)	127 (23%)	0,099
Antagonisti ADP receptora	9 (1,5%)	1 (2,1%)	8 (1,4%)	0,341
Warfarin	1 (0,2%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0,080
<i>Dvojna-terapija</i>				
Aspirin + Antagonisti ADP receptora	409 (68,2%)	11 (22,9%)	398 (72,1%)	0,001
Aspirin + Warfarin	25 (4,2%)	13 (27,1%)	12 (2,2%)	0,001
Antagonisti ADP receptora + Warfarin	5 (0,8%)	2 (4,2%)	3 (0,5%)	0,006
<i>Oblik kombinovanja terapije</i>				
Mono-terapija	152 (25,3%)	17 (35,4%)	135 (24,5%)	0,094
Dvojna-terapija	439 (73,2%)	26 (54,2%)	413 (74,8%)	0,002
Trojna-terapija	9 (1,5%)	5 (10,4%)	4 (0,7%)	0,001

### 5.1. Prediktori novonastale atrijalne fibrilacije

Najsnažniji prediktor novonastale atrijalne fibrilacije u toku hospitalizacije bile su starija životna dob, naročito preko 70 godina starosti, potom “bodi mass index” uvećani anteroposteriorni dijametar lijeve pretkomore, prisustvo blage mitralne insuficijencije, kao i povišene vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina. Ostali klinički parametri kao što su puls na prijemu preko 80/min, Killip klasa  $\geq$ II, ejekciona frakcija lijeve komore, umjerena odnosno teška mitralna insuficijencija i C-reaktivni protein iako su nakon univarijantne regresione analize bili statistički značajni prediktori ove aritmije, nakon multivarijantnog prilagođavanja nijesu imali dodatnu prediktivnu vrijednost. Ostale kliničke varijable kao što su pol, tip infarkta miokarda (sa odnosno bez elevacije ST segmenta), lokalizacija infarkta miokarda, ordiniranje trombolitičke terapije odnosno primarna perkutana koronarna intervencija, podaci o ranije preležanom infarktu miokarda, srčanoj insuficijenciji cerebrovaskularnom inzultu, arterijskoj hipertenziji, diabetes mellitusu, dijabetesnoj neuropatiji, hroničnoj obstruktivnoj bolesti pluća,

hroničnoj renalnoj insuficijenciji i pušenju, nijesu podvrgnuti multivarijantnoj analizi, jer univarijantna regresiona analiza nije pokazala statističku značajnost, tabela 62.

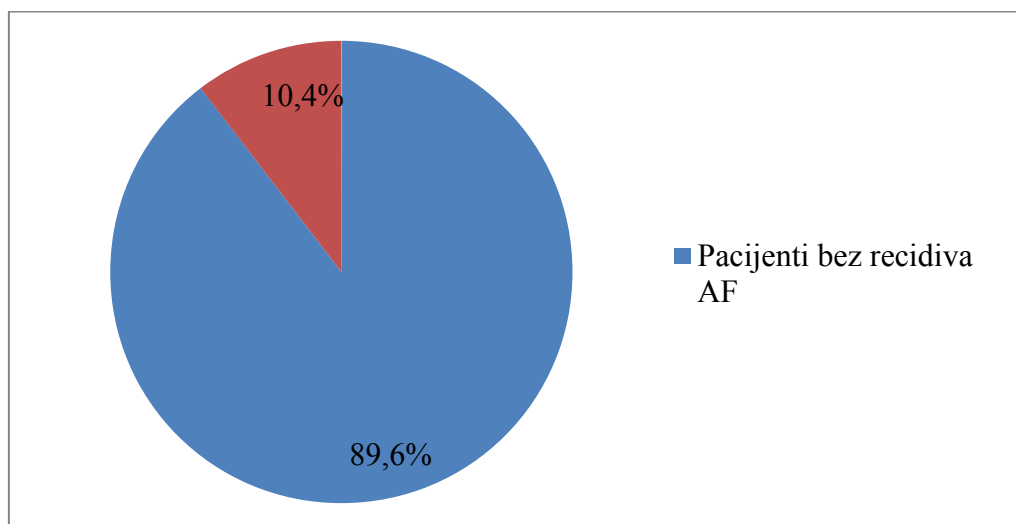
Tabela 62. Prediktori novonastale atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom

Nezavisna varijabla	Univarijantni logistički regresioni model		Multiarijantni logistički regresioni model	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P
Godine (> 70 godina)	3,32 (1,82-6,04)	<0,001*	2,37 (1,23-4,58)	0,010*
Puls na prijemu (broj/min)				
Do 80	Referentna kategorija		Referentna kategorija	
81-100	2,33 (1,21-4,50)	0,012*	0,70 (0,28—1,72)	0,438
Preko 100	6,37 (2,60-15,60)	<0,001*	1,71 (0,40-7,29)	0,469
Killip klasa ≥II	1,97 (1,27-3,06)	0,003*	0,72 (0,34-1,51)	0,386
AP dijametar LP MR	1,26 (1,16-1,37)	<0,001*	1,18 (1,03-1,33)	0,015*
Bez	Referentna kategorija		Referentna kategorija	
Blaga	5,10 (2,28-11,41)	<0,001*	3,56 (1,25-10,32)	0,018*
Umjerena do teška	11,36 (4,38-29,48)	<0,001*	3,32 (0,72-15,365)	0,124
EF-LK	0,92 (0,87-0,97)	0,003*	1,06 (0,97-1,17)	0,205
BNP	6,17 (2,65-13,60)	<0,001*	2,12 (1,24-3,33)	0,048*
BMI	1,22 (1,09-1,37)	<0,001*	1,17(1,04-1,33)	0,012*
CRP	5,11 (2,60-13,18)	<0,001*	1,91(1,22-3,01)	0,055

EF-LK-ejekciona frakcija lijeve komore, AP-anteroposteriorni, LP-lijeva pretkomora, MR-mitralna insuficijencija, BMI-“body mass index”, BNP-B-tip natriuretskog protein, CRP-C-reaktivni protein, \*statistički značajni prediktori

U toku hospitalizacije 43 pacijenta (89,6%) sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom se konvertovalo u sinusni ritam, grafikon 3.

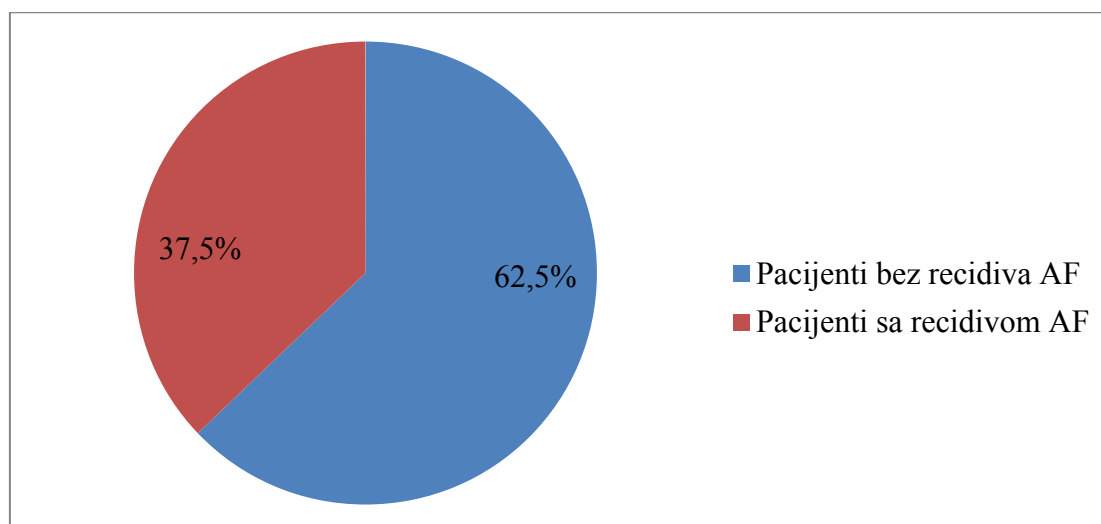
Grafikon 3: Prikaz pacijenata koji se se konvertovali u sinusni ritam u toku hospitalizacije



AF-atrijalna fibrilacija

Recidiv atrijalne fibrilacije u toku perioda praćenja od 2 godine registrovan je kod 37,5% pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom, grafikon 4.

Grafikon 4: Prikaz pacijenata sa recidivom atrialne fibrilacije u toku perioda praćenja od 2 godine

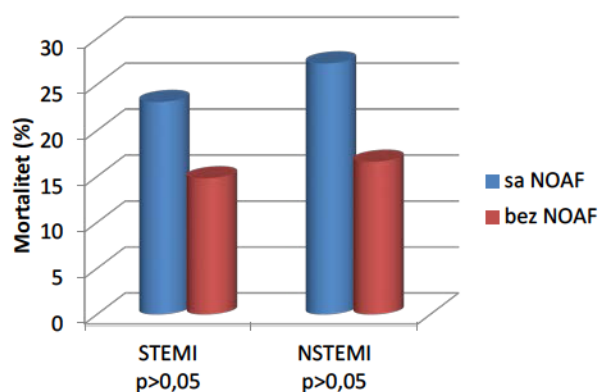


AF-atrijalna fibrilacija

## 5.2. Uticaj novonastale atrijske fibrilacije na intrahospitalni mortalitet

U toku hospitalizacije umrlo je 5 pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom (10,4%), 3 pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom (11,5%) i 2 pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta i novonastalom atrijskom fibrilacijom (9,1%). Takodje je umro 31 pacijent kod koga nije registrovana novonastala atrijska fibrilacija (5,6%) i to 17 pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (6,4%) i 14 sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (4,9%). Međutim, dobijena razlika statistički nije bila značajna,  $p=0,179$ , grafikon 5. Takodje nije bilo statistički značajne razlike u mortalitetu u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju i ST segment elevaciju,  $p>0,05$ , grafikon 5.

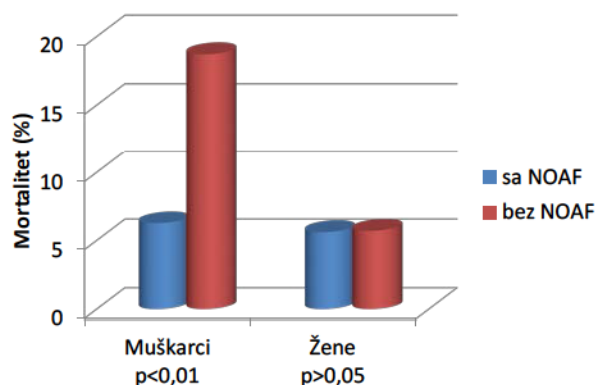
Grafikon 5. Prikaz intrahospitalnog mortaliteta pacijenata sa infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju



STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

U toku hospitalizacije umrle su 2 (6,25%) muškaraca sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i 22 (18,7%) bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno,  $p<0,01$ . Takodje su u toku hospitalizacije umrle 3 (5,6%) žene sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i 9 (5,7%) bez ove aritmije, što statistički nije bilo značajno,  $p>0,05$ , grafikon 6.

Grafikon 6. Prikaz intrahospitalnog mortaliteta pacijenata oba pola u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju

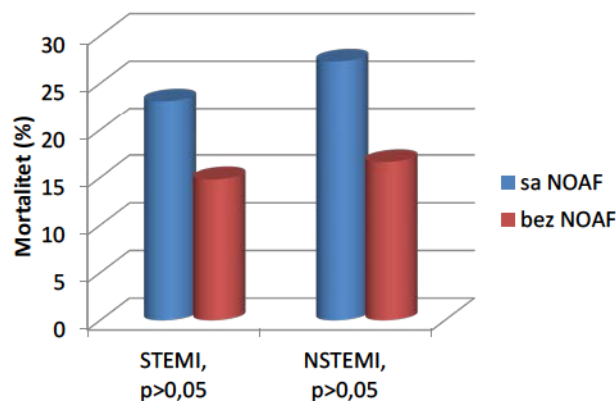


NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija

### 5.3. Uticaj novonastale atrijalne fibrilacije na mortalitet u toku perioda praćenja od 2 godine

U toku perioda praćenja od 2 godine 501 (83,5%) pacijent je preživio. Ukupno je u navedenom periodu umrlo 12 (25%) pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom, od čega je umrlo 6 (23,1%) sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta i 6 (27,3%) sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta odnosno 87 pacijenata bez ove aritmije, od čega je umrlo 39 (14,8%) sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta i 48 (16,6%) sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta. Međutim, dobijena razlika u mortalitetu u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju nije bila statistički značajna,  $p=0,098$ , grafikon 7. Takodje nije bilo statistički značajne razlike u mortalitetu u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju i ST segment elevaciju,  $p>0,05$ , grafikon 7.

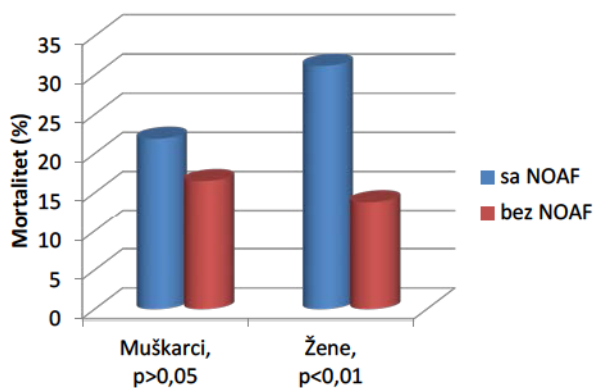
Grafikon 7. Prikaz mortaliteta pacijenata sa infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju u period praćenja od 2 godine



NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, STEMI-infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI-akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

U toku perioda praćenja od 2 godine umrlo je 7 (21,9%) muškaraca sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom i 65 (16,5%) bez ove aritmije. Međutim, dobijena razlika statistički nije bila značajna,  $p>0,05$ . Takodje je u toku perioda praćenja od 2 godine umrlo 5(31,2%) žena sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom i 22 (13,8) bez ove aritmije, što je bilo statistički značajno,  $p<0,01$ , grafikon 8.

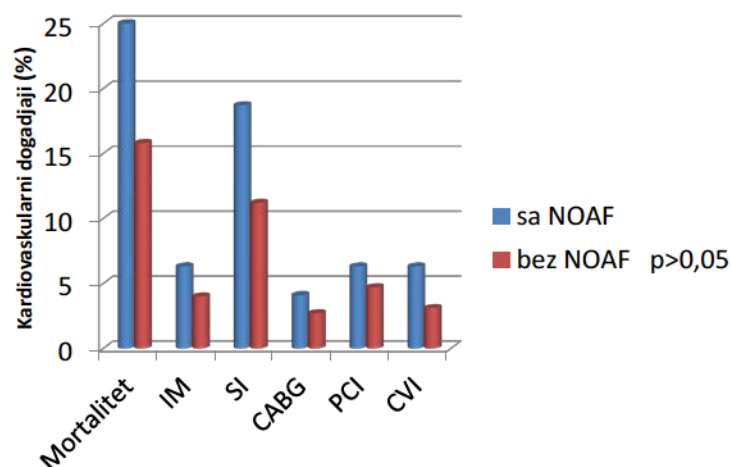
Grafikon 8. Prikaz mortaliteta pacijenata oba pola u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju u toku perioda praćenja od 2 godine



NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija

U toku perioda praćenja od 2 godine u grupi pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom registrovano je 12 (25%) smrtnih ishoda, 3 (6,3%) pacijenta su imala ponovni infarkt miokarda, 9 (18,7%) pacijenata je imalo srčanu slabost, 2 (4,1%) pacijenta su imala hiruršku revaskularizaciju miokarda, 3 (6,3%) pacijenta perkutanu koronarnu intervenciju i 3 (6,3%) pacijenta cerebrovasuklarni insult. U toku perioda praćenja od 2 godine u grupi pacijenata bez ove aritmije registrovano je 87 (15,8%) smrtnih ishoda, 22 (4%) pacijenta su imala ponovni infarkt miokarda, 62 (11,2%) je imalo srčanu slabost, 15 (2,7%) hiruršku revaskularizaciju miokarda, 26 (4,7%) perkutanu koronarnu intervenciju i 17 (3,1%) cerebrovasuklarni insult. Registrovana razlika nije bila statistički značajna,  $p>0,05$ , grafikon 9.

Grafikon 9. Učestalost smrtnog ishoda, infarkta miokarda, srčane insuficijencije, hirurške revaskularizacije miokarda odnosno perkutanih koronarnih intervencija, kao i cerebrovaskularnog inzulta u toku perioda praćenja od 2 godine

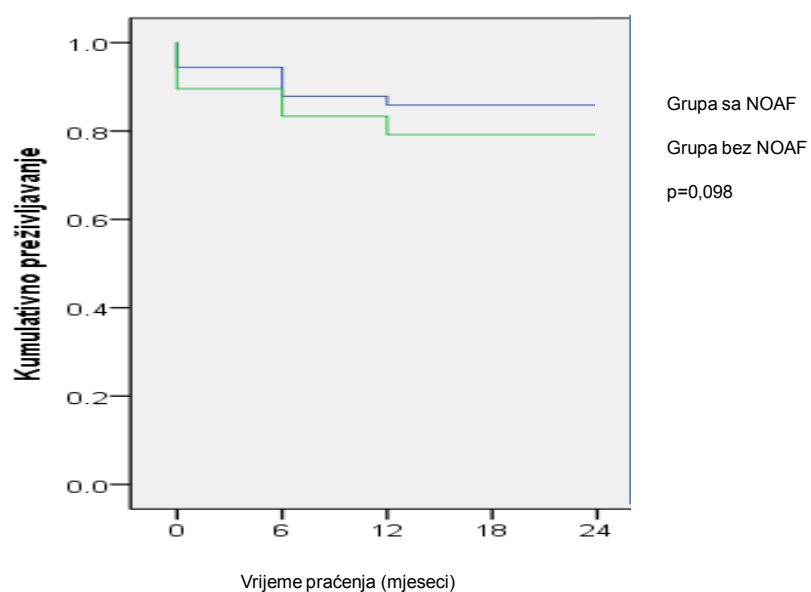


NOAF-novonastala atrijalna fibrilacija, IM-infarkt miokarda, SI-srčana insuficijencija, CABG-hirurška revaskularizacija miokarda, PCI-perkutana koronarna intervencija, CVI-cerebrovaskularni insult



Nije registrovana statistički značajna razlika u preživljavanju u toku perioda praćenja do 2 godine u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju,  $p=0,098$ , grafikon 10.

Grafikon 10. Kaplan-Meier kriva preživljavanja pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju tokom perioda praćenja do 2 godine



## **6. DISKUSIJA**

### **6.1. Incidenca novonastale atrijalne fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu**

U našem istraživanju prezentovali smo incidencu novonastale atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta.

#### **6.1.1. Incidenca novonastale atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa odnosno bez elevacije ST segmenta**

Rezultati dobijeni u našem istraživanju o incidenci novonastale atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa odnosno bez elevacije ST segmenta u saglasnosti su sa podacima objavljenim u ranijim istraživanjima i nijesu pokazali statističku razliku. Naime, RICO studija je upoređivala učestalost novonastale atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta<sup>96</sup>. Ona je obuhvatila 1701 pacijenata od kojih je 1197 imalo infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta odnosno 504 pacijenta sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta. Nije bilo značajne razlike u učestalosti novonastale atrijalne fibrilacije u akutnoj fazi infarkta miokarda u odnosu na ST segment (7,6 odnosno 7,7%,  $p=0,334$ ), ni u odnosu na pol. Nedavno je objavljena retrospektivna kohortna studija koja je ispitala novonastalu atrijalnu fibrilaciju kod pacijenata sa infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta. Naime, istraživanje je obuhvatilo 3094 pacijenta sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta odnosno 3611 pacijenata bez elevacije ST segmenta, a atrijalna fibrilacija registrovana je kod 360 (5,4%) pacijenata (5% kod pacijenata infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta odnosno 5,6% kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta), od čega je 140 (2,1%) pacijenata imalo ranije registrovanu ovu aritmiju, dok je kao novonastala registrovana kod 220 (3,2%) pacijenata<sup>97</sup>.

### **6.1.2. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i trombolitička terapija**

U našem istraživanju prikazali smo da je učestalost trombolitičke terapije bila niža kod pacijenata koji su imali novonastalu atrijsku fibrilaciju, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Podaci koje smo iznijeli su u saglasnosti sa istraživanjem koje je uradio Eldar je sa saradnicima. Naime, uradjeno je poredjenje istraživanja koje je obuhvatilo 2866 pacijenata hospitalizovanih zbog akutnog koronarnog sindroma u vrijeme kada se ordinirala trombolitička terapija i istraživanja koje je uradjeno na 5803 pacijenta hospitalizovanih zbog istog oboljenja u vrijeme kada se nije ordinirala trombolitička terapija. Učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata čije je istraživanje uradjeno u vrijeme ordiniranja trombolitičke terapije (35% ispitanika je dobilo trombolitičku terapiju) bila je 8,9%, a 9,9% u istraživanju koje je uradjeno prije ordiniranja trombolitičke terapije, ali ni ova razlika nije bila statistički značajna<sup>50</sup>. Goldberg je sa saradnicima u periodu između 1990 do 1997 godine objavio istraživanje u kojem su iznešeni opadajući rezultati incidence ove aritmije. Naime, na početku istraživanja učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bila je 18%, ali se učestalost ove aritmije tokom vremena smanjivala, tako da je na kraju studije iznosila 11%. Smatra je da je rezultat opadanja incidence novonastale atrijske fibrilacije usled poboljšanja liječenja pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom prvenstveno zahvaljujući većem ordiniranju trombolitičke terapije<sup>98</sup>. Redukciju incidence ove aritmije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom tretiranih sa trombolitičkom terapijom je potvrdila i GISSI-3 studija. Naime, ova studija je obuhvatila 17944 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom i objavila je da je učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata koji nijesu tretirani trombolitičkom terapijom značajno veća u odnosu na tretirane pacijente ovim lijekom (10,1% odnosno 7,1%, OR 0,67, 95% CI 0,59-0,75,  $p < 0,01$ )<sup>51</sup>.

### **6.1.3. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primarna perkutana koronarna intervencija**

U našem istraživanju prikazali smo da su pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom manje tretirani sa primarnom perkutanom koronarnom intervencijom, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Sličnu incidencu novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu koju je registrovao Goldberg sa saradnicima objavio je i Kinjo sa saradnicima, ali je umjesto trombolitičke terapije ispitivana učestalost ove aritmije kod pacijenata kojima je uradjena primarna perkutana koronarna intervencija<sup>47</sup>. Prospektivna Osaka Acute Coronary Insufficiency Study obuhvatila je 2475 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 24h od početka simptoma. Novonastala atrijska fibrilacija registrovana je kod 12% pacijenata. Nedavno su objavljena 2 istraživanja koja su ispitivala odnos između interventnog pristupa u liječenju pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i posleđne novonastale atrijske fibrilacije. Naime, Podolecki je sa saradnicima objavio istraživanje koje je uradjeno u periodu od 2003 do 2008 godine i koje je obuhvatilo 2980 pacijenata. Atrijska fibrilacija registrovana je kod 282 (9,46%) pacijenta, a kao novonastala registrovana je kod 92 (3,1%) pacijenta<sup>99</sup>. Morishima je takodje objavio istraživanje koje je obuhvatilo 732 sa akutnim koronarnim sindromom od kojih je 725 podvrgnuto perkutanoj koronarnoj intervenciji, a 2 pacijenta hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Novonastala atrijska fibrilacija registrovana je kod 79 (10,8%) pacijenata, dok je ova aritmija ranije verifikovana kod 34 (4,6%) pacijenta<sup>100</sup>.

### **6.1.4. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu u odnosu na konzervativni tretman**

U našem istraživanju pacijenti sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta koji su tretirani konzervativnim pristupom imali su u veću učestalost novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na pacijente koji su tretirani trombolitičkom terapijom odnosno primarnom perkutanom koronarnom intervencijom. Dobijeni podaci su u saglasnosti sa GISSI-3 studijom koja je ukazala da je učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod

pacijenata koji tretirani trombolitičkom terapijom bila značajno niža u odnosu na pacijente koji nijesu tretirani ovakvim pristupom (7,1% odnosno 10,1%, OR 0,67, 95% CI 0,59- 0,75,  $p < 0,01$ )<sup>51</sup>. Međutim, Dziewierz je sa saradnicima ispitivao odnos između konzervativnog tretmana akutnog koronarnog sindroma i ove aritmije i objavio značajno nižu incidencu novonastale atrijske fibrilacije kod ovih bolesnika<sup>101</sup>. Naime, konzervativnim tretmanom liječen je 1001 pacijent od čega su 194 pacijenta imala infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta odnosno 289 pacijenata infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta. Novonastala atrijska fibrilacija registrovana je kod 6 (3,1%) pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta odnosno kod 8 (2,7%) pacijenata bez elevacije ST segmenta.

#### **6.1.5. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primjena ACE inhibitora**

U našem istraživanju objavili smo da su pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom rjeđe tretirani sa ACE-inhibitorima u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Vjerovatni razlog za smanjeno tretiranje naših pacijenata kod kojih je registrovana ova aritmija ACE-inhibitorima bila je češće zastupljena kongestivna slabost praćena hemodinamskom nestabilnošću. Istraživanja su pokazala da je primjena ACE inhibitora u ranoj fazi infarkta miokarda dovela do značajnog poboljšanja prognoze ovih pacijenata, ali i značajnog smanjenja incidence atrijske fibrilacije. TRACE studija je ispitivala ulogu ACE inhibitora u akutnoj fazi infarkta miokarda<sup>102</sup>. Studija je obuhvatila 6676 pacijenata i upoređivala je protektivni efekat trandolaprila u odnosu na placebo. Novonastala atrijska fibrilacija registrovana je kod 5,3% pacijenata.

Još niža učestalost novonastale atrijske fibrilacije objavljena je u OPTIMAAL studiji. Ovo istraživanje uradjeno je u periodu između 1999 i 2002 godine i upoređivalo je ACE-inhibitor Kaptopril sa AT II antagonistom Losartanom kod pacijenata sa infarktom miokarda i kongestivnom srčanom slabošću odnosno redukovanom ejekcionom frakcijom lijeve komore. U prva 3 mjeseca učestalost atrijske fibrilacije bila je 2% sa postepenim porastom na 7,2% tokom perioda praćenja od 3 godine<sup>48</sup>.

#### **6.1.6. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primjena beta-blokatora**

U našem istraživanju registrovali smo da su pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom rjeđe tretirani sa beta-blokatorima u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Vjerovatni razlog za smanjeno tretiranje naših pacijenata kod kojih je registrovana ova aritmija beta-blokatorima bilo je češće zastupljena kongestivna slabost praćena hemodinamskom i ritmogenom nestabilnošću. Istraživanja su pokazala da je rana primjena beta-blokatora u akutnoj fazi infarkta miokarda dovela je uz signifikantno smanjenje mortaliteta i do značajne redukcije novonastale atrijske fibrilacije u akutnoj fazi infarkta miokarda. Naime, CAPRICORN placebo-kontrolisana multicentrična studija obuhvatila je 1959 pacijenata sa infarktom miokarda i redukovanom ejekcionom frakcijom lijeve komore, od kojih je 98% tretirano i sa ACE-inhibitorima<sup>76</sup>. Placebo je dobijalo 984 pacijenta od kojih je 53 (5,4%) imalo novonastalu atrijsku fibrilaciju, a 975 pacijenata je dobijalo Carvedilol od kojih su 22 (2,3%) imala ovu aritmiju. Navedeno istraživanje je potvrdilo antiaritmijski efekat ovog lijeka i značajnu redukciju incidence novonastale atrijske fibrilacije (OR 0,41, 95% CI 0,25–0,68, p=0,0003).

#### **6.1.7. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu i primjena statina**

O mogućoj povezanosti statina i novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu još uvijek se malo zna zbog oskudnosti podataka iz dostupne literature. Nakon statističke obrade podataka iz našeg rada uvidjeli smo da nema značajne razlike u incidenci ove aritmije u odnosu na statine. Međutim, neka istraživanja objavila su nezavisni protektivni efekat statina na učestalost ove aritmije. Naime, istraživanje koje je urađeno u periodu između novembra 2001 i januara 2006 godine obuhvatilo je 1526 pacijenta i ispitalo eventualnu povezanost između novonastale atrijske fibrilacije i statina u akutnom koronarnom sindromu. Ova aritmija registrovana je kod 164 (10,8%) pacijenta. Nakon multivarijantne analize pacijenti koji su tretirani statinima imali su manju incidencu novonastale atrijske fibrilacije (OR 0,57, 95% CI 0,39-0,83, p<0,01)<sup>103</sup>. U studiji koju je Dziewierz je sa saradnicima

objavio, ispitivan odnos između konzervativnog tretmana akutnog koronarnog sindroma sa osvrtnom na statine i incidence ove aritmije<sup>101</sup>. Učestalost novonastale atrijske fibrilacije bila je niža kod pacijenata koji su tretirani statinima u odnosu na pacijente koji nisu tretirani ovim lijekom (1,9% odnosno 5,2%,  $p=0,021$ ). Nakon multivarijantne analize potvrđena je redukcija incidence novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata tretiranih statinima (OR 0,35, 95% CI 0,15–0,84,  $p=0,02$ ). Za bolje sagledavanje eventualnog protektivnog dejstva statina na razvoj ove aritmije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom biće potrebna nova istraživanja sa većim brojem pacijenata.

#### **6.1.8. Incidenca novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu u odnosu na simptome**

Nedavno je objavljena studija koja je ukazala na značajno prisustvo asimptomatske atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koja je detektovana unaprijedjenjem dijagnostike odnosno kontinuiranim monitoringom EKG u akutnoj fazi infarkta miokarda tokom prvih 48h od prijema. Naime, studija koja je obuhvatila 737 pacijenata sa infarktom miokarda sa odnosno bez elevacije ST segmenta objavila je da je novonastala atrijska fibrilacija koja nije bila praćena simptomima registrovana kod 106 (14,3%) pacijenata, dok ukoliko je praćena simptomima svega bila prisutna kod 32 (4,3%) pacijenata. Ova studija je ukazala na moguće propuste u dijagnostici ove aritmije koja je pretežno registrovana EKG zapisom u toku tegoba pacijenta ili pak 24-časovnim monitoringom EKG. Poboljšanjem dijagnostičkih metoda prvenstveno upotrebom višednevnog kontinuiranog monitoringa EKG-a odnosno loop rekordera registrovane su i kratkotrajne simptomatske odnosno asimptomatske episode atrijske fibrilacije<sup>104</sup>.

#### **6.2. Prediktori novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu**

Brojne studije dale su doprinos u evaluaciji kliničkih parametara koji su povezani sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u akutnom koronarnom sindromu. Schmitt je sa saradnicima objavio kompilaciju 20 studija od kojih je većina njih ukazala da je starosna dob vodeći nezavisni prediktor ove aritmije u akutnom koronarnom

sindromu, što je potvrđeno i u našem istraživanju<sup>44</sup>. Najveći prikaz podataka o prediktorima novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu dala je meta-analiza koja je obuhvatila 106780 pacijenata. Nakon multivarijantne analize starosna dob bila je značajan prediktor ove aritmije (OR 1,17, 95% CI 1,16–1,18,  $p<0,01$ )<sup>52</sup>. Slični rezultati objavljeni su i u GUSTO I studiji koja je obuhvatila 40981 pacijenta i ispitala angiografske i kliničke parametre kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u akutnom koronarnom sindromu. Uz simptomatsku srčanu slabost (Killip IV) starosna dob bila je najznačajniji nezavisni prediktor ove aritmije (OR 3,2, 95% CI 2,99–3,43,  $p<0,01$ )<sup>43</sup>.

U našem istraživanju istakli smo da je starosna dob preko 70 godina nezavisni prediktor novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu što su ranije objavila neka istraživanja. Naime, GISSI-3 studija koja je obuhvatila 17944 pacijenta istakla je nezavisnu prediktivnu vrijednost starosne dobi preko 70 godina za razvoj ove aritmije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Starosna dob preko 70 godina je bila prisutna kod 46,7% pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom odnosno kod 24,8% pacijenata bez ove aritmije, što se pokazalo visoko statistički značajnim,  $p<0,01$ <sup>51</sup>. SPRINT studija koja je obuhvatila 5803 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom ispitala je učestalost novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na starosnu dob<sup>49</sup>. Istraživanje je pokazalo da je uporedo sa starenjem u porastu i učestalost ove aritmije. Naime, incidenca novonastale atrijske fibrilacije u starosnoj dobi ispod ili sa 59 godina iznosila je 4,2%, u starosnoj dobi između 60 i 69 godina 10,5%, a sa 70 i više godina čak 16%.

U rezultatima našeg rada jedan od vodećih prediktora novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu bila je gojaznost. Nekoliko studija je ispitalo povezanost između gojaznosti i ove aritmije<sup>105-109</sup>. Podaci iz kohortne studije ukazali su na signifikantnu povezanost između gojaznosti i učestalosti paroksizama atrijske fibrilacije, ali i značaj redukcije tjelesne mase koji može voditi ka smanjenju recidiva ove aritmije<sup>105</sup>. Munger je sa saradnicima u istraživanju obuhvatio gojazne pacijente sa ovom aritmijom koji su podvgnuti kateter ablaciji i koji su imali očuvanu ejeccionu frakciju lijeve komore. Pacijentima je urađeno i invazivno elektrofiziološko ispitivanje sa procjenom elektrofizioloških osobina lijeve pretkomore i plućnih vena. Istraživanje je pokazalo da gojazni pacijenti imaju kraći atrijski efektivni refrakterni



period ( $233 \pm 32$  ms odnosno  $251 \pm 25$  ms,  $p=0,04$ ) u proksimalnom ( $207 \pm 33$  ms odnosno  $248 \pm 34$  ms,  $p<0,001$ ) odnosno distalnom dijelu ( $193 \pm 33$  ms odnosno  $248 \pm 44$  ms,  $p<0,001$ ) plućnih vena u odnosu na pacijente koji su bili normalno uhranjeni. Istraživanje je ukazalo da gojazni pacijenti imaju povišen pritisak u lijevoj pretkomori ( $15 \pm 5$  mm Hg odnosno  $10 \pm 5$  mm Hg,  $p<0,001$ ) odnosno index lijeve pretkomore ( $28 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup> odnosno  $21 \pm 14$  ml/m<sup>2</sup>,  $p=0,006$ ), u odnosu na pacijente koji su bili normalno uhranjeni. Navedene elektrofiziološke karakteristike tkiva lijeve pretkomore pogoduju nastanku, ali i održavanju atrijske fibrilacije<sup>110</sup>. Gojaznost je povezana sa proinflamatornim stanjem i povećanim oksidativnim stresom za koje postoje podaci da može potencirati pojavu i održavanje ove aritmije. Naime, Tumova je sa saradnicima objavio istraživanje koje je ukazalo na jasnu korelaciju između gojaznosti i markera oksidativnog stresa, kao što su LDL-oxidaza, lipoprotein-fosfolipaza A2 i mijeloperoksidaza<sup>111</sup>. Ghanim je sa saradnicima potvrdio jasnu korelaciju između gojaznosti i drugih inflamatornih markera kao što su nuklearni faktor kapaB, migratorni inhibitorni faktor, matriksna metaloproteinaza 9, C-reaktivni protein, interleukin-6, tumor nekroza faktor, ali i suprotnu korelaciju sa inhibitornim nuklearnim faktorom kapaB<sup>112</sup>. Smatra se da gojaznost može potencirati promjenu elektrofizioloških svojstava pretkomorskog tkiva<sup>113</sup>. Naime, "body mass index" kao široko primijenjen parametar procjene gojaznosti u nekim istraživanjima dovodi se u vezu sa atrijskim električnim remodelovanjem. Friedman je sa saradnicima istraživanjem obuhvatio 1946 pacijenata i ispitivao povezanost između perikardnog masnog tkiva i atrijske konduktivne sposobnosti koja je mjerena preko indexa p talasa. Nakon multivarijantne analize perikardijalno masno tkivo bilo je u značajnoj korelaciji sa povišenim indexom p talasa odnosno prolongacijom trajanja p talasa<sup>114</sup>. Epikardno masno tkivo može potencirati atrijsku fibrozu preko parakrinog efekta odnosno adipofibrokinu uključujući i Activin A koji je član porodice "transforming growth factor beta" (TGF- $\beta$ ). Adipocitna infiltracija u miokardno tkivo kod gojaznih pacijenata sa povećanom atrijskom fibrozom može doprinijeti atrijskoj heterogenosti i anizotropiji, kao i produbljivanju separacije mišićnih snopova potencirajući mogućnost kružnog kretanja električnog signala i endo-epikardijalnu električnu disocijaciju<sup>115-117</sup>. Danska kohortna studija sprovedena je na 55273 ispitanika starosti 50-64 godine, koji su uglavnom praćeni 13,5 godina, a u tom periodu kod 1669 muškaraca i 912 žena je registrovana atrijska

fibrilacija<sup>118</sup>. Dobijeni podaci su ukazali da je “body mass index” u korelaciji sa povećanim volumenom lijeve pretkomore što može voditi ka favorizovanju “trigger” aktivnosti usled povećanja napetosti zida plućnih vena. Prošireni volumen lijeve pretkomore može voditi i ka usporenoj propagaciji ektopičnog signala čime se stvara uslov za održavanje ove aritmije<sup>94,118</sup>.

Podaci iz našeg rada ukazuju da povišena vrijednost C-reaktivnog proteina nije nezavisni prediktor novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu, što su ranije objavila istraživanja ukazujući da inflamatorni procesi imaju jednu od vodećih uloga u razvoju ove aritmije<sup>119</sup>. Naime, studija koja je obuhvatila 1209 pacijenata hospitalizovanih zbog akutnog koronarnog sindroma ispitala je odnos između C-reaktivnog proteina koji je urađen 12-24h nakon početka simptoma i novonastale atrijske fibrilacije<sup>118</sup>. Učestalost ove aritmije registrovala se u odnosu na nivo C-reaktivnog proteina i bila je zastupljena u intervalu od 6,5-17,1%. Nakon multivarijantne analize C-reaktivni protein pokazao se nezavisnim prediktorom ove aritmije, a prediktivna vrijednost je bila u snažnoj korelaciji u odnosu na vrijednost ovog markera inflamacije (vrijednost za drugi OR 1,5, 95% CI 0,9-2,5, p=0,15 odnosno treći percentil OR 2,0, 95% CI 1,2-3,3, p=0,008). Parashar je sa saradnicima nedavno objavio istraživanje u kojem je ispitivao povezanost između C-reaktivnog proteina i drugih biomarkera kao što su B-tip natriuretskog proteina i Troponin-T, kao i razvoja novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu. Istraživanje je obuhvatilo 2370 pacijenata kod kojih ova aritmija nije ranije registrovana. Atrijsku fibrilaciju imalo je 114 (4,8%) pacijenata<sup>120</sup>. Povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina uglavnom su bile udružene sa povišenim vrijednostima B-tipa natriuretskog proteina i bile su praćene sa komplikovanijim kliničkim tokom u vidu proširanijeg infarkta odnosno češće registrovane kongestivne srčane slabosti. Nakon multivarijantne analize C-reaktivni protein je bio nezavisni prediktor novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (OR 1,15, 95% CI 1,02-1,30, p=0,02).

U našem istraživanju ukazali smo da je povišena vrijednost B-tipa natriuretskog proteina nezavisni prediktor novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu. Prediktivna vrijednost B-tipa natriuretskog proteina u odnosu ovu aritmiju u toku akutne faze infarkta miokarda još uvijek je predmet raznih istraživanja. Ašanin je sa saradnicima u studiji koja je obuhvatila 180 pacijenata sa infarktomiokarda sa

elevacijom ST segmenta koji su tretirani sa primarnom perkutanom koronarnom intervencijom prikazao da su pacijenti sa povišenim vrijednostima B-tipa natriuretskog proteina 24 h nakon pojave simptoma imali veću infaktnu zonu praćenu visokim vrijednostima kardiospecifičnih enzima prvenstveno Troponina I, progresivno ventrikularno remodelovanje i lošiju prognozu<sup>121</sup>. Kod ovih pacijenata registrovana je veća incidenca novonastale atrijske fibrilacije. Nakon multivarijantne analize i prilagođavanja za navedene kliničke parametre B-tip natriuretskog proteina pokazao se nezavisnim prediktorom novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu. Slične podatke objavio je i Dorje sa saradnicima<sup>122</sup>. On je istraživanjem koje je uradjeno u periodu od Januara 2008 do Decembra 2011 obuhvatio 268 pacijenata sa infarktom miokarda. Novonastala atrijska fibrilacija je registrovana kod 36 pacijenata (13,4%). Nakon multivarijantne analize vrijednost B-tipa natriuretskog proteina  $\geq 796$  pg/mL bila je nezavisni prediktor novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (OR 5,1, 95% CI 1,7–15,5,  $p=0,004$ ). Parashar je sa saradnicima nedavno objavio istraživanje u kojem je ispitivao povezanost između biomarkera B-tipa natriuretskog proteina, Troponin-T i C-reaktivnog proteina i razvoja novonastale atrijske fibrilacije u akutnoj fazi infarkta miokarda<sup>120</sup>. Istraživanje je obuhvatilo 2370 pacijenata kod kojih nije registrovana ova aritmija. Atrijsku fibrilaciju imalo je 114 (4,8%) pacijenata. Povišene vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina bile su nezavisni prediktor ove aritmije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (OR 1,18, 95% CI 1,03-1,35,  $p<0,02$ ).

U našem istraživanju potvrdili smo ranije postavljene hipoteze da mitralna insuficijencija povećanjem intraatrijskog pritiska lijeve pretkomore odnosno njenom dilatacijom može potencirati razvoj novonastale atrijske fibrilacije u akutnom koronarnom sindromu. Bahouth je sa saradnicima objavio istraživanje uradjeno u periodu od jula 2001 do juna 2008 godine kojim je obuhvatilo 1920 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u kojem je ispitivao ovu povezanost<sup>123</sup>. U toku hospitalizacije 162 (8,4%) pacijenta je imalo novonastalu atrijsku fibrilaciju. Pacijenti sa ovom aritmijom imali su nižu ejekcionu frakciju lijeve komore, veći anteroposteriorni dijametar lijeve pretkomore i češće prisutnu blagu (51 odnosno 38%,  $p<0,01$ ) odnosno umjerenu ili tešku mitralnu insuficijenciju (17 odnosno 7%,  $p<0,01$ ). Istraživanje je ukazalo na pozitivnu korelaciju između težine mitralne insuficijencije i

incidence ove aritmije. Naime, učestalost novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa blagom mitralnom insuficijencijom iznosila je 5,0%, kod umjerene 11,2% odnosno teške 18,7%, što je u saglasnosti sa podacima dobijenim u našem istraživanju. Nakon multivarijantne analize potvrđen je nezavisni prediktivni značaj uvećane lijeve pretkomore (OR 1,6, 95% CI 1,1-2,3,  $p=0,008$ ), blage (OR 1,6, 95% CI 1,1-2,3,  $p=0,02$ ) odnosno umjerene i teške mitralne insuficijencije (OR 2,2, 95% CI 1,2-3,6,  $p=0,007$ ). U našem istraživanju nakon multivarijantne analize osim uvećane lijeve pretkomore, samo je blaga mitralna insuficijencija imala nezavisnu prediktivnu vrijednost, vjerovatno usled zastupljenosti umjerene i teške mitralne insuficijencije kod pacijenata starije dobi preko 70 godina, kod gojaznih i pacijenata sa uvećanom lijevom pretkomorom, parametrima sa kojima je urađeno prilagođavanje i izračunata nezavisna prediktivna vrijednost. Međutim, u navedenoj studiji nezavisnu prediktivnu vrijednost blaga mitralna insuficijencija imala je samo za pacijente sa redukovanom (OR 2,5, 95% CI 1,4-4,4,  $p=0,001$ ), ali ne i kod pacijenata sa očuvanom ejekcionom frakcijom lijeve komore (OR 0,9, 95% CI 0,5-1,6,  $p=0,69$ ), što se potvrdilo i u našem istraživanju.

Nedavno objavljene studije pokazale su da je Killip klasa >I povezana sa rizikom za pojavu novonastale atrijske fibrilacije u akutnoj fazi infarkta miokarda, dok su druga istraživanja isključila nezavisnu prediktivnu vrijednost u nastanku ove aritmije, što je potvrđeno i u našem istraživanju. Dakle, nezavisna prediktivna vrijednost Killip klase >I i dalje je interesantna tema za istraživanje. Na osnovu rezultata skoro objavljene meta-analize koja je obuhvatila 5 observacionih studija sa 10054 pacijenta izloženo je da je Killip klasa >I povezana sa većom incidencom atrijske fibrilacije u toku akutne faze infarkta miokarda (OR 2,29, 95% CI 1,96–2,67,  $p<0,00001$ )<sup>71</sup>. Učestalost ove aritmije u meta-analizi bila je 8,2%. Međutim, ova meta-analiza nosi niz ograničenja. Naime, termin novonastale atrijske fibrilacije nije bio identičan u svim obuhvaćenim studijama, nije precizno klasifikovan tip novonastale atrijske fibrilacije sa mogućim uključenjem pacijenata koji su i ranije imali ovu aritmiju što može voditi ka manjoj preciznosti rezultata. U nekim obuhvaćenim studijama nije prikazana multivarijantna analiza bez koje se ne može govoriti o nezavisnoj prediktivnoj vrijednosti same Killip klase na razvoj atrijske fibrilacije<sup>70</sup>. Dakle, navedena meta-analiza ukazala je da su potrebna nova istraživanja čiji smo doprinos i mi dali u našem radu. Podaci iz našeg istraživanja ukazali su da je Killip klasa  $\geq$ II češće bila zastupljena kod pacijenata sa

novonastalom atrijalnom fibrilacijom, ali da nije imala dodatnu prediktivnu vrijednost za njenu incidencu. Također nakon multivarijantne analize Killip klasa  $\geq$ II nije bila nezavisni prediktor lošeg ishoda u toku perioda praćenja. Nedavno objavljena studija koja je obuhvatila 902 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom potvrdila je da je Killip klasa naročito III- IV nezavisni prediktor dugoročnog mortaliteta, a da je atrijalna fibrilacija je imala dodatnu prediktivnu vrijednost lošeg ishoda<sup>124</sup>. Pacijenti sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom bili su stariji, sa češće prisutnom arterijskom hipertenzijom, i valvularnim oboljenjima, a ranije su imali hiruršku revaskularizaciju miokarda. U toku hospitalizacije pacijenti sa visokom Killip klasom odnosno ovom aritmijom češće su imali respiratorne infekcije, povišene vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina odnosno kreatinina. Ehokardiografski je kod pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom verifikovan veći dijametar lijeve pretkomore, češće prisutna mitralna insuficijencija odnosno disfunkcija lijeve komore sa ejekcionom frakcijom  $\leq$ 40%, ali su ovi pacijenti imali manje koronarnih lezija i potrebe za hirurškom revaskularizacijom miokarda. Nakon multivarijantne analize godine ejekciona frakcija  $\leq$ 40% and anteroposteriorni dijametar lijeve pretkomore ostali su nezavisni prediktori novonastale atrijalne fibrilacije. Studija koja je obuhvatila 1001 pacijenta koji su hospitalizovani zbog akutnog koronarnog sindroma i tretirani konzervativno pokazala je da prisustvo Killip klase  $>1$  obično ukazuje na veću infarktnu zonu i u korelaciji je sa većom incidencom novonastale atrijalne fibrilacije<sup>101</sup>. Pacijenti sa ovom aritmijom bili su stariji, češće su imali diabetes mellitus, hroničnu obstruktivnu bolest pluća, kardiogeni šok i prisustvo bola na prijemu, kao i kraće vrijeme od pojave simptoma do prijema. Ovim pacijentima češće su ordinirani inhibitori IIb/IIIa glikoproteina, trombolitička terapija, ali su rjeđe tretirani sa statinima. Studija je također pokazala da je rizik od recidiva atrijalne fibrilacije bio niži kod pacijenata koji su bili tretirani sa statinima (1,9% odnosno 5,2%,  $p=0,021$ ). Intrahospitalni mortalitet bio je veći kod pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom (8,1% odnosno 33,3%,  $p=0,001$ ). Nezavisni prediktori intrahospitalnog mortaliteta kod ovih pacijenata koji su konzervativno tretirani bili su osim ove aritmije godine, prisustvo kardiogenog šoka, hronična obstruktivna bolest pluća i ranija renalna slabost.

### **6.3. Intrahospitalni mortalitet odnosno 30-dnevni mortalitet pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom**

Uticaj novonastale atrijske fibrilacije na prognozu pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom još uvijek je predmet debate. Naime, iako su velika epidemiološka ispitivanja uglavnom sugerisala da je ova aritmija povezana sa komplikovanijim kliničkim tokom i većim intrahospitalnim odnosno 30-dnevnim mortalitetom, neka istraživanja su pokazala da novonastala atrijska fibrilacija nije nezavisni prediktor lošeg ishoda, što se potvrdilo i našem istraživanju. Naime, Kinjo je sa saradnicima prezentovao istraživanje koje je obuhvatila 2475 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom tretiranih perkutanim koronarnim intervencijama. U ovoj studiji značajno više je registrovano intrahospitalnih komplikacija u vidu kardiogenog šoka, srčane insuficijencije, kao i ventrikularnih poremećaja ritma u vidu ventrikularne tahikardije odnosno fibrilacije kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom. Pored toga pacijenti sa ovom aritmijom imali su veći intrahospitalni mortalitet u odnosu na pacijente bez ove aritmije (16,0% odnosno 6,7%,  $p < 0,01$ ). Međutim, nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija nije bila nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta. Podaci iz navedene studije ukazuju da je ova aritmija u akutnoj fazi infarkta miokarda nastala kao posledica narušenog opšteg stanja organizma uzrokovano primarnim ishemijskim događajem odnosno komorbiditetima i kompenzatorne reakcije na novonastalo stanje, a ne usled nezavisnog aritmološkog događaja “per se” koji vodi ka komplikovanijem kliničkom toku<sup>47</sup>. Podolecki je sa saradnicima u cilju ispitivanja incidence atrijske fibrilacije i njenog uticaja na klinički tok i prognozu uradio istraživanje koje je obuhvatilo 2980 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su tretirani invazivno u periodu od 2003 do 2008 godine. Intrahospitalni odnosno 30-dnevni mortalitet iznosio je 7,6% odnosno 8,7% kod pacijenata sa ranije registrovanom paroksizmalnom atrijskom fibrilacijom, 12,8% odnosno 15,6% kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom, 21% odnosno 24,7% kod pacijenata sa permanentnom atrijskom fibrilacijom i 5,3% odnosno 6,0% kod pacijenata bez ove aritmije. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija nije bila nezavisni prediktor intrahospitalnog odnosno 30-dnevnog mortaliteta, (OR 2,59, 95% CI 2,11-3,07,  $p < 0,01$ )<sup>99</sup>.

Neka istraživanja su prikazala različitu prediktivnu vrijednost novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta. Naime, nedavno je objavljena retrospektivna kohortna studija koja je obuhvatila 3094 pacijenta sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta odnosno 3611 pacijenta bez elevacije ST segmenta koja je ispitala odnos tipa atrijske fibrilacije sa intrahospitalnim mortalitetom. Pacijenti sa ovom aritmijom češće su imali komplikacije u vidu srčane slabosti i ritmogene nestabilnosti u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija je kod pacijenata sa infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta bila nezavisni prediktor 30-dnevnog smrtnog ishoda (OR 4,40, CI 1,82–10,60,  $p < 0,01$ ). Kod pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta prisustvo atrijske fibrilacije na prijemu ili pak novonastala atrijska fibrilacija nije bila prediktor 30-dnevnog smrtnog ishoda<sup>97</sup>.

Velike epidemiološke studije uglavnom su ukazale su da je novonastala atrijska fibrilacija nezavisni prediktor lošeg ishoda u toku hospitalizacije odnosno prvih 30 dana praćenja. Međutim, GUSTO I studija je prikazala različitu prediktivnu vrijednost ove aritmije u odnosu na intrahospitalni i 30-dnevni mortalitet. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija nije bila prediktor lošeg ishoda u toku hospitalizacije, ali se pokazala nezavisnim prediktorom 30-dnevnog mortaliteta (OR 1,3, 95% CI 1,2-1,4,  $p > 0,05$ ), Takođe ranije registrovana atrijska fibrilacija nije bila nezavisni prediktor lošeg ishoda<sup>43</sup>. Nakon ovog istraživanja obavljena je GUSTO III studija koja je obuhvatila 13858 pacijenata i ispitala prediktivnu vrijednost novonastale atrijske fibrilacije u odnosu sa intrahospitalni mortalitet. Podaci dobijeni ovim istraživanjem bili su nisesu bili u saglasnosti sa GUSTO I studijom, jer se nakon multivarijantne analize ova aritmija pokazala nezavisnim prediktorom intrahospitalnog mortaliteta (OR 1,63, 95% CI 1,31-2,02,  $p < 0,01$ )<sup>45</sup>. Još jedno veliko epidemiološko istraživanje potvrdilo je nezavisnu prediktivnu vrijednost novonastale atrijske fibrilacije. Naime, GISSI-3 studija koja je obuhvatila 17944 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom objavila je da je novonastala atrijska fibrilacija bila povezana sa komplikovanijim kliničkim tokom u vidu veće učestalosti srčanog popuštanja i pojave malignih poremećaja srčanog ritma. Registrovan je i veći intrahospitalni mortalitet u odnosu na pacijente bez ove aritmije (12,6% odnosno 5%,  $p < 0,01$ ), kao i duže prosječno vrijeme hospitalizacije koje je kod pacijenata sa novonastalom

atrijalnom fibrilacijom iznosilo 15 dana, a kod pacijenata bez ove aritmije 13 dana,  $p < 0,01$ . Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija bila je nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta (OR 1,98, 95% CI 1,67-2,34,  $p < 0,01$ )<sup>51</sup>. Najveći broj podataka objavila je meta-analiza koja je obuhvatila 106780 pacijenata koji su imali 65 ili više godina. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom imali su lošiju prognozu, veći intrahospitalni (25,3% odnosno 16,0%) i 30-dnevni mortalitet (29,3% odnosno 19,1%) u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Ova aritmija je nakon multivarijantne analize bila nezavisni prediktor intrahospitalnog (OR 1,21, 95% CI 1,17-1,26,  $p < 0,01$ ) i 30-dnevnog mortaliteta (OR 1,20, 95% CI 1,16-1,24,  $p < 0,01$ ). Pacijenti sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom potom su podijeljeni u subgrupe, tako da si oni sa ovom aritmijom imali veći intrahospitalni (OR 1,35, 95% CI 1,28-1,42,  $p < 0,01$ ) i 30-dnevni mortalitet (OR 1,31, 95% CI 1,25-1,37,  $p < 0,01$ ) u odnosu na pacijente sa ranijom atrijalnom fibrilacijom (intrahospitalni OR 1,05, 95% CI 0,99-1,10  $p < 0,01$ ), (30-dnevni OR 1,06, 95% CI 1,01-1,11,  $p < 0,01$ )<sup>52</sup>. OPTIMAAL studija imala je za cilj da utvrdi učestalost i prognostički uticaj novonastale atrijalne fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i disfunkcijom lijeve komore. Studija je obuhvatila 5477 pacijenata sa ovim oboljenjem i simptomima srčane slabosti. Stariji pacijenti, pacijenti sa ranijom anginom i lošijom Killip klasom češće su imali atrijalnu fibrilaciju odnosno novonastalu atrijalnu fibrilaciju. Pacijenti sa ranije registrovanom atrijalnom fibrilacijom imali su veći mortalitet (OR 1,32,  $p = 0,01$ ) u odnosu na pacijente bez ove aritmije (OR 1,77,  $p < 0,01$ ). Novonastala atrijalna fibrilacija bila je povezana sa povišenih mortalitetom u prvih 30 dana (OR 3,83, 95% CI 1,97–7,43,  $p < 0,01$ )<sup>48</sup>. Neka istraživanja su obuhvatila samo pacijente sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta. Naime, prospektivna studija koja je obuhvatila 4284 pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta ispitala je odnos između intrahospitalnog mortaliteta i ranije verifikovane atrijalne fibrilacije odnosno novonastale atrijalne fibrilacije. Pacijenti sa ovom aritmijom češće su imali srčanu insuficijenciju u toku hospitalizacije (58,9%), kao i pacijenti sa ranije verifikovanom atrijalnom fibrilacijom (53,7%) u odnosu na pacijente bez ove aritmije (24,1%). Intrahospitalni mortalitet u grupi pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom iznosio je 29,7%, a sa ranije verifikovanom atrijalnom fibrilacijom 22,1%, dok je kod pacijenata bez ove aritmije bio 10% ( $p < 0,01$ ). Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija bila je



nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta (OR 1,55, 95% CI 1,08-2,22,  $p<0,01$ )<sup>125</sup>. Eldar je sa saradnicima u prospektivnom istraživanju koje je obuhvatilo 2866 pacijenata hospitalizovanih zbog akutnog koronarnog sindroma u vrijeme kada se ordinirala trombolitička terapija uporedio njihove kliničke parametre, incidencu javljanja novonastale atrijske fibrilacije sa 30-dnevnim mortalitetom sa ranijim istraživanjem koje je obuhvatilo 5803 pacijenta hospitalizovanih zbog akutnog koronarnog sindroma u vrijeme kada se nije ordinirala trombolitička terapija. Iz prvog istraživanja 89 (35%) je dobilo trombolitičku terapiju i oni pacijenti koji su imali novonastalu atrijsku fibrilaciju bili su stariji i imali su veći 30-dnevni (OR 1,32, 95% CI 0,92-1,87,  $p<0,01$ ) odnosno 1-godišnji mortalitet (OR 1,33, 95% CI 1,05–1,68,  $p<0,01$ ) u odnosu na pacijente bez ove aritmije iz istog istraživanja. Učestalost novonastale atrijske fibrilacije (8,9% u istraživanju koje je uradjeno u trombolitičkoj eri odnosno 9,9% u istraživanju koje je uradjeno prije ordiniranja trombolitičke terapije) i 30-dnevni (25,1% i 27,6%) i 1-godišnji (38,4% i 42,5%) mortalitet bili su veći kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u oba istraživanja. Međutim, nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija bila je povezana sa značajno nižim 30-dnevnim mortalitetom (OR 0,64, 95% CI 0,44-0,94  $p<0,01$ ) u istraživanju koje je radjeno u vrijeme ordiniranja trombolitičke terapije u odnosu na ispitanike iz grupe kod kojih nije ordinirana trombolitička terapija. Dakle, istraživanje je ukazalo da pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom kod kojih je registrovana novonastala atrijska fibrilacija i koji su pripadali istraživanju kod kojeg je dijelu pacijenata ordinirana trombolitička terapija, imali su značajno niži 30-dnevni mortalitet u odnosu na istraživanje iz vremena kada nije ordinirana trombolitička terapija<sup>50</sup>. Slične podatke je objavila i meta-analiza koja je obuhvatila 106780 pacijenata koji su imali 65 ili više godina. Pacijenti sa atrijskom fibrilacijom imali su lošiju prognozu, veći intrahospitalni (25,3% odnosno 16,0%), kao i 30-dnevni mortalitet (29,3% odnosno 19,1%) u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Atrijska fibrilacija je nakon multivarijantne analize bila nezavisni prediktor intrahospitalnog (OR 1,21, 95% CI 1,17-1,26) odnosno 30-dnevnog mortaliteta (OR 1,20, 95% CI 1,16-1,24). Pacijenti kod kojih je atrijska fibrilacija registrovana u toku hospitalnog perioda imali su lošiji intrahospitalni (OR 1,35, 95% CI 1,28-1,42,  $p<0,01$ ), kao i 30-dnevni mortalitet (OR 1,31, 95% CI 1,25-1,37,  $p<0,01$ ) u odnosu na pacijente koji su na prijemu imali ovu

aritmiju (intrahospitalni OR 1,05, 95% CI 0,99-1,10,  $p<0,01$ ), (30-dnevni OR 1,06, 95% CI 1,01-1,11,  $p<0,01$ ). Dakle, atrijska fibrilacija je prikazana kao česta komplikacija akutnog koronarnog sindroma koja je nezavisni prediktor smrtnog ishoda, naročito ako se javi u toku hospitalizacije. Izloženo može ukazati da novonastala atrijska fibrilacija može potencirati hemodinamske poremećaje koji mogu voditi lošijoj prognozi<sup>52</sup>. Detaljna analiza mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom komplikovanih sa srčanom insuficijencijom odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju detaljno je analizirala TRACE studija. Studija je obuhvatila 6676 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Pacijenti su praćeni 5 godina i podijeljeni u subgrupe u odnosu na stepen redukcije ejeckione frakcije lijeve komore. Kod pacijenata sa ejeckionom frakcijom lijeve komore  $\leq 25\%$  novonastala atrijska fibrilacija bila je povezana sa povišenim intrahospitalnim mortalitetom (OR 1,8, 95% CI 1,1-3,2,  $p<0,05$ ), ali ne i 30-dnevnim mortalitetom. Kod pacijenata sa ejeckionom frakcijom lijeve komore  $>25\%$  i  $\leq 35\%$  novonastala atrijska fibrilacija bila je povezana sa porastom intrahospitalnog (OR 1,7 95% CI 1,3-2,3,  $p<0,01$ ) i 30-dnevnog mortaliteta (OR 1,7 95% CI 1,3-2,2,  $p<0,01$ ). Kod pacijenata sa ejeckionom frakcijom lijeve komore  $>35\%$  nije bilo razlike u intrahospitalnom i 30-dnevnom mortalitetu u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju. Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom slabošću novonastala atrijska fibrilacija bila je povezana sa povišenim intrahospitalnim mortalitetom (OR 1,5, 95% CI 1,2-1,9,  $p<0,01$ ) i 30-dnevnim mortalitetom (OR 1,4, 95% CI 1,1-1,7,  $p<0,01$ ), ali nije bila prediktor smrtnog ishoda kod pacijenata bez srčane slabosti<sup>59</sup>.

#### **6.4. Dugogodišnji mortalitet pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom**

Razna klinička istraživanja bavila su se prediktivnom vrijednošću novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na dugoročnu prognozu pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Podaci iz velikih epidemioloških ispitivanja ukazuju da su kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom u toku akutne faze infarkta miokarda registrovane češće hospitalizacije zbog ponovnog infarkta miokarda, srčane slabosti i cerebrovaskularnog inzulta. Iako se novonastala atrijska fibrilacija uglavnom javljala udruženo sa drugim parametrima lošeg ishoda, većina ovih istraživanja istakla je

nezavisni negativni uticaj ove aritmije na prognozu ovih pacijenata. Uprkos navedenom, u nekim drugim istraživanjima nije potvrđena nezavisna prediktivna vrijednost novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na dugoročni mortalitet, što je pokazalo i naše istraživanje. Naime, Podolecki je sa saradnicima u cilju ispitivanja incidence i uticaja novonastale atrijske fibrilacije na dugoročnu prognozu istraživanjem obuhvatio 2980 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su tretirani invazivno u periodu od 2003 do 2008 godine. Prosječno praćenje pacijenata bilo je 41 mjesec. 1-godišnji mortalitet kod pacijenata sa ranije registrovanom paroksizmalnom atrijskom fibrilacijom bio je 14,1%, kod novonastale atrijske fibrilacije iznosio je 31,2%, kod pacijenata sa permanentnom atrijskom fibrilacijom 45 %, a kod pacijenata bez ove aritmije 9,45%. Međutim, nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija nije bila prediktor lošeg ishoda, dok je permanentna forma ove aritmije bila nezavisni prediktor mortaliteta u toku perioda praćenja od 41 mjesec (OR 2,59, 95% CI 2,11-3,07,  $p<0,001$ ). Pored ove aritmije nezavisni prediktori smrtnog ishoda bili su godine (OR 1,57, 95% CI 1,38–1,76,  $p<0,01$ ), Kilip IV klasa (OR 4,59, 95% CI 4,50–4,68,  $p<0,01$ ), diabetes mellitus (OR 1,28, 95% CI 1,10–1,46,  $p<0,05$ ), raniji cerebrovaskularni inzult (OR 1,45, 95% CI 1,15–1,75,  $p<0,05$ ), ejekciona frakcija lijeve komore  $<35\%$  (OR 2,39, 95% CI 2,20–2,58,  $p<0,01$ ), kao i hronična bubrežna insuficijencija (OR 2,80 95% CI 2,62-2,98,  $p<0,001$ )<sup>99</sup>.

Neka istraživanja objavila su podatke o durogočnom mortalitetu koja su bila u suprotnosti u odnosu na intrahospitalni mortalitet. Naime, velika epidemiološka studija GUSTO I pokazala je da je 1-godišnji mortalitet kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom veći u odnosu na mortalitet pacijenata bez ove aritmije odnosno da je novonastala atrijska fibrilacija nezavisni prediktor lošeg ishoda (OR 1,4, 95% CI 1,3-1,5,  $p<0,01$ ), što za mortalitet tokom bolničkog perioda liječenja nije potvrđeno<sup>43</sup>. Navedene rezultate potvrdio je i Kinjo sa saradnicima u prospektivnoj Osaka Acute Coronary Insufficiency Study koja je obuhvatila 2475 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji unutar 24h od početka simptoma. U navedenom istraživanju ispitivao se 1-godišnji mortalitet u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju. Pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom imali su veći 1-godišnji mortalitet (18,9% odnosno 7,9%,  $p<0,01$ ) u odnosu na pacijente bez ove aritmije.

Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija bila je nezavisni prediktor 1-godišnjeg mortaliteta (HR 1,64, 95% CI 1,05-2,55,  $p<0,01$ ), za razliku od intrahospitalnog mortaliteta za koji nije bila parametar lošeg ishoda<sup>47</sup>. O ulozi novonastale atrijalne fibrilacije kao značajnom prediktoru loše dugoročne prognoze pacijenata sa infarktom miokarda ukazala je i velika epidemiološka GUSTO III studija. Ovo istraživanje je obuhvatilo 13858 pacijenata i ispitala je korelaciju između novonastale atrijalne fibrilacije i 1-godišnjeg mortaliteta. Ova aritmija registrovana je kod 906 pacijenata. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija bila je prediktor 1-godišnjeg mortaliteta (OR 1,64, 95% CI 1,35-2,01,  $p<0,01$ )<sup>45</sup>. Nedugo nakon ove studije objavljena je GISSI-3 studija koja je obuhvatila 17944 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom i ispitala prediktivnu vrijednost novonastale atrijalne fibrilacije u odnosu na dugogodišnji mortalitet<sup>51</sup>. Ova studija, međutim za razliku od podataka koji su dobijeni našim istraživanjem potvrdila je dodatni negativni uticaj na prognozu pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom. Naime, nakon multivarijantne analize ova aritmija bila je nezavisni prediktor lošeg ishoda (OR 1,78, 95% CI 1,60-1,99,  $p<0,01$ ). Pored novonastale atrijalne fibrilacije nezavisni prediktori mortaliteta u navedenom period praćenja bili su starost preko 70 godina (OR 2,93, 95% CI 2,70-3,18,  $p<0,01$ ), Killip klasa III (OR 2,12, 95% CI 1,56-2,89,  $p<0,01$ ), odnosno Killip klasa II (OR 1,7, 95% CI 1,58-1,90,  $p<0,01$ ), snižena ejekciona frakcija lijeve komore (OR 1,67, 95% CI 1,50-1,86,  $p<0,01$ ), kao i srčana insuficijencija registrovana unutar 4 dana od početka tegoba (OR 1,65 95% CI 1,43- 1,90,  $p<0,01$ ). Najveći prikaz podataka objavila je meta-analiza koja je obuhvatila 106780 pacijenata starosti  $\geq 65$  godina. Pacijenti su bili podijeljeni u odnosu na prezentaciju atrijalne fibrilacije, a oni kod kojih je registrovana ova aritmija su dalje randomizovani u odnosu da li je atrijalna fibrilacija bila registrovana na prijemu ili se javila kasnije u daljem toku hospitalizacije. Ova aritmija registrovana je kod 23565 pacijenata (22,1%), od čega je 11510 (10,8%) imalo atrijalnu fibrilaciju na prijemu, dok je kod 12055 (11,3%) registrovana u daljem hospitalnom periodu. Pacijenti sa ovom aritmijom imali su lošiju prognozu odnosno veći 1-godišnji mortalitet (48,3% odnosno 32,7%,  $p<0,01$ ). Atrijalna fibrilacija je nakon multivarijantne analize bila nezavisni prediktor 1-godišnjeg mortaliteta (OR 1,34, 95% CI, 1,30-1,39,  $p<0,01$ ). Pacijenti sa ovom aritmijom zbog bolje preciznosti rezultata potom su podijeljeni u subgrupe, tako

da su pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom imali lošiji 1-godišnji mortalitet (OR 1,51, 95% CI 1,44-1,58,  $p<0,01$ ) u odnosu na pacijente koji nisu imali ovu aritmiju (OR 1,16, 95% CI 1,11-1,21,  $p<0,01$ )<sup>52</sup>. Nedavno je objavljena studija koja je obuhvatila 732 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom prosječne starosti  $69\pm 13$  godina od kojih je 725 podvrgnuto perkutanoj koronarnoj intervenciji, a 2 pacijenta hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Ukupni 90-dnevni mortalitet kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bio je 32%, kod pacijenata sa kod kojih je ova aritmija registrovana na prijemu 21%, a 8% kod pacijenata koji je nisu imali. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija pokazala se nezavisnim prediktorom mortaliteta u toku perioda praćenja od 90 dana (OR 2,81, 95% CI 1,34–5,87,  $p<0,06$ ) za razliku od atrijske fibrilacije koja je registrovana na prijemu (OR 1,35, 95% CI 0,42–4,40,  $p=0,62$ ). Ostali nezavisni prediktori smrtnog ishoda bili su visoka Killip klasa (OR 4,02, 95% CI 1,97–8,21,  $p=0,01$ ), hronična bubrežna insuficijencija (OR 2,74, 95% CI 1,20–6,24,  $p<0,01$ ), infarkt miokarda prednjeg zida (OR 1,98, 95% CI 1,04–3,76,  $p=0,037$ ) i ejeckiona frakcija lijeve komore (OR 0,95, 95% CI 0,93–0,97,  $p<0,01$ )<sup>100</sup>.

Disfunkcija lijeve komore glavni je nezavisni prediktor smrtnog ishoda nakon preležanog infarkta miokarda<sup>125</sup>. Uglavnom je posledica prostranih infarkta miokarda nerijetko usled izostanka ili pak kasnog ordiniranja trombolitičke terapije odnosno primarne perkutane koronarne intervencije, višesudovne bolesti odnosno prisutnih komorbiditeta. Na osnovu podataka iz dostupne literature kod ovakvih pacijenata češće je registrovana novonastala atrijska fibrilacija<sup>44</sup>. Smatralo se da novonastala atrijska fibrilacija nastaje kao posledica opisanog stanja, ali se sve više u istraživanjima potencira njen dodatni negativni uticaj na prognozu ovih pacijenata. Naime, OPTIMAAL studija imala je za cilj da utvrdi učestalost i prognostički značaj novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i disfunkcijom lijeve komore u perioda praćenja od  $2,7\pm 0,9$  godina. Studija je obuhvatila 5477 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i simptomima srčane insuficijencije. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijska fibrilacija je bila povezana sa povišenim mortalitetom u navedenom periodu praćenja (HR 1,82, 95% CI 1,39–2,39,  $p<0,01$ )<sup>48</sup>. Detaljna analiza mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u odnosu na stepen disfunkcije lijeve komore i novonastalu atrijsku

fibrilaciju detaljno je izložena u TRACE studiji. Studija je obuhvatila 6676 pacijenata akutnom fazom infarkta miokarda. Pacijenti su bili podijeljeni u subgrupe u odnosu na stepen redukcije ejeckione frakcije lijeve komore, a potom su praćeni 5 godina. U navedenom period praćenja pacijenti sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom imali su povišen mortalitet (HR 1,3, 95% CI 1,2–1,4,  $p < 0,01$ ) u odnosu na pacijente bez ove aritmije, osim u subgrupi sa ejeckionom frakcijom lijeve komore  $\leq 0,25$ . U ovoj subgrupi mortalitet je vjerovatno bio posledica napredovale srćane slabosti<sup>74</sup>. Korelaciju izmedju pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom komplikovanim sa srćanom slabošću odnosno disfunkcijom lijeve komore i dugoroćnog mortaliteta u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju ispitala je i VALIANT studija<sup>126</sup>. Ovo istraživanje je obuhvatilo 14703 pacijenta koji su praćeni 3 godine. U toku hospitalizacije kod 1812 pacijenata registrovana je novonastala atrijalna fibrilacija, dok je ova aritmija na prijemu registrovana kod 339 pacijenata. Mortalitet nakon 3 godine je bio 20% kod pacijenata bez ove aritmije, 37% kod pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom i 38% kod pacijenata kod kojih je verifikovana ranije. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija (OR 1,32 CI 95% 1,20-1,45,  $p < 0,01$ ) odnosno ranije registrovana ova aritmija (OR 1,25 95% CI 1,03-1,52;  $p = 0,03$ ) bile su nezavisni prediktori mortaliteta u toku navedenog perioda praćenja.

### **6.5. Novonastala atrijalna fibrilacije i recidiv ove aritmije**

U našem istraživanju registrovali smo da je recidiv od atrijalne fibrilacije veći kod pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom, što povećava rizik od cerebrovaskularnog inzulta nakon hospitalnog perioda lijećenja. Navedeno su potvrdila neka istraživanja. Naime, Ašanin je sa saradnicima objavio studiju koja je obuhvatila 260 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom komplikovanih sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom odnosno 292 pacijenta kod kojih nije registrovana ova aritmija<sup>128</sup>. U toku perioda praćenja pacijenti sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom češće su imali njen recidiv u odnosu na pacijente koji nijesu imali ovu aritmiju u toku inicijalne hospitalizacije (10,4% odnosno 2,7%,  $p < 0,01$ ). Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija bila je nezavisni prediktor recidiva atrijalne fibrilacije (RR 3,15,  $p = 0,04$ ). Nakon Coxove regresione analize registrovano je da su recidiv

atrijalne fibrilacije tokom perioda praćenja (RR 5,08,  $p=0,01$ ) odnosno neordiniranje oralne antikoagulantne terapije (RR 0,29,  $p=0,08$ ) nezavisni prediktori cerebrovaskularnog infarkta.

#### **6.6. Novonastala atrijalna fibrilacija kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i cerebrovaskularni infarkt**

Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom imaju povišen rizik od tromboembolijskih komplikacija, naročito cerebrovaskularnog infarkta. U našem istraživanju objavili smo rezultate o incidenci cerebrovaskularnog infarkta u toku perioda praćenja od 2 godina, kao i o terapijskom tretmanu. Nakon univarijantne odnosno multivarijantne analize rezultati iz našeg rada nijesu pokazivali značajnu razliku u učestalosti cerebrovaskularnog infarkta u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju, što se može objasniti dobrim terapijskim pristupom koji je zasnovan za savremenom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skorom, ali i malim brojem pacijenata sa ovom komplikacijom koji su uzeti u statističku obradu. U dostupnoj literaturi svega je nekoliko istraživanja objavilo incidencu cerebrovaskularnog infarkta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom sa osvrtom na novonastalu atrijalnu fibrilaciju. Naime, GUSTO-I studija koja je obuhvatila 40891 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom registrovala je značajno veću incidencu cerebrovaskularnog infarkta u toku hospitalnog perioda liječenja pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez ove aritmije (3,1% odnosno 1,3%,  $p<0,01$ ). Međutim, ova studija nije objavila podatke o učestalosti cerebrovaskularnog infarkta u toku perioda praćenja, kao ni podatke o terapijskom tretmanu u odnosu na novonastalu atrijalnu fibrilaciju<sup>43</sup>. OPTIMAAL studija je dala sveobuhvatne podatke o koleraciji između akutnog koronarnog sindroma, novonastale atrijalne fibrilacije i cerebrovaskularnog infarkta. Istraživanje je obuhvatilo 5477 pacijenata koji su praćeni  $2,7\pm 0,9$  godina. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija imala je nezavisnu prediktivnu vrijednost za nastanak cerebrovaskularnog infarkta u prvih 30 dana (HR 2,29,  $p<0,001$ ) odnosno tokom cijelom perioda praćenja (HR 2,29,  $p<0,01$ )<sup>48</sup>. Korelaciju između pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom komplikovanim sa srčanom insuficijencijom odnosno disfunkcijom lijeve komore i cerebrovaskularnog infarkta u odnosu na novonastalu



atrijalnu fibrilaciju ispitivala je i VALIANT studija koja je obuhvatila 14703 pacijenta. Pacijenti su praćeni 3 godine. Nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija bila je nezavisni prediktor cerebrovaskularnog inzulta u navedenom periodu praćenja (OR 1,21, 95% CI 1,12-1,31,  $p<0,01$ )<sup>126</sup>. U retrospektivnoj analizi Siu je sa saradnicima objavila istraživanje koje je obuhvatilo 431 pacijenta sa infarktom miokarda inferiorne regije i očuvanom ejekcionom frakcijom lijeve komore. Nakon 1-godišnjeg praćenja učestalost cerebrovaskularnog inzulta kod pacijenata sa novonastalom atrijalnom fibrilacijom bila je značajno veća u odnosu na pacijente bez ove aritmije (10,2% odnosno 1,3%,  $p<0,01$ ) . Nakon multivarijantne analize ova aritmija bila je nezavisni prediktor cerebrovaskularnog inzulta u periodu praćenja (OR 1,21 95% CI 1,05-1,52;  $p=0,03$ ). Studija je takodje navela podatak da su pacijenti uzimali samo antiagregacionu, bez oralne antikoagulantne terapije<sup>53</sup>. Nedavno je Hachet je sa saradnicima objavio studiju koja je obuhvatila 8485 pacijenata hospitalizovanih zbog akutnog koronarnog sindroma u periodu od januara 2001 do jula 2010, a imala je za cilj da ispita incidencu i parametre povezane sa cerebrovaskularnim inzultom. Pacijenti su praćeni 1 godinu. U toku hospitalizacije 123 pacijenta je imalo cerebrovaskularni inzult, od čega se kod 65 (52,8%) pacijenata javio već prvog dana prijema, dok se kod 108 (87%) registrovao unutar prvih 5 dana. Ishemijski cerebrovaskularni inzult imalo je 106 (86,2%) pacijenata, dok je 17 (13,8%) imalo hemoragijski cerebrovaskularni inzult. Novonastala atrijalna fibrilacija bila je nezavisni prediktor intrahospitalnog ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta (OR 2,25 95% CI 1,40–3,64,  $p<0,01$ ). U toku 1-godišnjeg praćenja 45 pacijenata imalo je ishemijski cerebrovaskularni insult, ali nakon multivarijantne analize novonastala atrijalna fibrilacija nije imala nezavisnu prediktivnu vrijednost,  $p>0,05$ <sup>129</sup>.

Navedena istraživanja su ukazala da osim ranije registrovane atrijalne fibrilacije koja je kod nekih ispitanika uglavom bila prisutna permanentnoj formi i paroksizmalna forma ove aritmije nosi rizik od ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta u toku bolničkog perioda liječenja, ali i nakon hospitalnog perioda liječenja. Dakle, bez obzira što u našem istraživanju nijesmo registrovali značajnu korelaciju između novonastale atrijalne fibrilacije i ishemijskog cerebrovaskularnog inzulta u toku hospitalizacije odnosno perioda praćena od 2 godine smatramo da je neophodno tretiranje ovih pacijenata prema aktuelnom CHA2DS2VASc skoru, što će vjerovatno dovesti do



značajnog smanjenja učestalosti cerebrovaskularnog infarkta kod pacijenata nakon preležanog infarkta miokarda. Dodatne sugestije o poboljšanju odnosno optimizaciji terapijskog tretmana ovih pacijenata ćemo dobiti od budućih istraživanja.

#### **6.7. Oralna antikoagulantna terapija kod pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i cerebrovaskularni infarkt**

Kao što smo prikazali u našem radu novonastala atrijska fibrilacija značajno je uticala na izbor antitrombotične terapije. Naime, skoro 2/3 (64,6%) pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i atrijskom fibrilacijom tretirano je sa dvojnog odnosno trojnog antitrombotičnog terapijom od čega je oralnu antikoagulantnu terapiju dobijalo 43,8% pacijenata, uglavnom u kombinaciji sa 2 antiagregaciona lijeka. Slične podatke o zastupljenosti mono, dvojnog ili trojnog antitrombotičnog terapije nedavno je objavio Chamberlain sa saradnicima u istraživanju koje je obuhvatilo 1159 pacijenata liječenih zbog akutnog koronarnog sindroma u periodu od 2005 do 2010 godine<sup>130</sup>. U toku prosječnog praćenja od 4,3 godine krvarenje se registrovalo kod 312 pacijenata, dok je cerebrovaskularni infarkt imalo 67 pacijenata. Istraživanje je ukazalo da je učestalost cerebrovaskularnog infarkta manja kod pacijenta koji su tretirani dvojnog odnosno trojnog antitrombotičnog terapijom, ali nakon multivarijantne analize nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji ovog oboljenja ( $p=0,10$ ) kod pacijenata koji su tretirani dvojnog i trojnog (OR 0,30 95% CI 0,07-1,26,  $p>0,05$ ) u odnosu sa monoterapijom (OR 1,10 95% CI 0,52-2,33,  $p>0,05$ ), što je potvrdilo i naše istraživanje. Takođe nije bilo statistički značajne razlike ni u krvarenju u odnosu na tretiranje dvojnog i trojnog u odnosu na monoterapiju,  $p>0,05$ . Ipak navedeno istraživanje je limitirano sa malom incidencijom cerebrovaskularnog infarkta odnosno krvarenja, tako da su neophodna buduća istraživanja koja će dati sugestije za optimalni tretman ovih pacijenata.

### **6.8. Trajanje hospitalizacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom**

U našem istraživanju objavili smo da je prosječna dužina hospitalizacije bila značajno duža kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su imali novonastalu atrijsku fibrilaciju u odnosu na pacijente bez ove aritmije. Navedeno se može objasniti većom učestalošću hemodinamskih komplikacija koje su registrovane u toku hospitalizacije, ako i ritmogenom nestabilnošću koju su pacijenti sa novonastalom atrijskom fibrilacijom češće imali. Slične podatke dala je i GISSI-3 studija koja je obuhvatila 17944 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom. Naime, trajanje hospitalizacije pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom bilo je značajno duže u odnosu na pacijente bez ove aritmije (15 odnosno 13 dana,  $p < 0,01$ )<sup>51</sup>. Studija koja je obuhvatila 500 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od čega je 67 imalo ranije registrovanu atrijsku fibrilaciju, a 57 pacijenata novonastalu atrijsku fibrilaciju, pokazala je da je prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije kod pacijenata sa ovom aritmijom iznosilo 11 dana i da je bilo značajno duže u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana i iznosilo je 9 dana ( $p < 0,01$ )<sup>83</sup>.

### **6.9. Dani javljanja novonastale atrijske fibrilacije u toku hospitalizacije**

Nema mnogo podataka koji su ukazali na vrijeme javljanja novonastale atrijske fibrilacije u odnosu na prijem zbog akutnog koronarnog sindroma. Studija koja je obuhvatila 500 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom od čega je 67 imalo ranije registrovanu atrijsku fibrilaciju, a 57 pacijenata novonastalu atrijsku fibrilaciju pokazala je da je vrijeme od prijema do registrovanja ove aritmije bilo 1,5 dana (raspon 1–10 dana)<sup>83</sup>.

## **6.10. Buduća istraživanja kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i novonastalom atrijskom fibrilacijom**

### **6.10.1. 9p21**

Povezanost između 9p21 lokusa 3 i infarkta miokarda potvrđena je u nedavnim istraživanjima<sup>131</sup>. Naime, jedno istraživanje je pokazalo da pacijenti sa infarktom miokarda koji nose genotip sa 2 polimorfna alela imaju bolju prognozu u odnosu na druge<sup>131</sup>. Naime, istraživanje koje je ispitalo povezanost polimorfnog alela rs10757278 sa 9p21 lokusa, sa posebnim osvrtom sa recesivni model i atrijsku fibrilaciju u akutnoj fazi infarkta miokarda obuhvatilo je 1083 pacijenta, od čega je ova aritmija tokom akutne faze registrovana kod 78 pacijenata (7,2%). Kada su isključeni pacijenti sa ranije registrovanom atrijskom fibrilacijom, ova aritmija je registrovana kod 46 pacijenata u akutnoj fazi (4,2%). Polimorfni alel rs10757278 sa lokusa 9p21 uzet je zbog ranije dokumentovane povezanosti sa cerebrovaskularnim inzultom, a indirektno i sa atrijskom fibrilacijom. Recesivni model polimorfnog alela je pokazao snažan nezavisni protektivni efekat (OR 0,4, 95 % CI 0,17–0,97,  $p=0,25$ ) odnosno da su pacijenti koji su nocioci ovog polimorfizma imali značajno manje registrovanu atrijsku fibrilaciju u toku akutne faze infarkta miokarda. Ovaj efekat je ostao nezavisnim i nakon prilagođavanja u odnosu na godine i GRACE skor. Nalazi iz ove studije su u saglasnosti sa ranije objavljenih istraživanjima koja sugerišu da 9p21 može uticati na prognozu pacijenata sa preležalim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta, naročito u recesivnom modelu. Funkcionalna veza između 9p21 sa aterosklerozom i infarktom miokarda nije u potpunosti jasna. Neka istraživanja ih povezuju preko cyclin-dependent kinase 2B and 2A (CDKN2A and CDKN2B) koja može imati ulogu u proliferaciji, starenju i apoptozi ćelija. Još uvijek nije jasno kako novonastala atrijska fibrilacija u akutnoj fazi infarkta miokarda može biti povezana sa 9p21. Moguće je da drugi faktori igraju ulogu čiji je 9p21 samo marker.

### 6.10.2. Galectin-3

Galectin-3 je biomarker koji je povezan sa fibrozom odnosno inflamacijom i može imati ulogu u razvoju i progresiji srčane insuficijencije i biti prediktor novih koronarnih događaja odnosno mortaliteta. Szadkowska je sa saradnicima objavila studiju koja je obuhvatila 145 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji i nijesu imali raniju srčanu insuficijenciju, a koja je ispitivala navedenu povezanost. U istraživanju je registrovana visoka podudarnost između povišenih vrijednosti galectina-3 i B-tipa natriuretskog proteina ( $r=0.27$ ,  $p<0.01$ ) odnosno C-reaktivnog proteina ( $r=0.20$ ,  $p<0.05$ ). Nakon multivarijantne analize galectin-3 bio je nezavisni prediktor novonastale atrijalne fibrilacije u toku hospitalizacije<sup>132</sup>.

## 7. ZAKLJUČAK

- Incidenca novonastale atrijske fibrilacije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom iznosila je 8%. Nezavisni prediktori novonastale atrijske fibrilacije u toku hospitalizacije bili su starija životna dob, naročito preko 70 godina starosti, potom “body mass index” uvećani anteroposteriorni dijametar lijeve pretkomore, prisustvo blage mitralne insuficijencije, kao i povišene vrijednosti B-tipa natriuretskog proteina
- Istraživanje je pokazalo da nema statistički značajne razlike u intrahospitalnom mortalitetu kod pacijenata sa odnosno bez elevacije ST segmenta u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju, jedino je u grupi muškaraca kod kojih nije registrovana ova aritmija mortalitet bio veći, što je statistički bilo značajno
- Istraživanje je pokazalo da nema statistički značajne razlike u mortalitetu u toku perioda praćenja od 2 godine kod pacijenata sa odnosno bez elevacije ST segmenta u odnosu na novonastalu atrijsku fibrilaciju, jedino je u grupi žena kod kojih je registrovana ova aritmija mortalitet bio veći, što je statistički bilo značajno
- Novonastala atrijska fibrilacija nije bila nezavisni prediktor mortaliteta u toku perioda praćenja od 2 godine

## 8. LITERATURA

1. Camm A, Kirchhof P, Lip G, 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). *European Heart Journal*. 2010;31:2369–429.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86: 516–521.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–25.
5. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.
6. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–9.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–6.

8. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545–7.
9. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, Al-Saady NM, Camm AJ, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:926–33.
10. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33.
11. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691–8.
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52.
14. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–17.

15. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract* 1997;47:285–9.
16. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29 2125–32.
17. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–75.
18. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
19. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–34.
20. 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.
21. Ferreira C, Providência R, Ferreira MJ, Gonçalves LM. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(5):519-26.
22. Yang D, Yuan J, Ling Z, Zeng H, Chen Y, She O, et al. Angiotensin receptors blockers and statins could alleviate atrial fibrosis via regulating Platelet-Derived Growth Factors/Rac1/Nuclear Factor- $\kappa$ B axis. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):812-24.
23. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart



Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–16.

24. Nyström P, Carlsson A, Leander K, de Faire U, Hellenius M, Gigante B. Obesity, Metabolic Syndrome and Risk of Atrial Fibrillation: A Swedish, Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015 15;10(5).

25. Ashburner JM, Go AS, Chang Y, Fang MC, Fredman L, Applebaum KM, et al. Effect of Diabetes and Glycemic Control on Ischemic Stroke Risk in AF Patients: ATRIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 26;67(3):239-47.

26. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery 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(19):2369-429. Erratum in: *Eur Heart J*. 2011;32(9):1172.

27. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014;129(9):971-80.

28. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75.

29. Caglar IM, Dasli T, Turhan Caglar FN, Teber MK, Ugurlucan M, Ozmen G. Evaluation of atrial conduction features with tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(8):599-606.

30. Lopez CM, House-Fancher MA. Management of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20(2):133-40.

31. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):725-31.
32. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6.
33. Oza N, Baveja S, Khayat R, Houmsse M. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: understanding the connection. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014; 12(5):613-21.
34. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
35. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell, et al.. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77: 1098-1106.
36. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 349-57.
37. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaideligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012; 81: 469-76.
38. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 2946-53.

39. Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, Sada S, Fundarò C. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2008;3(3):227-31.
40. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013;165(3):355-7.
41. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-53.
42. Damluji AA, Al-Damluji MS, Marzouka GR, Coffey JO, Viles-Gonzalez JF, Cohen MG, et al. New-onset versus prior history of atrial fibrillation: Outcomes from the AFFIRM trial. *Am Heart J*. 2015;170(1):156-63.
43. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries*. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:406–13.
44. Schmitt J, Duray G, Gersh B, Hohnloser S. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European Heart Journal* (2009) 30, 1038–45.
45. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000;140:878–85.
46. Madias JE, Patel DC, Singh D. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a prospective study based on data from a consecutive series of patients admitted to the coronary care unit. *Clin Cardiol* 1996;19:180–6.
47. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92:1150–1154.

48. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 2005;26:350–356.
49. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Eur Heart J* 1992;13:45–50.
50. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, Boyko V, Gottlieb S, Kaplinsky E, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation* 1998; 97:965–70.
51. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001;86:527–32.
52. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101(9):969-74.
53. Siu CW, Jim MH, Ho HH, Miu R, Lee SW, Lau CP, et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest* 2007;132:44–9.
54. Asanin M, Perunicic J, Mrdovic I, Matic M, Vujisic-Tesic B, Arandjelovic A, et al. Prognostic significance of new atrial fibrillation and its relation to heart failure following acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:671– 6.
55. Li K, Huo Y, Ding YS. Clinical profile and outcomes of atrial fibrillation in elderly patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J*. 2008; 121:2388 –91.

56. Trappolini M, Scorza A, Chillotti FM, Trappolini F, Danese A, De Vito F, et al. Prognostic significance of atrial fibrillation in thrombolysed and non thrombolysed patients. *Minerva Cardioangiol.* 2006;54:471–9.
57. Berton G, Cordiano R, Cucchini F, Cavuto F, Pellegrinet M, Palatini P, et al. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up. *Int J Clin Pract.* 2009;63:712–21.
58. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson FA Jr, et al. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92:1031–6.
59. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction: TRACE Study Group: TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Eur Heart J.* 1999;20:748–754.
60. Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, Spencer F, Yarzebski J, Lessard D, et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;104:169–74.
61. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and metaanalysis. *Circulation.* 2011;123:1587–93.
62. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Poltronieri C, Mazzotta G et al. Atrial Fibrillation and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Systematic Overview and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:601–10.
63. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.

64. Kyriakidis M, Barbetseas J, Antonopoulos A, Skouros C, Tentolouris C, Toutouzas P, et al. Early atrial arrhythmias in acute myocardial infarction. Role of the sinus node artery. *Chest* 1992;101:944–7.
65. Hod H, Lew AS, Keltai M, Cercek B, Geft IL, Shah PK, et al. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation* 1987;75:146-50.
66. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AG, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2011;8:955-60.
67. Rechavia E, Strasberg B, Mager A, Zafrir N, Kusniec J, Sclarovsky S, et al. The incidence of atrial arrhythmias during inferior wall myocardial infarction with and without right ventricular involvement. *Am Heart J* 1992;124:387-96.
68. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Yuasa F, Takeuchi M, Hasegawa T, et al. Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;121:1409-18.
69. Jons C, Raatikainen P, Gang UJ, Huikuri HV, Joergensen RM, Johannesen A, et al. Autonomic dysfunction and new onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: A CARISMA substudy. *Heart Rhythm* 2011;8:342-8.
70. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039-45.
71. Zhang EY, Cui L, Li ZY, Liu T, Li GP. High Killips Class as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation Following Acute Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 201;128(14):1964-8.

72. Aronson D, Mutlak D, Bahouth F, Bishara R, Hammerman H, Lessick J, et al. Restrictive left ventricular filling pattern and risk of New-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:1738-43.
73. Sakata K, Kurihara H, Iwamori K. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:1522–7.
74. Pedersen OD, Abildstrom SZ, Ottesen MM, Christian R-M, HenningB, Lars K, Torp- Pedersen C, et al. TRACE study investigators. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27:290–5.
75. Ruwald AC, Bloch Thomsen PE, Gang U, Jørgensen RM, Huikuri HV, Jons C et al. New-onset atrial fibrillation predicts malignant arrhythmias in post-myocardial infarction patients – A Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after acute Myocardial infarction (CARISMA) substudy. *Am Heart J* 2013;166:855-63.
76. McMurray J, Kober L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez- Sendon J, et al. Anti-arrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction—CAPRICORN Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:525–30.
77. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954–68.
78. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodelling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: Roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997; 96:3710–20.
79. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: Another vicious circle? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:1378–93.

80. Myerburg RJ, Sung RJ, Gerstenblith G, Mallon SM, Castellanos A Jr. Ventricular ectopic activity after premature atrial beats in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1977; 39:1033–7.
81. Zipes DP, Foster PR, Troup PJ, Pedersen DH. Atrial induction of ventricular tachycardia: Reentry versus triggered automaticity. *Am J Cardiol* 1979; 44:1–8.
82. Somberg JC, Torres V, Keren G, Butler B, Tepper D, Kleinbaum H, et al. Enhancement of myocardial vulnerability by atrial fibrillation. *Am J Ther* 2004; 11:33–43.
83. Sankaranarayanan R, James MA, Nuta B, Townsend M, Kesavan S, Burtchaell S, et al. Does Atrial Fibrillation Beget Ventricular Fibrillation in Patients with Acute Myocardial Infarction? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(12):1612-9.
84. Stein KM, Euler DE, Mehra R, Karlheinz S, Slotwiner DJ, Mittal S, Markowitz SM, et al. Do atrial tachyarrhythmias beget ventricular tachyarrhythmias in defibrillator recipients? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:335–40.
85. Gronefeld GC, Mauss O, Li YG, Klingenhoben T, Hohnloser SH. Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: Results from a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:1208–14.
86. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
87. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.



88. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
89. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1231–6.
90. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
91. Steg G, James S, Atar D, Badano L, Blomstrom-Lundqvist C, Borger A, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33, 2569–619.
92. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016; 37, 267–315.
93. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37, 2893–962.
94. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1991; 266 (2): 231–6.
95. Roubin S, Abellas-Sequeiros R, Abu Assi E, Yousef-Abumuaileq R, Manero M, Alvarez D, et al. Relation of Contrast Induced Nephropathy to New Onset Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015;115:587-91.

96. Laurent G, Zeller M, Dentan G, Moreau D, Laurent Y, Beer J C, et al. Prognostic impact of new onset atrial fibrillation in acute non-ST elevation myocardial infarction data from the RICO Survey. *Heart* 2005;91:369–70.
97. Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Mendoza A, Alvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, Gonzalez-Hermosillo A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *Journal of Cardiology* 2015; 66: 148–54.
98. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–27.
99. Podolecki T, Lenarczyk R, Kowalczyk J, Kurek T, Boidol J, Chodor P. Effect of Type of Atrial Fibrillation on Prognosis in Acute Myocardial Infarction Treated Invasively. *Am J Cardiol* 2012;109:1689–93.
100. Morishima I, Tomomatsu T, Okumura K, Sone T, Tsuboi H, Morita Y, et al. New-onset atrial fibrillation may be a more important predictor of cardiac mortality in acute myocardial infarction patients than preexisting atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2015; 187: 475–7.
101. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Jakąła J, Dubiel J, Dudek D, et al. Prognostic significance of new onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome patients treated conservatively. *Cardiology Journal* 2010; 17: 57–64.
102. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following acute myocardial infarction. *Int J Cardio* 2005;100:65–71.

103. Ramani G,Zahid M, Good C, Macioceb A, Sonel A. Comparison of Frequency of New-Onset Atrial Fibrillation or Flutter in Patients on Statins Versus Not on Statins Presenting With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100:404–5.
104. Stamboul K, Zeller M, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, et al. Prognosis of silent atrial fibrillation after acute myocardial infarction at 1-year follow-up. *Heart* 2015;101:864–9.
105. Pathak R, Mahajan R, Lau D, Sanders P. The implication of Obesity for Cardiac Arrhythmia Mechanisms and Management. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015; 31:203e210.
106. Wang TJ, Parise H, Levy D. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
107. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women’s health study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319-27.
108. Gami AS, Gami AS, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565-71.
109. Dublin S, French B, Glazer NL, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med* 2006;166:2322-8.
110. Munger TM, Munger TM, Dong YX, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60;60:851-60.
111. Tumova E, Sun W, Jones PH. The impact of rapid weight loss on oxidative stress markers and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals. *J Obes* 2013; 2013:729515.
112. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 2004;110:1564-71.

113. Musaad S, Haynes EN. Biomarkers of obesity and subsequent cardiovascular events. *Epidemiol Rev* 2007;29:98-114.
114. Friedman DJ, Wang N, Meigs JB. Pericardial fat is associated with atrial conduction The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000477.
115. Zlochiver S, Munoz V, Vikstrom KL. Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increased propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers. *Biophys J* 2008;95:4469—80.
116. Maesen B, Zeemering S, Afonso C. Rearrangement of atrial bundle architecture and consequent changes in anisotropy of conduction constitute the 3-dimensional substrate for atrial fibrillation *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:967-75.
117. Eckstein J, Zeemering S, Linz D. Transmural conduction is the predominant mechanism of breakthrough during atrial fibrillation: evidence from simultaneous endo-epicardial high-density activation mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:334-41.
118. Frost L, Benjamin E, Fenger-Gron M, Pederersen A, Tjonneland A, Overvad K. Body Fat, Body Fat Distribution, Lean Body Mass and Atrial Fibrillation and Flutter. A Danish Cohort Study. *Obesity* 2014;22(6):1546–52.
119. Ren Y, Zeng RX, Li JJ, Guo LH, He DY, Li Y, et al. Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;190:268-70.
120. Parashar S, Kella D, Reid KJ, Spertus JA, Tang F, Langberg J, et al. New-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction and its relation to admission biomarkers (from the TRIUMPH registry). *Am J Cardiol.* 2013;112 (9):1390-5.
121. Asanin M, Stankovic S, Mrdovic I, Matic D, Savic L, Majkic-Singh N et al. B-type natriuretic peptide predicts new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Peptides.* 2012;35(1):74-7.

122. Dorje T, Wang X, Shao M, Zhou J, Cui X, Zhang F, Qian J, Ge J. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels predict new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (3): 3135-7.
123. Bahouth F, Mutlak D, Furman M, Musallam A, Hammerman H, Lessick J. Relationship of functional mitral regurgitation to new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Heart* 2010; 96: 683-8.
124. Galvão Braga C, Ramos V, Vieira C, Martins J, Ribeiro S, Gaspar A, et al. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: Predictors and prognosis. *Rev Port Cardiol.* 2014;33:281-7.
125. Kober L, Swedberg K, McMurray JJ, Pfeffer MA, Velazquez EJ, Diaz R, et al. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: a major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:591–598.
126. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793-867.
127. Consuegra-Sanchez L, Melgarejo-Moreno A, Galcera-Tomas J, Alonso-Fernandez N, Diaz-Pastor A, Escudero-Garcia G, et al. Short- and Long-term Prognosis of Previous and New-onset Atrial Fibrillation in ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(1):31–8.
128. Asanin M, Vasiljevic Z, Matic M, Mrdovic I, Perunicic J, Matic D, et al. The Long-Term Risk of Stroke in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated with New-Onset Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol* 2009;32(8)467–70.

129. Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, Daubail B, Richard C, Béjot Y, et al. Frequency and Predictors of Stroke After Acute Myocardial Infarction Specific Aspects of In-Hospital and Postdischarge Events. *Stroke*. 2014;45:3514-20.
130. Chamberlain A, Gersh B, Mills R, Klaskala W, Alonso A, Weston S, et al. Antithrombotic Strategies and Outcomes in Acute Coronary Syndrome With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1042-48.
131. Kiliszek M, Szpakowicz A, Franaszczyk M, Pepinski W, Waszkiewicz E, Skawronska M, et al. The 9p21 polymorphism is linked with atrial fibrillation during acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2015 Nov 28. [Epub ahead of print].
132. Szadkowska I, Wlazeł RN, Migala M, Szadkowski K, Zielińska M, Paradowski M, et al. The association between galectin-3 and clinical parameters in patients with first acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty. *Cardiol J*. 2013;20(6):577-82.

## **BIOGRAFIJA**

Ime: Mihailo Vukmirović

Rodjen: 05.04.1976, Cetinje

Državljanstvo: Crnogorsko

Osnovnu i srednju školu završio na Cetinju, dobitnik je nagrade “Luča”

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini završio 06.07.2000. godine sa prosječnom ocjenom 8,78.

Specijalizaciju iz Interne medicine završio na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 20.04.2006. godine sa odličnim uspjehom.

Užu specijalizaciju iz Kardiologije završio na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 26.11.2010. godine.

Poslijediplomske studije odnosno magistarsku tezu iz Kardiologije odbranio je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Kragujevcu 03.02.2006 godine.

Doktorske studije upisao je 2006. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Podgorici.

Od 1.Avguta 2000 do Juna 2002. godine radio u Domu Zdravlja na Cetinju

Od Juna 2002. godine radi kao kardiolog u Pejsmejker Centru Kliničkog Centra Crne Gore u Podgorici

Asistent je u nastavi na predmetu Interna medicina na Medicinskom fakultetu u Podgorici od 2006. godine

Direktor je Odjeljenja za Pejsmejkere i invazivnu elektrofiziologiju srca Kliničkog Centra Crne Gore od Jula 2015. godine

Oblast interesovanja: poremećaji srčanog ritma

Član je Udruženja kardiologa Crne Gore

Član je Udruženja kardiologa Srbije

Član je Evropskog udruženja kardiologa (ESC)

Član je Evropskog aritmološkog udruženja (EHRA)

Predsjednik je Udruženja za sportsku kardiologiju Crne Gore  
Sekretar je Žurnala Ljekarske komore Crne Gore

Zamjenik Predsjednika Udruženja Centara za Hipertenziju, Prevenciju Infarkta i Šloga (HISPA) Crne Gore

Aktivno govori engleski i češki jezik

Oženjen, ima sinove Branislava i Vasilija

Edukacije:

- Usavršavanje iz invazivne elektrofiziologije srca sa kateter ablacijama aritmija, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje u Beogradu, Novembar 2007 - Januar 2009, Jul – Novembar 2009,
- Usavršavanje za implantaciju i kontrolu pejsmejкера, Pejsmejker Centar Kliničkog Centra Srbije, Januar - Jul 2009,
- “ICD essential” trening u Medtronikovoј Akademiji u Tolochenaz, Švajcarska, Oktobar 2010,
- CRT usavršavanje u Landeskliniken u Salzburgu, Novembar 2012,
- Usavršavanje iz invazivne elektrofiziologije srca sa kateter ablacijama aritmija u Odessa Regional Hospital, Ukrajina, Februar 2012,
- “Overcoming Challenges in ICD Follow up” usavršavanje za kontrolu pacijenata sa kardioverter defibrilatorima u Medtronikovoј Akademiji, Tolochenaz, Švajcarska, Oktobar 2012,



- Usavršavanje iz invazivne elektrofiziologije srca sa kateter ablacijama aritmija u Institutu za Kliničku i Eksperimentalnu Medicinu (IKEM) u Pragu, November-Decembar 2012,
- Usavršavanje za implantaciju srčane resinhronizacione terapije u Semmelweis University, Heart Center u Budimpešti, Januar-Februar 2013
- “CRT Follow-Up Clinic” usavršavanje za kontrolu pacijenata sa srčanom resinhronizacionom terapijom u Medtronikovej Akademiji, Tolochenaz, Švajcarska, Mart 2013,
- Usavršavanje za transseptalni pristup u liječenju srčanih aritmija katerer ablacijom, Medtronikov Centar Zagreb Maj 2013,
- Usavršavanje iz invazivne elektrofiziologije srca sa kateter ablacijama aritmija u Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola Italija, Maj 2013,
- Usavršavanje iz invazivne elektrofiziologije srca sa kateter ablacijama aritmija odnosno usavršavanje za implantaciju srčane resinhronizacione terapije u Insitutu za Kliničku i Eksperimentalnu Medicinu IKEM, Prag, Avgust-Oktobar 2013,
- Usavršavanje liječenja kompleksnih aritmija radiofrekventnom ablacijom kao stipendista Evropskog udruženja aritmologa u Institutu za Kliničku i Eksperimetalnu Medicinu u Pragu od Marta 2015,
- Monaco USA Arrhythmia usavršavanje u Princesse Grace Centre Hospitalier, Mart 2016,
- International Workshop on Supraventricular Arrhythmias Interactive Workshop at Erasmus Medical Center, Rotterdam, April 2017.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a \_\_\_\_\_

Broj indeksa / upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ NOVONASTALE ATRIJALNE FIBRILACIJE KOD  
BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija ni u cjelini nije u djelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih ustanova visokog obrazovanja,
- da su rezultati korektno navedeni, i
- da nijesam povrijedio / la autorska i druga prava intelektualne svojine koja pripadaju trećim licima

Potpis doktoranda

U \_\_\_\_\_

Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_

Broj indeksa / upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada \_\_\_\_\_

Mentor \_\_\_\_\_

Potpisani / a \_\_\_\_\_

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predao/a za objavljivanje u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore.

Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje mojih ličnih podataka u vezi sa dobijanjem akademskog naziva doktora nauka, odnosno zvanja doktora umjetnosti kao što su ime i prezime, godina i mjesta rođenja, naziv disertacije i datum odbrane rada

Potpis doktoranda

U \_\_\_\_\_

## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore pohrani moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### **PROGNOSTIČKI ZNAČAJ NOVONASTALE ATRIJALNE FIBRILACIJE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM**

koja je moje autorsko djelo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative commons) za koju sam se odlučio/la

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jedno od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista)

Potpis doktoranda

U \_\_\_\_\_

Izjava o autorstvu

Potpisani-a MIHAÏLO VUKMIROVIĆ

Broj indeksa / upisa 31/07

Izjavljujem

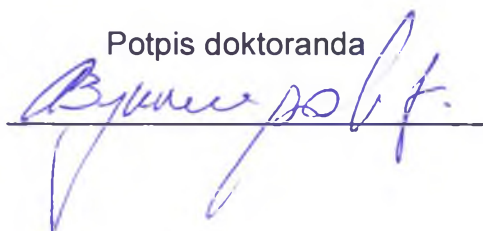
da je doktorska disertacija pod naslovom

**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ NOVONASTALE ATRIJALNE FIBRILACIJE KOD  
BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija ni u cjelini nije u djelovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih ustanova visokog obrazovanja,
- da su rezultati korektno navedeni, i
- da nijesam povrijedio / la autorska i druga prava intelektualne svojine koja pripadaju trećim licima

U Podgorici, 07.07.2017.

Potpis doktoranda



Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora MIHAILO VUKMIROVIC'  
Broj indeksa / upisa 31107  
Studijski program MEDICINA  
Naslov rada PROGNOSTICKI ZNAČAJ NOVONASTALE ATRIJALNE  
FIBRILACIJE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM  
Mentor PROF. DR. ANETA BOŠKOVIC'

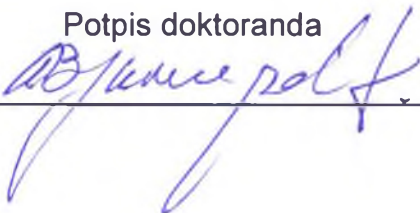
Potpisani / a MIHAILO VUKMIROVIC'

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predao/a za objavljivanje u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore.

Istovremeno izjavljujem da dozvoljavam objavljivanje mojih ličnih podataka u vezi sa dobijanjem akademskog naziva doktora nauka, odnosno zvanja doktora umjetnosti kao što su ime i prezime, godina i mjesta rođenja, naziv disertacije i datum odbrane rada

U Podgorici, 07.07.2017.

Potpis doktoranda



## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku da u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore pohrani moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### **PROGNOСТИČKI ZNAČAJ NOVONASTALE ATRIJALNE FIBRILACIJE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM**

koja je moje autorsko djelo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni arhiv Univerziteta Crne Gore mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative commons) za koju sam se odlučio/la

- ①. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jedno od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista)

U Podgorici, 07.07.2017.

Potpis doktoranda

