

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ ПРЕТКОМОРНА ФИБРИЛАЦИЈА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при преткоморна фибрилација.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при преткоморна фибрилација е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при преткоморна фибрилација по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2530/1

27 февруари 2015 година

Скопје

МИНИСТЕР

Никола Тодоров

ПРЕТКОМОРНА ФИБРИЛАЦИЈА

ЕБМ Упатство
01.06.2012

- Вовед
- Детекција, “природен” тек и акутен третман
- Третман
- Специфична популација
- Референци
- Графикони 1-12

ВОВЕД

Преткоморната фибрилација (ПФ) е најчеста опстојувачка срцева аритмија, која се јавува кај 1-2% од општата популација. Преку 6 милиони Европјани страдаат од оваа аритмија и нејзината преваленција се проценува најмалку да се дуплира во следните 50 години како што старее популацијата. Поминати се 4 години откако е публикувана последната верзија на водичот за ПФ и сега е потребна нова верзија.

Преткоморната фибрилација (ПФ) го зголемува 5-пати ризикот од мозочен удар и еден од петте мозочни удари се должи токму на оваа аритмија. Ишемичниот мозочен удар поврзан со ПФ е често фатален и оние пациенти кои преживуваат се оставени многу повеќе онеспособени и со многу поголема веројатност за повторен мозочен удар од пациентите со други причини за мозочен удар. Како резултат на ова, ризикот од смрт од мозочен удар поврзан со ПФ е дуplo зголемен, а трошоците за неа се зголемени за 1.5 пати. Постојат многу повеќе истражувања за превенција од мозочен удар, што имаше влијание и врз овој водич.

Кај повеќето пациенти изгледа постои незапирлива прогресија на ПФ кон перзистентни или перманентни форми, поврзани со натамошен развој на болеста кој би можел да придонесе кон аритмија. Некој напредок е постигнат во разбирањето на динамичниот развој на ПФ од преклинички стадиум како “аритмија на чекање” до нејзината крајна експресија како иреверзибила и како аритмија во краен стадиум, поврзана со сериозни несакани кардиоваскуларни збиднувања. Многу неодамнешни терапевтски обиди со “узводни терапии” (‘upstream therapies’) се искористени за да се забави или сопре прогресијата на ПФ која се должи на основната кардиоваскуларна болест и на ПФ сама по себе. Постигнат е ограничен успех и тоа е признено во овој водич.

Клиничките фрустрации се пополнети со бројни клинички студии кои покажале дека стратешките цели на оддржување на синусниот ритам немале манифестна вредност во споредба со приодот во кој ПФ се остава неконтролирана за разлика од рестрикцијата на коморната фреквенција. Никаква предност не е востановена од стриктната контрола на срцевата фреквенција. Овие отрезнувачки наоди се јасно во расчекор со изразените компликации кои се поврзани со ПФ, а демонстрирани во истражувањата и епидемиолошките студии. Како и да е, новите антиаритмички приоди би можеле да понудат вредност и ги стимулираа дополнувањата на овие водичи.

Проблемот на рано препознавање на ПФ е значително влошено од често “асимптоматската” природа на нарушувањето на ритамот. Кај околу една третина на пациенти со оваа аритмија, пациентот не е свесен за таканаречената “асимптоматска ПФ”. Многу пораната детекција на аритмијата би можела да обезбеди времено внесување на терапии за заштита на пациентот, не само од последиците од аритмијата, туку, исто така и од прогресијата на ПФ од состојба лесна за лекување до крајно отпорен проблем. Следење и скрининг, за што се залага овој водич, би можело да помогне ова да се изведе.

Нефармаколошките интервенции за контрола на појава на ПФ или за ограничување на нејзината експресија со нетрпение и значително се развија во последната декада. Аблационите техники, вообичаено изведени перкутано со користење на катетер, се покажаа успешни во третманот на ПФ, особено за редукција на симптоматското оптоварување поврзано со аритмијата до тој степен што “излекување” би можело да се достигне кај некои пациенти. Новиот водич ги признава овие напредоци. Кога ќе се применат заедно со достигнувањата на полето на лековите како што се новите антитромботични лекови и новите побезбедни антиаритмични лекови, овие терапевтски опции треба да помогнат да се подобри прогнозата на пациентите со ПФ.

Развојните и различните можности и ограничувања на здравствената нега во Европа создаваат потешкотии во оформувањето на водич кој ќе биде важечки низ цела Европа. Постојат различности во достапноста на терапиите, обезбедувањето на негата, карактеристиките на пациентите во Европа и во другите делови на светот. Поради тоа, овој Европски водич, иако главно поткрепен врз глобално добиени податоци, најверојатно бара одредени модификации кога се применува во различни здравствени системи.

Во 2010 година, кога упатствата за водење на ПФ за прв пат се објавени од Европското здружение по кардиологија (ESC Guidelines), уште веднаш било јасно дека опреснување ќе биде потребно во 2012 година поради, на пример, предвиденото одобрување од европските регулаторни тела на неколку нови лекови како што се vernakalant и dabigatran. Дополнително, извештаите од големите клинички студии на новите орални антикоагулантни лекови, како што се студиите AVERROES (Apixaban VErSUS acetylsalicylic acid (ASA) to Reduce the Rate Of Embolic Stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in atrial fibrillation), беа очекувани отворајќи пат на потенцијално уште повеќе регулаторни одобрувања. Она што не беше очекувано беше прераниот прекин на студијата PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study) со dronedarone како и извештаите за хепатотоксичност поврзани со овој лек.

American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA), и Heart Rhythm Society (HRS) заеднички објавиле две големи опреснувања, едното кое се однесувало на dronedarone и левопреткоморната аблација, и другото кое се фокусираше на dabigatran. Рано во 2012 година, American College of Chest Physicians (ACCP) ја објавило неговата 9-та верзија на Антитромботична терапија за ПФ, а авторите на водичот на Канадското кардиоваскуларно здружение ја објавиле фокусираната обновена верзија на нивниот водич за преткоморна фибрилација. Исто така, United Kingdom's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) и ACCF, AHA, и HRS имаат намера комплетно повторно да ги напишат нивните упатства за преткоморна фибрилација во блиска иднина.

Испитувањата на клиничкиот исход при ПФ продолжува со брзо темпо. Исто така, значително повеќе клиничко искуство е собрано на полето на антикоагулацијата, затворање на преткоморниот апендикс, користењето на антиаритмичните лекови за кардиоверзија и контрола на ритам, и левопреткоморна аблација. Овие пет полиња го формираат главниот дел кој подлегал на ревизија во препораките од 2012.

Епидемиологија

Преткоморната фибрилација (ПФ) зафаќа 1-2% од популацијата и овие карактеристики најверојатно ќе се зголемат во следните 50 години. Кај пациенти со акутен мозочен удар, систематично следење електрокардиографско следење (мониторирање) би ја идентификувало ПФ кај 1 од 20 субјекти, далеку поголем број отколку би се детектирале со стандарден 12-канален електрокардиограм (ЕКГ). ПФ може долго да остане недијагностицирана (асимптоматска ПФ) и кај многу пациенти со ПФ никогаш нема да биде присутна во болница. Оттука, “вистинската” преваленција на ПФ е веројатно поблиску до 2% од популацијата.

Преваленцијата на ПФ се зголемува со возраста, од < 0.5% на 40-50 години, 5-15% на 80 години. ПФ се сретнува почесто кај мажите отколку кај жените. Животниот ризик од развој на ПФ е ~25% кај оние кои ќе достигнат возраст од 40 години. Преваленцијата и инциденцијата на ПФ кај оние кои не се од белата раса е помалку испитувана. Инциденцијата на ПФ изгледа дека расне (13% во последните две декади).

Преткоморна фибрилација-поврзана за кардиоваскуларни збиднувања (“прогноза”)

Преткоморна фибрилација (ПФ) е поврзана со зголемена честота на смртен исход, мозочен удар и други тромбоемболични забиднувања, срцева слабост и хоспитализации, намален квалитет на живот, намален капацитет за физичко оптоварување и левокоморна (ЛК) дисфункција (Табела 1).

Честотата на **смрт** е дуплирана со ПФ независно од другите предиктори на смртност. Само антитромботичната терапија се покажало дека ја намалува смртта поврзана со ПФ.

Мозочниот удар во ПФ е вообичаено тежок и резултира во долготрајна онеспособеност или смрт. Речиси секој петти мозочен удар се должи на ПФ, натаму, недијагностицирана “асимптоматска ПФ” е веројатно да предизвикува некој тип на “криптоген” мозочен удар. Пароксизмална ПФ носи идентичен ризик од мозочен удар како и перманентната или перзистентна ПФ.

Хоспитализациите кои се должат на ПФ се смета дека опфаќаат една третина од сите приеми поради срцеви аритмии. Акутниот коронарен синдром (АКС), влошувањето на срцевата слабост (СС), тромбоемболичните компликации и третманот на акутната аритмија се главни причини.

Когнитивна дисфункција, вклучувајќи и васкуларна деменција, би можеле да бидат поврзани со ПФ. Мали опсервациони студии сугерираат дека асимптоматските емболички збиднувања би можеле да придонесат кон когнитивна дисфункција кај пациенти со ПФ во отсуство на видлив мозочен удар.

Квалитетот на живеење и капацитетот за физичко оптоварување се нарушени кај пациентите со ПФ. Пациентите со ПФ имаат значајно полош квалитет на живеење во споредба со здравите контроли, општата популација или пациентите со коронарна артериска болест кои се во синусен ритам.

Левокоморна (ЛК) функција е често нарушена од нерегуларна, брза коморна фреквенција, губиток на преткоморна контрактилна функција и зголемен крајно-дијастолен ЛК притисок на полнење. Обете, контролата на фреквенцијата и оддржувањето на синусниот ритам, можат да ја подобрат ЛК функција кај пациентите со ПФ.

Табела 1. Клинички збиднувања (прогноза) под влијание на преткоморна фибрилација (ПФ).

Прогностички параметар	Релативна промена кај пациенти со ПФ
1. Смрт	Смртта е дуплирана.
2. Мозочен удар (вклучува хеморагичен удар и мозочни крвавења)	Зголемен е ризикот од мозочен удар; ПФ е поврзана со многу потежок удар.
3. Хоспитализации	Хоспитализациите се чести кај пациентите со ПФ и може да придонесат на намален квалитет на живеење
4. Квалитет на живеење и капацитет за физичко оптоварување	Широки варијации, од без ефект до сериозно нарушување. ПФ може да предизвика изразен дистрес преку палпитации и други симптоми поврзани со ПФ
5. Левокоморна функција	Широки варијации, од без промени до тахикардиомиопатија со акутна срцева слабост

ПФ= преткоморна фибрилација.

Збиднувањата (прогноза) се наведени по хиерархиски ред модифицирани од сугестијата која е наменета во најновиот консензуален документ. Превенцијата од овие збиднувања е главна терапевтска цел на пациентите со ПФ.

Кардиоваскуларни и други состојби поврзани со преткоморна фибрилација

Преткоморната фибрилација (ПФ) е поврзана со различни кардиоваскуларни состојби. Истовремените здравствени состојби имаат дополнителен ефект на продолжувањето на ПФ со промоција на супстрат кој ја одржува ПФ. Состојбите кои се поврзани со ПФ повеќе се истовремено и маркери на глобалниот кардиоваскуларен ризик/ или срцево оштетување отколку само едноставни причински фактори.

Старењето го зголемува ризикот од развој на ПФ, веројатно поради со возраста поврзаниот губиток на изолација на преткоморниот миокард и со ова поврзаните нарушувања во спроведувањето.

Хипертензијата е ризик фактор за инцидентна (за прв пат дијагностицирана) ПФ и за со ПФ поврзаните компликации како што се мозочниот удар и системскиот тромбоемболизам.

Симптоматската срцева слабост [New York Heart Association (NYHA) класи II-IV) е најдена кај 30% од пациентите со ПФ и ПФ е најдена кај 30-40% на пациенти со срцева слабост, во зависност од основната причина и изразеноста на срцевата слабост. Срцевата слабост може да биде последица на ПФ (На пример: тахикардиомиопатија или декомпензација при акутен почеток на ПФ), но истовремено и причина за аритмијата како резултат на зголемениот преткоморен притисок и волуменско оптоварување, секундарна валвуларна дисфункција или хронична неврохуморална стимулација.

Сомнеж за **тахикардиомиопатија** треба да се постави кога ќе се најде ЛК дисфункција кај пациенти со брза коморна фреквенција, но без знаци за структурно срцево заболување. Се потврдува со нормализација или подобрување на ЛК функција по достигнување на добра контрола на срцевата фреквенција или реверзија во синусен ритам кај пациентите со ПФ.

Валвуларна срцева болест е најдена кај ~30% на пациенти со ПФ. ПФ предизвикана од левопреткоморна (ЛП) дистензија е рана манифестација на митрална стеноза и/или регургитација. ПФ се јавува во подоцнежните стадиуми на аортна валвуларна болест. Додека “ревматска ПФ” беше чест наод во минатото, сега е релативно редок во Европа.

Кардиомиопатии, вклучувајќи ја примарната електрична болест, носат зголемен ризик од ПФ, особено кај млади пациенти. Релативно ретки кардиомиопатии се најдени кај 10% на пациенти со ПФ. Мал дел од пациентите со “осамена” (“lone”) ПФ носат познати мутации за “електрични” кардиомиопатии.

Преткоморен септален дефект е поврзан со 10-15% пациенти во постарите истражувања. Оваа поврзаност има важно клинички значење за анти тромботичниот третман на пациенти со претходен мозочен удар или транзиторна исхемична атака (ТИА) и присутен преткоморен септален дефект.

Други вродени срцеви дефекти со ризик од ПФ вклучуваат пациенти со единечна комора (single ventricles) по Mustard операција за транспозиција на големите артерии или по Fontan операцијата.

Коронарна артериска болест е присутна кај $\geq 20\%$ од популацијата со ПФ. Дали некомплицираниот коронарна артериска болест (КАБ) сама за себе (преткоморна исхемија) predisponира појава на ПФ и каква е меѓусебната поврзаност на ПФ со коронарната перфузија не е познато.

Манифестната **тиреоидна дисфункција** може да бидат изолирана причина за ПФ и би можела да predisponира појава на компликации поврзани со ПФ. Во поновите истражувања, најдено е дека хипертиреоидизмот или хипотиреоидизмот се релативно невообичаени кај популација со ПФ, но субклиничката тироидна дисфункција би можела да придонесе кон ПФ.

Дебелината е најдена кај 25% од пациентите со ПФ и средниот индекс на телесна маса во голем Германски ПФ регистер бил 27.5 kg/m^2 (еквивалентно на умерена дебелина).

Дијабетес мелитус кој бара медицински третман е најден кај 20% од пациенти со ПФ и може да придонесе кон оштетување на преткомората.

Хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ) е најдена кај 10-15% од пациентите со ПФ и веројатно претставува повеќе маркер на кардиоваскуларен ризик воопшто отколку специфичен предиспонирачки фактор за ПФ.

Прекин на дишење за време на спиење (sleep apnoea), особено поврзана со хипертензија, дијабетес мелитус и структурни срцеви заболувања, би можеле да бидат патофизиолошки фактор за ПФ, поради зголемениот преткоморен притисок и големина или автономните промени кои се предизвикани од прекилот на дишење за време на спиење.

Хронична бубрежна болест е присутна кај 10-15% на пациенти со ПФ. Бубрежната слабост би можела да го зголеми ризикот од кардиоваскуларните компликации поврзани со ПФ, иако контролирани податоци се ретки.

Механизми на преткоморна фибрилација

Преткоморни фактори

Патофизиолошки промени кои претходат на преткоморна фибрилација

Кое било структурно срцево заболување би можело да предизвика бавен, но прогресивен процес на структурно ремоделирање во обете комори и преткомори. Во преткоморите, пролиферацијата и диференцијацијата на фибробластите во миофибробласти и зголемено таложење на сврзно ткиво и фиброза се белези на овој процес. Структурното ремоделирање доведува до електрична дисоцијација меѓу мускулните снопови и локалните хетерогености на спроведувањето олеснувајќи го започнувањето и одржувањето на ПФ. Овој електроанатомски супстрат дозволува повеќе мали кружни (re-entry) кола кои ја стабилизираат аритмијата. Структурните абнормалности кои се пријавени со ПФ се сумирани на Табела 2.

Табела 2. Структурни абнормалности поврзани со преткоморна фибрилација.

Нарушувања на вонклеточниот матрикс
Интерстициелна и заменувачка фиброза
Воспалителни промени
Депозит на амилоид
Нарушување на миоцити
Апоптоза
Некроза
Хипертрофија
Диференцијација
Прераспределба на снопови во празнини
Клеточна акумулација на супстрат (хемокроматоza, гликоген)
Микроваскуларни промени
Ендокардно ремоделирање (ендомиокардна фиброза)

Патофизиолошки промени како последица на преткоморна фибрилација

По почетокот на ПФ, промените на преткоморните електрофизиолошки карактеристики, механичката функција и преткоморната ултраструктура се јавуваат со различен временски тек и со различни патофизиолошки последици. Кај луѓето документирани се скратувања на преткоморниот ефективен период на закрепнување (рефрактерен период) во првите денови од почетокот на ПФ. Во првите денови од почетокот на ПФ, електричниот процес на ремоделирање придонесува до зголемување на стабилноста на ПФ. Главниот клеточен

механизам кој лежи во основата на скратувањето на периодот на закрепнување (рефрактерниот период) е намалување на L-тип Ca^{2+} излезната струја и зголемување на исправувачките влезни K^{+} струи. Обновување на нормалниот период на закрепнување (рефрактерен период) се јавува во рамки на неколку дена од востановувањето на синусниот ритам.

Нарушување на преткоморната контрактила функција исто така се јавува во рамки на неколку дена од ПФ. Главниот клеточен механизам кој лежи во основата на преткоморната контрактилна дисфункција е намалување на Ca^{2+} влезната струја, нарушено ослободување на Ca^{2+} од внатреклеточните депозити на Ca^{2+} и нарушување на енергетските вредности на миофибрилите.

Кај пациентите со “осамена” (“lone”) ПФ, документираните се фиброза и воспалителни промени.

Електрофизиолошки фактори

Започнувањето и овековечувањето на тахиаритмијата бара да се исполнети обата услови за постоење на предизвикувачи за нејзино започнување и супстрат за нејзино одржување. Овие механизми се взаемно ексклузивни и најверојатно во различно време постојат истовремено.

Фокални механизми

Фокалните механизми кои потенцијално придонесуваат за започнување и одржување на ПФ многу го привлекоа вниманието. Клеточните механизми на фокалната активност би можеле да бидат инволвирани истовремено во активноста на започнување и кружење (re-entry). Поради пократките периоди на закрепнување (рефрактерен период) како и ненадејните промени во ориентацијата на влакната, белодробните вени имаат посилен потенцијал да ги започнат и одржуваат преткоморните тахиаритмии.

Аблацијата на местата со висока доминантна фреквенција, главно локализираните на или во близина на врската меѓу белодробните вени и левата преткомора, доведуваат до прогресивно продолжување на должината на ПФ циклус и конверзија во синусен ритам кај пациентите со пароксизмална ПФ, додека при перзистентна ПФ, местата со висока доминантна фреквенција се раширени низ целата преткомора, такашто аблацијата или конверзијата во синусен ритам е многу потешка.

Хипотеза на повеќе бранчиња

Според хипотезата на повеќе бранчиња, ПФ се одржува со континуирано спроведување на повеќе независни бранчиња кои се пропагираат низ преткоморната мускулатура на навидум хаотичен начин. Фибрилаторните бранови се под континуирана напред-назад интеракција која резултира во кршење на брановите и создавање на нови, додека блокирањето, судрувањето и нивното спојување има тенденција кон намалување на нивниот број. Сè додека бројот на брановите не падне под критично ниво, повеќето бранчиња ќе ја одржуваат аритмијата. Додека кај повеќето пациенти со пароксизмална ПФ локализираните извори на аритмија може да се идентификуваат, ваквите обидите се често неуспешни кај пациентите со перзистентна или перманентна ПФ.

Генетска предиспозиција

Преткоморната фибрилација има семејна компонентна, особено онаа која се јавува порано. Во последниве години, идентификувани се бројни вродени срцеви синдроми кои се поврзани со ПФ. Обата краткиот и продолжениот QT синдром и Brugada синдромот се поврзани со преткоморни аритмии, вклучително често со ПФ. ПФ исто така често се јавува и кај различни вродени состојби, вклучително хипертрофична кадриомиопатија, семејна форма на коморна преекситација и абнормална ЛК хипертрофија поврзана со мутација на PRKAG генот. Други семејни форми на ПФ се поврзани со мутации во генот кој е кодиран за преткоморниот натриуретичен пептид, мутацијата на генот SCN5A за срцевите натриумски канали која води до губиток на нивната функција, или до зголемување на функцијата на калиумските канали.

Натаму, повеќе генетски локуси блиски до PITX2 и ZFNХ3 гени се поврзани со ПФ и кардиоемболичен мозочен удар во популациони студии. Патофизиолошката улога на другите генетски дефекти во започнувањето и одржувањето на ПФ моментално е непозната.

Клинички корелации

Преткоморно-коморно спроведување

Кај пациенти со ПФ и нормален спроводен систем (во отсуство на дополнителни патишта или His-Purkinje-ова дисфункција), преткоморно-коморниот јазол функционира како филтер за фреквенција, превенирајќи појава на високи коморни фреквенции. Главниот механизам кој го ограничува преткоморно-коморното спроведување е интринзичното закрепнување (рефрактерност) на преткоморно-коморниот јазол и откажаното спроведување. Електричните импулси кои го доаѓаат до преткоморно-коморниот јазол би можеле да не се спроведат кон коморите, но би можеле да го нарушат закрепнувањето (рефрактерноста) на преткоморно-коморниот јазол, забавувајќи ги или блокирајќи ги импулсите кои доаѓаат од преткоморите.

Флукуациите во симпатичкиот и парасимпатичкиот тонус доведуваат до варијабилност на коморната фреквенција за време на дневно-ноќниот период или за време на физичко оптоварување. Големата варијабилност на коморната фреквенција често претставува терапевтски предизвик. Дигиталис, кој ја забавува коморната фреквенција со зголемување на парасимпатичкиот тонус, е ефикасен за контрола на коморната фреквенција во мирување, но при помала изразеност за време на оптоварување, бета-блокаторите и не-дихидропиридинските калциум канал антагонисти ја намалуваат коморната фреквенција истовремено во мирување и за време на физичко оптоварување.

Кај пациенти со преексцитациони синдроми, брзата и потенцијално животозагрозувачка коморна фреквенција би можела да се појави. Кај пациенти со ПФ и преексцитациони синдроми, давањето на медикаменти кои го забавуваат преткоморно-коморното спроведување низ јазолот без да го продолжат периодот на закрепнување (рефрактерен период) на преткоморите и/или на дополнителните патишта, може да доведе до забрзување на спроведувањето низ дополнителниот пат.

Хемодинамски промени

Факторите кои влијаат врз хемодинамската функција кај пациентите со ПФ ги вклучуваат губитокот на координираната преткоморна контракција, високите коморни фреквенции, нерегуларноста на коморниот одговор и намалувањето на крвниот проток низ миокардот како и долготрајни нарушувања како што се преткоморни и коморни кардиомиопatii.

Акутниот губиток на координираната преткоморна механичка функција по почетокот на ПФ го намалува минутниот волумен на срцето за 5-15%. Овој ефект е повеќе изразен кај пациенти со намалена коморна комплијанса кај кои преткоморната контракција значајно придонесува на коморното полнење. Високите коморни фреквенции го ограничуваат коморното полнење како резултат на скратувањето на дијастолата. Фреквентно-зависното забавување на коморното и меѓукоморно спроведување би можело да доведе до нарушување на синхронизацијата на левата комора и натамошно намалување на минутниот волумен.

Дополнително, нерегуларноста на коморната фреквенција може да го намали минутниот волумен на срцето. Поради односот на силите и интервалите, флукуацијата на RR интервалите предизвикува голема варијабилност во силината на последователните срцеви импулси, често предизвикувајќи пулсен дефицит.

Перзистентната елевација на коморната фреквенција над 120-130 Импулси/минута би можела да доведе до коморна тахикардиомиопатија. Намалувањето на срцевата фреквенција би можело да востанови нормална коморна функција и да превенира натамошна дилатација и оштетување на преткоморите.

Тромбоемболизам

Ризикот од мозочен удар и системски емболизам кај пациенти со ПФ е поврзан со голем број на основни патофизиолошки механизми. “Абнормалности на протокот” при ПФ се докажуваат со застој во левата преткомора, со намалена брзина на проток во левопреткоморен апендикс (ЛПА) и се визуелизира како спонтан ехо контраст наизведуваче на трансезофагеална ехокардиографија (ТЕЕ). “Ендокардни абнормалности” вклучуваат прогресивна дилатација на преткоморите, ендокардно откривање и едеметазона/фиброеластична инфилтрација на вонклеточниот матрикс. ЛПА е главен извор на емболизам (>90%) кај невалвуларна ПФ. “Абнормалности на крвните конституенти” се добро опишани кај ПФ и вклучуваат активација на фактори на хемостазата и тромбоцитна активација, како и воспалителни абнормалности и абнормалности на факторите на растење.

ДЕТЕКЦИЈА, “ПРИРОДЕН” ТЕК И АКУТЕН ТРЕТМАН

Дефиниција

Преткоморна фибрилација (ПФ) се дефинира како срцева аритмија со следниве карактеристики:

- (1) Површинскиот електрокардиограм (ЕКГ) покажува “апсолутно” нерегуларни RR интервали (ПФ понакогаш е позната како апсолутна аритмија), на пример, RR интервалите не го следат репетитивниот облик.
- (2) Не постојат Р бранови на површинското ЕКГ. Некоја очигледна регуларна преткоморна електрична активност би можела да се види во некои ЕКГ одводи, најчесто во одводот V1.
- (3) Должината на преткоморниот циклус (кога е видлив), на пример интервал меѓу две преткоморни активации, е вообичаено варијабилна и $< 200 \text{ ms}$ (> 300 удари/минута).

Диференцијална дијагноза

Неколку преткоморни аритмии, особено преткоморни тахикардии и преткоморен флатер, но исто така ретки форми на чести преткоморни ектопични удари или дури двојна антеградно преткоморно-коморно јазолно спроведување, би можеле да бидат присутни со брз нерегуларен RR интервал со што имитираат ПФ. Повеќето преткоморни тахикардии и флатерот покажуваат подолго траење на должината на преткоморниот циклус $\geq 200 \text{ ms}$. Пациентите со антиаритмични лекови би можеле да имаат побавно траење на должината на преткоморниот циклус за време на ПФ.

Вообичаено е потребно да се направи ЕКГ за време на аритмијата за да се диференцира вообичаена дијагноза на ПФ од другите ретки преткоморни ритмови со нерегуларен RR интервал, или од вообичаената појава на коморни екстрасистолите. Која било епизода на сомнителна ПФ треба да биде снимена на 12-канално ЕКГ со доволно траење и квалитет за да се евалуира преткоморната активност. Повремено, кога коморната фреквенција е брза, блокада на преткоморно-коморниот јазол за време на Valsalva маневарот, масажа на каротидниот синус или интравенско давање на adenosine може да помогне да се демаскира преткоморната активност.

Детекција

Нерегуларен пулс треба да доведе до сомнеж за постоење на ПФ, но неопходно е снимање на ЕКГ за да ПФ се дијагностицира.

Дијагноза на ПФ пред првата компликација да се појави е признаен приоритет во превенцијата од мозочен удар. Неодамнешните податоци собрани од пациенти со

имплантирани уредни и со Холтер електрокардиограм (ЕКГ) во епидемиолошките студии, повторно ја засили претпоставката дека дури и куси епизоди на “асимптоматска” ПФ носат зголемен ризик од мозочен удар. Поради тоа ние препорачуваме дека кај пациенти на возраста 65 години и повеќе, опортunistичка тријажа (детекција) за ПФ со палпација на пулс, по што следи снимање на ЕКГ за верификација на дијагнозата треба да се земе предвид за рана детекција на ПФ.

Препораки за тријажа (детекција) на ПФ.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Опортunistичка тријажа за ПФ кај пациенти на возраст од ≥ 65 години со палпација на пулс, по што следи снимање на ЕКГ е препорачано за да се овозможи навремена детекција на ПФ.	I	B

ЕКГ= електрокардиограм; EHRA= European Heart Rhythm Association; ПФ=преткоморна фибрилација

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Клучна точка

- Кај пациенти на 65 години и постари, опортunistичка тријажа со палпација на пулс, по што следи снимање на ЕКГ кај оние кои имаат нерегуларен пулс е важно за детекција на ПФ пред првиот мозочен удар.

Која било аритмија која има ЕКГ карактеристики на ПФ и трае доволно долго за да може да биде снимена на 12-канално ЕКГ, или најмалку 30s на стрип, треба да се смета за ПФ. Срцевата фреквенција при ПФ може да биде пресметана од стандардно 12-канално ЕКГ со мултиплицирање на бројот на RR интервали на 10s стрип (снимен со брзина од 25 mm/s) со шест. Ризикот од компликации кои се должат на ПФ не се разликува без оглед дали се работи за куси ПФ епизоди или за опстојувачки форми на аритмија. Затоа е важно да се детектира пароксизмална ПФ со цел да се превенираат компликации кои таа ги предизвикува (На пример: мозочен удар). Како и да е, куси “преткоморни епизоди на висока фреквенција”, на пример, детектирани со електростимулатор (pacemaker), дефибрилатори или други имплантирани уреди (помагала), не би можеле да бидат поврзани со тромбоемболични компликации сè додека нивното траење не надминува неколку часови.

Преткоморната фибрилација (ПФ) може иницијално да се манифестира како исхемичен мозочен удар или ТИА и умно е да се претпостави дека повеќето од пациентите доживеале асимптоматска, често само-прекинувачка епизода на аритмија пред ПФ најпрво да биде дијагностицирана. Фреквенцијата на повторната појава на ПФ е 10% во првата година по иницијалната дијагноза и ~ 5% годишно потоа. Придружните заболувања (коморбидитети) и возраста значајно ја забрзуваат, како прогресијата на ПФ, така и развојот на компликации.

“Природен” временски тек

Преткоморната фибрилација (ПФ) има прогресивен тек, од куси и ретки епизоди до подолги и почести атаки. Со тек на време (години), многу од пациентите ќе развијат опстојувачка форма на ПФ (Графикон 1). Само мал дел од пациентите кои немаат состојби кои ја фаворизираат појавата на ПФ ќе останат во пароксизмална ПФ во тек на неколку декади (2-3% од ПФ пациенти). Дистрибуцијата на повторната појава на пароксизмална ПФ не е случајна, туку групирана. “Оптоварувањето со ПФ” може значајно да варира во тек на месеци или дури и години кај индивидуален пациент. Асимптоматската ПФ е вообичаена дури и кај симптоматските пациенти, без оглед дали иницијалната презентација била перзистентна или пароксизмална. Ова има сериозно значење за прекин или продолжување на терапијата која има за цел превенција од компликации поврзани со ПФ.

Електрокардиографски техники за дијагноза и следење на преткоморната фибрилација

Интензитетот и траењето на следењето треба да се определи според клиничките потреби за востановување на дијагнозата и треба главно да се раководи од клиничкото влијание на детекцијата на ПФ. Поинтензивно снимање на ПФ е вообичаено повеќе потребно во клиничките студии отколку во клиничката практика.

Пациенти со сомнеж за постоење, но недијагностицирани за преткоморна фибрилација

Кај пациенти со сомнеж за ПФ, 12-канално ЕКГ е препорачано како прв чекор во востановување на дијагнозата. Клиничките симптоми како што се палпитации или диспнеа треба да го отпочнат ЕКГ следењето со цел да се демонстрира ПФ или да се споредат симптомите со основниот ритам. Постојат ограничени податоци за споредбата на вредностите на различни стратегии за следење. Поинтензивно и продолжено следење е оправдано кај пациенти кои се со симптоми [European Heart Rhythm Association IV (EHRA IV)], пациенти со повторувачки синкопи и пациенти со потенцијална индикација за антикоагулација (особено по криптоген мозочен удар). Кај селектирани пациенти, имплантацијата на безодводен уред за следење на ПФ би можела да се земе предвид за да се востанови дијагнозата.

Пациенти со знаена преткоморна фибрилација

Индикации за следење на ПФ кај пациенти со претходно дијагностицирана ПФ се разликуваат во споредба со недијагностицираните пациенти. Кога постои сомнеж за постоење на симптоми кои се поврзани со аритмијата или со терапијата, следење со користење на Holter снимање или екстерно забележување на збиднувања треба да се земе предвид. Кај пациенти со третман за контрола на ритамот или фреквенцијата и без натамошни симптоми кои се поврзани со аритмијата или со терапијата, 12-канално ЕКГ би требало да се снима во регуларни интервали. Кај пациенти кои се на антиаритмична терапија со лекови, честотата на правењето на 12-канално ЕКГ зависи од типот на антиаритмичниот третман со лекови, потенцијалните несакани ефекти, компликациите и ризикот од проаритмија.

Алатки за неkontинуирано ЕКГ следење

Достапни неkontинуирани ЕКГ методи вклучуваат закажани или поради симптоми направени стандардни ЕКГ-а, Холтер (24 часа до 7 дена) следење и транселефонско снимање, од пациентот или автоматски активирани уреди и интермитентни апарати за снимање (loop recorders). Ако ПФ е присутна во време на снимање, користење на стандарден 12-канален ЕКГ е доволно за да се потврди дијагнозата. При пароксизмална ПФ, продолжени неkontинуирани снимања ќе ја олеснат детекцијата на ПФ. Се проценува дека 7-дневно снимање на Holter ЕКГ или дневно и снимање кое се активира при појава на симптом би можело да ја документира аритмијата во ~ 70% на пациенти со ПФ и нивната негативна предиктивна вредност за отсуство на ПФ е меѓу 30% и 50%. Кај оние кои преживеале мозочен удар, постепена додавка на дневни краткотрајни ЕКГ снимања, едно 24 часовно Холтер ЕКГ и друго 7 дневно Холтер ЕКГ, секој ќе ја зголеми фреквенцијата на детекција на ПФ со сличен степен.

Алатки за континуирано ЕКГ следење

Имплантибилни уреди способни за снимање на преткоморен електрокардиограм како што се дво-коморни електростимулатори (pacemakers) и дефибрилатори, можат соодветно да ја детектираат ПФ, особено кога траењето на аритмијата од ≥ 5 минути се зема како гранична вредност (cut-off value). Подолготрајни преткоморни епизоди со висока фреквенција (На пример: > 5.5 часа) би можеле да бидат поврзани со тромбоемболични збиднувања. Имплантибилни интермитентни снимачи кои не користат одводи обезбедуваат континуирано следење на ПФ над период од 2 години со автоматска детекција на ПФ заснована на анализата на RR интервали. Прелиминарни клинички податоци индицираат добра сензитивност, но

помала специфичност за детекција на ПФ. Не постојат податоци за имплементација на вакви уреди во клиничката рутина за следење на ПФ.

Типови на преткоморната фибрилација

Клинички, умно е да се разграничат пет типови на ПФ засновани врз презентацијата и траењето на аритмијата: првпат дијагностицирана, пароксизмална, перзистентна, долготрајно перзистентна и перманентна ПФ (Графикон 2).

(1) Секој пациент кај кого за прв пат се појавила ПФ се смета за пациент кој има **прв пат дијагностицирана ПФ**, без оглед на траењето на аритмијата или присуството и изразеноста на со ПФ поврзаните симптоми.

(2) **Пароксизмална ПФ** е онаа која прекинува сама од себе, вообичаено во рамки од 48 часа. Иако ПФ пароксизмот би можел да трае и до 7 дена, временската рамка од 48 часа е клинички важна- после ова веројатноста за спонтанa конверзија е ниска и антикоагулантна терапија мора да се земе предвид.

(3) **Перзистентна ПФ** е присутна кога ПФ епизодата трае или подолго од 7 дена или има потреба да се прекине со кардиоверзија, или со лекови или со директна електрична кардиоверзија.

(4) **Долготрајна перзистентна ПФ** е онаа која трае ≥ 1 година кога е одлучено да се прифати стратегија за контрола на ритам.

(5) **Перманентна ПФ** се вели дека постои кога присуството на аритмија е прифатено од страна на пациентот (и од лекарот). Оттука, интервенции за контрола на ритмот, по дефиниција, не се преземаат кај пациенти со перманентна ПФ. Треба ли стратегијата за контрола на ритмот да се прифати, аритмијата се редизајнира како “Долготрајно перзистентна ПФ”.

Класификацијата е корисна за клинички третман на пациентите со ПФ (Графикон 2), особено кога се земаат предвид и симптомите поврзани со ПФ. Многу терапевтски одлуки бараат внимателно земање предвид на дополнителни индивидуални фактори и придружни заболувања.

Асимптоматска ПФ би можела да се манифестира како компликација поврзана со ПФ (исхемичен мозочен удар или тахикардиомиопатија) или би можела да биде дијагностицирана со ЕКГ. Асимптоматска ПФ би можела да биде присутна како која било временa форма на ПФ.

Иницијален третман

Темелна анамнеза треба да се добие од пациентот со сомнеж за постоење или со знаена ПФ (Табела 3). Акутниот третман на пациентите со ПФ треба да се концентрира на ослободување од симптоми и проценка на со ПФ поврзаниот ризик. Клиничката евалуација треба да вклучи определување на EHRA скор (Табела 4), проценка на ризик од мозочен удар, барање на состојби кои предиспонираат ПФ и компликации од аритмија. 12-канален ЕКГ треба да се проучи со цел барање на знаци за структурно заболување на срцето (На пример: акутен или стар миокарден инфаркт, ЛК хипертрофија, блок на гранка на His или коморна преекситација, знаци за кардиомиопатија, или исхемија).

Табела 3. Релевантни прашања кои треба да му се постават на пациентот со сомнеж за постоење или со знаена преткоморна фибрилација.

Дали срцевиот ритам за време на епизодата се чувствува како регуларен или нерегуларен?
Дали постои преципитирачки фактор како што е физичко оптоварување, емоција или внес на алкохол?
Дали симптомите за време на епизодите се умерени или изразени- изразеноста би можела да се изрази со користење на EHRA скор кој е сличен на CCS-SAF скорот?
Дали епизодите се чести или ретки и дали траат долго или кратко?
Имали анамнеза за придружно заболување како што се хипертензија, коронарна артериска болест, срцева слабост, периферна васкуларна болест, цереброваскуларна болест, мозочен удар, дијабетес или хронична белодробна болест?
Дали постои навика за злоупотреба на алкохол?
Дали постои семејна историја за ПФ?

EHRA = European Heart Rhythm Association; ПФ=преткоморна фибрилација; CCS-SAF = Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation.

Табела 4. EHRA скор за симптоми поврзани со преткоморна фибрилација.

Класификација на симптоми поврзани со ПФ (EHRA скор)	
EHRA класа	Објаснување
EHRA I	“Без симптоми”
EHRA II	“Лесни симптоми”; без нарушување на нормални дневни активности
EHRA III	“Изразени симптоми”; нарушување на нормални дневни активности
EHRA IV	“Онеспособувачки симптоми”; прекин на нормални дневни активности

EHRA = European Heart Rhythm Association.

Дијагностичка евалуација

Неодамна сугерираниот симптоматски скор (EHRA скор, Табела 4) обезбедува едноставна клиничка алатка за проценка на симптоми за време на ПФ. Многу слична скала е потврдена од страна на Канадското Кардиоваскуларно здружение (Canadian Cardiovascular Society). EHRA скорот ги зема предвид само симптомите кои се должат на ПФ и се губат или намалуваат со воспоставување на синусен ритам или со ефикасна контрола на фреквенцијата.

Иницијалната дијагностика зависи од иницијалната презентација. **Времето на појава на аритмичната епизода** треба да биде дефинирано од типот на ПФ (Графикон 2). Повеќето пациенти со ПФ и траење од < 48 часа може да се конвертираат со ниско молекуларен хепарин (НМХ) без ризик за мозочен удар. Ако траењето на ПФ е > 48 часа или ако постои сомнеж за нејзиното траење, **трансеозофагеална ехокардиографија (ТЕЕ)** би можела да биде користена за отфрлање на постоење на тромб пред кардиовезија, иако тоа може да биде тешко кај пациенти со акутен дистрес, односно не би можела да биде достапна во ургентни услови. Трансторакална ехокардиографија може да обезбеди корисни информации за да го води изготвувањето на клиничката одлука, но не може да исклучи постоење на тромб во левиот преткоморен апендикс.

Пациенти со ПФ и **знаци за акутна срцева слабост** бараат ургентна контрола на срцевата фреквенција и често кардиовезија. Ургентна ехокардиографија треба да се изведе кај хемодинамски компромитирани пациенти за да се процени ЛК и валвуларна функција и деснокоморен притисок.

Пациенти со **мозочен удар или ТИА** бараат итна дијагноза на мозочен удар, вообичаено преку ургентна компјутеризирана томографија (КТ) и соодветна церебрална реваскуларизација.

Пациентите треба да се проценат за ризик од мозочен удар. Повеќето пациенти со актуна ПФ ќе бараат антикоагулантна терапија сè додека се со низок ризик од тромбоемболични компликации (нема ризик фактори за мозочен удар) и не е потребна кардиоверзија (На пример: ПФ завршува во рамки од 24-48 часа).

По иницијалниот третман на симптомите и компликациите, **основните причини за ПФ** треба да се бараат. Ехокардиограм е корисен за детекција на коморни, валвуларни и преткоморни заболувања како и ретки конгенитални срцеви заболувања. Тиреоидни функционални тестови (вообичаено мерење на серумски тиреоиден-стимулирачки хормон), комплетна крвна слика, мерење на серумски креатинин и анализа на протеинурија, мерење на крвниот притисок и тестот за дијабетес мелитус (вообичаено мерење на шеќер на гладно) се корисни. Серумски тест за црнодробна функција може да се земе предвид кај селектирани пациенти. Стрес тест е умно да се направи кај пациенти со знаци и ризик фактори за коронарна артериска болест. Пациенти со перзистентни знаци за ЛК дисфункција и/или знаци за миокардна исхемија се кандидати за коронарна ангиографија.

Клиничко следење

Специјалистот кој се грижи за пациенти со ПФ треба не само да ги направи основните проценки и да воведо соодветен третман, туку исто така да го структурира планот за следење.

Значајни размислувања за време на следењето на пациентите со ПФ се наведени подолу:

- Дали ризик профилот е променет (На пример: нов дијабетес или хипертензија) особено што се однесува до индикациите за антикоагулантна терапија?
- Дали антикоагулантната терапија е сега неопходна-дали се развиле нови ризик фактори, или дали поминала потребата за антикоагулантна терапија, на пример: по кардиоверзија кај пациент со низок тромбоемболичен ризик?
- Дали симптомите на пациентот се подобриле по терапијата; ако не, треба ли да се размисли за друга терапија?
- Има ли знаци за проаритмија или ризик од проаритмија; ако има, треба ли дозата на антиаритмикот да се намали или да се воведо друга терапија?
- Дали пароксизмалната ПФ прогредирала во перзистентна/перманентна форма и покрај антиаритмичната терапија; во такви случаи, треба ли да се размисли за друга терапија?
- Дали приодот за контрола на срцевата фреквенција функционира добро; дали целните вредности на срцевата фреквенција во мирување и при физичко оптоварување се достигнати?

При контролните прегледи, 12-канален ЕКГ треба да се сними за да се документа ритмот и срцевата фреквенција, и да се испита прогресијата на болеста. За оние на антиаритмична терапија со лекови, важно е да се процени потенцијалниот проаритмичен ЕКГ прекурсори како што се продолжувањето на PR, QRS или QT интервалите, неопстојувачка коморна тахикардија или паузи. Ако се појави кој било влошувачки симптом, повторувачки крвни тестови, подолготрајно ЕКГ снимање и повторен ехокардиограм треба да се земе предвид.

Пациентите треба комплетно да бидат информирани во врска со ставот: за и против за различни опции на третман, било да се работи за антикоагулантна терапија, лекови за контрола на срцева фреквенција, антиаритмични лекови или интервентна терапија. Исто така е соодветно пациентот со “осамена” (“лоне”) или идиопатска ПФ да се информира во врска со прогнозата откако постоењето на кардиоваскуларно заболување ќе се отфрли.

ТРЕТМАН

Третманот на пациенти со ПФ има за цел намалување на симптомите и превенција на изразени компликации поврзани со ПФ. Овие терапевтски цели треба да се водат паралелно, особено по инцијалната презентација на ново детектирана ПФ. Превенција на компликации поврзани со ПФ се потпира на антитромботичната терапија, контрола на коморната фреквенција и соодветна терапија на придружни срцеви заболувања. Овие терапии би можеле да ги олеснат симптомите, но ослободувањето од симптоми би можело да бара терапија за контрола на ритам со користење на кардиоверзија, антиаритмична терапија или со аблативна терапија (Графикон 3).

Препораки за дијагноза и иницијален третман.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Дијагнозата на ПФ бара нејзино документирање на ЕКГ.	I	B
Кај пациенти со сомнеж за ПФ, обид за нејзино снимање на ЕКГ треба да се направи кога ќе се појават симптоми кои сугерираат појава на ПФ.	I	B
Се препорачува употреба на едноставен скор на симптоми (EHRA скор) за да се квантифицираат симптоми поврзани со ПФ.	I	B
Кај сите пациенти со ПФ треба да се изведе комплетен физикален преглед и да се земат анамnestички податоци во врска со срцето и аритмијата.	I	C
Се препорачува правење на ехокардиограм кај пациенти со изразени симптоми, документирана или постоење на сомнеж за срцево заболување или ризик фактори.	I	B
Кај пациенти третирани со антиаритмични лекови, 12-канално ЕКГ треба да се снима во регуларни временски интервали за време на следењето.	I	C
Кај пациенти со сомнеж за симптоматска ПФ, дополнително ЕКГ следење треба да се земе предвид за да се документа аритмијата.	IIa	B
Дополнително ЕКГ следење треба да се земе предвид за детекција на „асимптоматска „ ПФ кај пациенти кои би можеле да имаат опстојувачки компликации поврзани со ПФ.	IIa	B
Кај пациенти со ПФ третирани за контрола на фреквенцијата, Холтер ЕКГ следење треба да се земе предвид за проценка на контролата на фреквенцијата или за брадикардија.	IIa	C
Кај млади активни пациенти со ПФ третирани за контрола на фреквенцијата, тест на физичко оптоварување треба да се земе предвид за проценка на контролата на коморната фреквенција.	IIa	C
Кај пациенти со документирана или со сомнеж за ПФ, треба да се земе предвид правење на ехокардиограм.	IIa	C
Пациентите со симптоматска ПФ или со компликации поврзани со ПФ треба да се размисли за нивно праќање кај кардиолог.	IIa	C
Структуриран план за следење подготвен од специјалист е корисен за следење од страна на лекар од општа практика или на примарно ниво.	IIa	C
Кај пациенти кои се третирани за контрола на ритмот, би можело да се размисли за повторувачко ЕКГ следење за проценка на ефикасноста на третманот.	IIb	B
Повеќето пациенти со ПФ би можеле да имаат корист од следење во регуларни временски интервали.	IIb	C

ЕКГ= електрокардиограм; EHRA= European Heart Rhythm Association; ПФ=преткоморна фибрилација

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Антитромботичен третман

Групни податоци како и податоци од неварфарински клинички студии идентификувале клинички и ехокардиографски ризик фактори кои можат да бидат поврзани со зголемениот ризик од мозочен удар при постоење на ПФ. Овие ризик фактори се ограничени на оние документираны во овие студии, додека многу други потенцијални ризик фактори не биле систематично документираны.

Два нови систематични прегледи се осврнаа на базирани врз докази ризик фактори за мозочен удар при ПФ и заклучија дека претходен мозочен удар/ТИА/тромбоемболизам, возраст, хипертензија, дијабетес и структурно срцево заболување се важни ризик фактори. Присуство на умерена до изразена ЛК систолна дисфункција регистрирано со дво-димензионална трансторакална ехокардиографија, со користење на мултиваријантна анализа се покажа како единствен независен ехокардиографски ризик фактор за мозочен удар. На ТЕЕ, присуство на тромб во левата преткомора (ЛП) [релативен ризик (RR) 2.5; $p=0.04$], комплексна аортна плака (RR 2.1; $p=0.001$), присуство на спонтан ехо-контраст (RR 3.7; $p=0.001$), и ниски брзини во левиот преткоморен апендикс (ЛПА) (≤ 20 cm/s; RR 1.7; $p=0.01$) претставуваат независни предиктори за мозочен удар и тромбоемболизам.

Пациенти со пароксизмална ПФ во присуство на ризик фактори треба да се сметаат како да имаат ризик од мозочен удар сличен на оние со перзистентна или перманентна ПФ.

Пациенти на возраст од < 60 години, со “осамена” (“lone”) ПФ, односно без анамнеза или ехокардиографски доказ за кардиоваскуларно заболување, носат многу мал кумулативен ризик од мозочен удар, проценет на околу 1.3% за 15 години. Веројатноста за мозочен удар кај млади пациенти со “осамена” ПФ се чини дека се зголемува со зголемување на возраста или со развој на хипертензија, потенцирајќи ја важноста од повторувачка проценка на ризик факторите за мозочен удар со тек на време.

Ограничувања и недоследности

Во некои серии, истовременото користење на аспирин би можело да има влијание врз честотата на тромбоемболичните збиднувања. Важно е да се напомене дека честотата на мозочниот удар генерално опаѓа. Покрај тоа, следење на антикоагулацијата се подобрува за оние кои земаат витамин К антагонисти (ВКА) и нови орални антикоагулантни (ОАК) лекови кои не би имале потреба од следење се на повидок.

Исто така, дефиницијата и категоризацијата на ризик факторите биле во спротивност со тек на време. На пример, возраста како ризик фактор не е феномен на “да/не” и ризикот од мозочен удар при ПФ започнува да расне од возраст > 65 години, иако е јасно дека пациенти со ПФ и возраст ≥ 75 години (дури и без други придружни ризик фактори) имаат значаен ризик од мозочен удар и имаат поголема корист од ВКА во однос на аспиринот. Како пациентите со ПФ стануваат постари, релативната ефикасност од антитромбоцитната терапија во превенција од исхемичен мозочен удар се намалува, додека таа не се менува за ВКА. Така, апсолутната корист од ВКА за превенција од мозочен удар се зголемува како пациентите со ПФ стануваат постари. Ова е поддржано со други податоци од “вистинскиот свет”.

Во постарите студии, хипертензијата е често дефинирана како нелекуван крвен притисок $>160/95$ mmHg или користење на антихипертензивни лекови. Добро контролиран крвен притисок би можел да претставува низок ризик за мозочен удар и тромбоемболизам. Покрај тоа, клиничката дијагноза на срцева слабост не е земена како ризик фактор за мозочен удар во систематичните прегледи споменати погоре; навистина, етикетата “срцева слабост” неопходно не мора да ја отсликува систолната ЛК дисфункција. Додека ризикот од тромбоемболизам при умерена до изразена систолна дисфункција е јасен, ризикот од тромбоемболизам со срцева слабост и сочувана ејекциона фракција е помалку дефиниран.

Присуството на атеросклеротична васкуларна болест би можела да придонесе на ризикот од мозочен удар. Зголемен ризик од мозочен удар и тромбоемболизам со претходен миокарден инфаркт е присутен во повеќето (но не во сите) студии, но дијагнозата на “ангина” сама за себе е нереална, со оглед на тоа што голем број такви пациенти немаат коронарна артериска болест. Исто така, ПФ дава лоша прогноза кај пациенти со периферна артериска болест (ПАБ) и

присуство на комплексна аортна плака на десцендентната аорта на ТЕЕ, како независен ризик фактор за мозочен удар и тромбоемболизам.

Женскиот пол доведува до усогласен RR од 1.6% [95% интервал на доверливост (CI) 1.3-1.9] за тромбоемболизам. Анализата на половите во популационите студии, кохортните студии, студијата на кохорти и анализи, исто така сугерираат повисока честота на тромбоемболизам кај женски субјекти.

Неодамнешна анализа сугерира дека протеинуријата го зголемува ризикот од тромбоемболизам за 54% (RR 1.54; 95% CI 1.29-1.85), со повисок ризик од мозочен удар при просечна гломеруларна филтрациона рата од < 45 mL/min. На тој начин, хроничната бубрежна болест би можела да го зголеми ризикот од тромбоемболизам кај ПФ, иако таквите пациенти се исто така со зголемен ризик од смрт и крвавење, а не биле предмет на испитување во проспективни клинички студии.

Пациенти со тиреотоксикоза се со ризик од равој на ПФ, но ризикот од мозочен удар би можел повеќе да биде поврзан со присуство на придружни клинички ризик фактори за мозочен удар. Други состојби како хипертрофична кардиомиопатија и амилоидоза би можеле да бидат ризик фактори за мозочен удар, но до сега не се испитувани или не се вклучени во клинички студии за тромбопрофилакса.

Ризик стратификација за мозочен удар и тромбоемболизам

Идентификацијата на различни клинички ризик фактори за мозочен удар доведе до објавување на различни шеми на ризик од мозочен удар. Повеќето (вештачки) го категоризирале ризикот од мозочен удар на “висок”, “умерен” и “низок” ризик. Наједноставна шема за проценка на ризик е CHADS₂ скорот, кој е покажан на Табела 5. CHADS₂ скорот [срцева слабост, хипертензија, возраст, дијабетес, мозочен удар (дупло)] ризик индексот се развил од ПФ Investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators критериуми, и е заснован врз систем на бодови во кои 2 бода се доделени за анамнезата за претходен мозочен удар или ТИА, а 1 бод се доделува за секој од следниве: возраст > 75 години, анамнеза за хипертензија, дијабетес или неодамнешна срцева слабост.

Така, CHADS₂ скор шемата за стратификација на ризикот од мозочен удар треба да се користи како иницијална, брза и лесна за помнење шема за проценка на ризик од мозочен удар. Кај пациенти со CHADS₂ скор ≥ 2 , хронична ОАК терапија со ВКА се препорачува со дозо-адаптиран приод за да се достигне интернационален нормализиран однос [international normalized ratio (INR)] од 2.5 (распон, 2.0-3.0), ако не се контраиндицирани. Ваквата практика се чини дека води до подобра прогноза кај пациенти со ПФ во рутинската грижа.

Како што е прикажано на Табела 5, постои јасна поврзаност меѓу CHADS₂ скорот и фреквенцијата на мозочни идаи. Оригиналната потврда на оваа шема ги класифицира CHADS₂ скорот од 0 како низок ризик, 1-2 како умерен ризик и ≥ 2 како висок ризик.

Табела 5. CHADS₂ скор и фреквенција на мозочен удар.

CHADS ₂ скор	Пациенти (n=1733)	Прилагодена фреквенција на мозочен удар (% годишно) ^a (95% интервал на доверливост)
0	120	1.9 (1.2-3.0)
1	463	2.8 (2.0-3.8)
2	523	4.0 (3.1-5.1)
3	337	5.9 (4.6-7.3)
4	220	8.5 (6.3-11.1)
5	65	12.5 (8.2-17.5)
6	5	18.2 (10.5-27.4)

^a= прилагодената фреквенција на мозочни удари е добиена од мултиваријантните анализи кои претпоставувале неупотреба на аспирин; овие фреквенции на мозочни удари се базирани врз податоци добиени од група на хоспитализирани пациенти со ПФ, публикувани во 2001 година, со низок број кај оние со CHADS₂ скор од 5-6 со цел да се дозволи точна оценка за ризикот на овие пациенти. Имајќи предвид дек фреквенцијата на мозочни удари генерално опаѓа, актуелните фреквенции на мозочни удари во современите нехоспитализирани групи на пациенти, може да се разликуваат од овие проценки.

CHADS₂ скор= cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled).

Работната група за мозочен удар при ПФ (The Stroke in AF Working Group) извела споредба на 12 објавени ризик-стратификациони шеми за предикција на мозочен удар кај пациенти со невалвуларна ПФ, и заклучиле дека постои супстанцијална, клинички релевантна разлика меѓу објавените шеми дизајнирани да се стратификува ризикот од мозочен удар кај пациенти со ПФ. Повеќето имале умерена предиктивна вредност за мозочен удар (с-статистика-како мерка за предиктивна вредност- од ~ 0.6); исто така, пропорцијата на пациентите кои се доделени во индивидуални ризик категории варираше широко според шемите. CHADS₂ скорот ги категоризира повеќето субјекти како “умерен ризик” и имале с-статистика од 0.58 за да го предвиди мозочниот удар кај целата група.

Во овој водич, ние се обидовме да ја потенцираме неважноста на користењето на категоризација на “лесен”, “среден” и “висок” ризик со оглед на тоа што ваквата вештачка категоризација дала слаба предиктивна вредност, и го препознаваат ризикот како континуум. Така, ние го охрабруваме приодот базиран врз ризик фактори за подетална проценка на ризикот од мозочен удар, препорачувајќи го користењето на антиромбоцитна терапија врз основа на присуството (или отсуството) на ризик факторите за мозочен удар.

Поддршка за овој приод доаѓа од различни објавени анализи каде дури и пациентите со “умерен” ризик (моментално дефиниран како CHADS₂ скор=1, односно еден ризик фактор) сè уште имаат значајна корист од ОАК во однос на користењето на аспирин, често со ниска фреквенција на изразено крвавење. Важно, препишувањето на антиромбоцитни лекови не е поврзано со понизок ризик од несакани збиднувања. Исто така, CHADS₂ скорот не вклучува многу ризик фактори за мозочен удар, а други “модификатори на ризикот од мозочен удар” треба да се земат предвид во современата проценка на ризикот од мозочен удар (Табела 6).

Табела 6. CHA₂DS₂VASc скор и фреквенција на мозочен удар.

(а) Ризик фактори за мозочен удар и тромбоемболизам кај невалвуларна ПФ		
“Главни” ризик фактори		“Клинички релевантни не главни” ризик фактори
Претходен мозочен дар, ТИА или системски емболизам Возраст ≥ 75 години		Срцева слабост или умерена до изразена ЛК систолна дисфункција (На пример: ЛКЕФ ≤ 40%) Хипертензија-Дијабетес мелитус Женски пол- Возраста од 65-74 години Васкуларно заболување ^а
(б) Приод заснован врз ризик фактори кој се изразува со бодови заснован на систем на скорови со акроним CHA₂DS₂-VASc		
Ризик фактор		Скор
Конгестивна срцева слабост/ЛК дисфункција		1
Хипертензија		1
Возраст ≥ 75 години		2
Дијабетес мелитус		2
Мозочен удар/ТИА/тромбоемболизам		2
Васкуларно заболување ^а		1
Возраста 65-74		1
Пол (На пример: женски пол)		1
Максимум скор		9
(в) Усогласена фреквенција на мозочен удар според CHA₂DS₂-VASc скорот		
CHA₂DS₂-VASc скор	Пациенти (n=7329)	Нормализирана фреквенција на мозочен удар (% годишно)^б
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

^а=Претходен миокарден инфаркт, периферна артериска болест, аортна плака. Актуелните фреквенции на мозочен удар во современите групи на испитување може да варираат од овие проценки.

^б= Базирано врз Lip и сор.

ЕФ=ејекциона фракција(документирана со ехокардиографија, радионуклидна вентрикулографија, срцева катетеризација, срцева магнетна резонанца); ЛК=левокоморна; ТИА=транзиторна исхемична атака;

“Главни” ризик фактори (претходно нарекувани како “високи” ризик фактори) се претходен мозочен удар или ТИА, или системски тромбоемболизам и постара возраст (≥ 75 години). Присуство на некој тип на валвуларна срцева болест (митрална стеноза или протетична срцева валвула), исто така би се категоризирала како пациенти со “валвуларна” ПФ со “висок” ризик.

“Клинички релевантни кои не се главни” ризик фактори (претходно нарекувани како “умерени” ризик фактори) се срцева слабост [особено умерена до изразена систолна ЛК дисфункција, дефинирана арбитарно како левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ) $\leq 40\%$], хипертензија или дијабетес мелитус. Други “клинички релевантни кои не се главни” ризик фактори (претходно нарекувани како “помалку потврдени ризик фактори”) вклучуваат женски пол, возраст од 65-74 години и васкуларна болест (специфично, миокарден инфаркт, комплексна аортна плака и ПАБ). Имајте на ума дека ризик факторите се кумулативни и дека симултаното присуство на два или повеќе “клинички релевантни кои не се главни” ризик фактори би го оправдало ризикот од мозочен удар кој е доволно висок да бара употреба на антикоагулантна терапија.

Приодот заснован на ризик фактори кај пациенти со невалвуларна ПФ може исто така да се претстави со акроним, CHA₂DS₂-VASc [congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65–74, and sex category (female)]. Оваа шема е заснована врз систем на бодови во кој 2 бода се доделени на анамнезата за претходен мозочен удар или ТИА, или возраст ≥ 75 ; и 1 бод се доделува за секој од следниве: возраст 65-74 години, анамнеза за хипертензија, дијабетес, неодамнешна срцева слабост, васкуларна болест (миокарден инфаркт, комплексна плака на аортата и ПАБ, вклучително претходна реваскуларизација, ампутација која се должи на ПАБ или ангиографски доказ за постоење на ПАБ, и т.н.), и женски пол (Табела 6). Така, овој акроним ја проширува CHA₂DS₂ шемата земајќи ги предвид дополнителните ризик фактори за мозочен удар кои би можеле да влијаат на одлуката дали да се примени антикоагулантна терапија или не.

Антитромботична (антикоагулантна) терапија

Бројни клинички студии обезбедија широка база на докази за употребата на антитромботичната (антикоагулантната) терапија во ПФ.

Антикоагулантна терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) споредени со контроли

Пет големи рандомизирани студии објавени меѓу 1989 и 1992 година ја евалуирале ВКА главно заради примарна превенција од тромбоемболизам кај пациенти со невалвуларна ПФ. Шест студии се фокусирале на секундарна превенција меѓу пациенти кои преживеале мозочен удар кој не ги онеспособил или ТИА.

Во мета анализа, RR намалувањето со ВКА била високо значајно и изразено како 64%, кореспондирајќи со апсолутното намаување на годишниот ризик од мозочни удари за 2.7%. Кога само исхемичните мозочни удари се земени предвид, усогласената доза на ВКА била поврзана со RR намалувањето од 67%. Намалувањето било слично како со примарната така и со секундарната превенција и обата мозочни удари кои доведуваат или не до онеспособување. Важно е да се спомене дека многу мозочни удари кои се јавуваат кај пациенти кои веќе се третирани со ВКА, се јавуваат кога пациентите не ја земаат терапијата или биле субтерапевтски антикоагулирани. Смрт од која било причина била значајно намалена (26%) со усогласена доза на ВКА споредена со контрола. Ризикот од интракранијална хеморагија бил мал.

Четири од овие студии биле контролирани со плацебо; од двете кои биле дупло слепи во однос на антикоагулантната терапија, едната била сопрена поради надворешен доказ дека ОАК со ВКА е супериорна во споредба со плацебо, а другите бидејќи не вклучиле женски испитаници. Во три од студиите, дозирањето на ВКА било регулирано според односот на протромбинското време, додека други две студии користеле INR целни опсези од 2.5-4.0 и од 2.0-3.0.

Поддржани со резултатите од студиите цитирани погоре, ВКА третманот треба да се земе предвид за пациенти со ПФ со ≥ 1 ризик фактор за мозочен удар, доколку не постојат контраиндикации, особено со внимателна проценка на односот ризик-корист и со земање предвид на вредностите и желбите на пациентот.

Антитромбоцитна терапија споредена со контрола

Осум независни рандомизирани контролирани студии, заедно вклучувајќи 4876 пациенти, ги испитувале профилатичките ефекти на антитромбоцитната терапија, најчесто аспирин спореден со плацебо, врз ризикот од тромбоемболизам кај пациенти со ПФ.

Кога аспиринот бил спореден со плацебо или без третман во седум студии, третманот со аспирин бил поврзан со незначајна 19% (95%CI-1% до 35%) намалување во инцидианецијата на мозочен удар. Постоело апсолутно намалување на ризикот од 0.8% годишно за студии од примарната превенција и 2.5% годишно за студии од секундарна превенција во кои е користен аспирин. Аспиринот бил поврзан со 13% (95%CI-18% до 36%) намалување на мозочни удари кои водат до онеспособување и со 29% (95%CI-6% до 53%) намалување на мозочни удари кои не водат до онеспособување. Кога само мозочни удари класифицирани како исхемични биле земени предвид, аспиринот довел до 21% (95%CI-1% до 38%) намалување на мозочни удари. Кога податоците од споредбата на сите антитромбоцитни лекови со плацебо или со контролни групи биле вклучени во мета-анализа, антитромбоцитната терапија го намалила мозочниот удар за 22% (95%CI-6% до 35%).

Дозата на аспиринот многу се разликувала меѓу студиите, такашто се движела од 50 до 1300 mg дневно, а не постоела значајна хетерогеност меѓу резултатите на индивидуалните студии. Многу од корисните ефекти на аспиринот се добиени од резултатите на една единствена позитивна студија, SPAF-I, која сугерирала намалување на ризикот од мозочен удар за 42% со аспирин од 325 mg во споредба со плацебо. Во оваа студија, постоела внатрешна хетерогеност со неконзистентност за ефектите на аспиринот меѓу резултатите добиени за оние подобни за warfarin (RR намалување од 94%) и неподобни за warfarin (RR намалување од 8%). Исто така, аспиринот имал помал ефект кај луѓе постари од 75 години и не ги превенирал изразените и повторувачки мозочни удари. Студијата SPAF-I била исто така сопрена порано такашто нејзините резултати би можеле да бидат преувеличени. Фармаколошки, речиси комплетна тромбоцитна инхибиција е постигната со аспирин од 75 mg. Освен тоа, ниската доза на аспирин (< 100 mg) е побезбедна отколку повисоката доза (како што е 300 mg), со оглед на тоа што фреквенцијата на крвање со повисоки дози на аспирин е значајна. Така, ако се користи аспирин, умно е да се користат дози кои се наоѓаат во долната граница од дозволеениот распон (75-100 mg дневно).

Магнитудата на намалување на мозочен удар од аспирин спореден со плацебо во мета анализите (19%) е слична на онаа видена кога е даван аспирин на субјекти со васкуларни заболувања. Со оглед на тоа што ПФ вообичаено се јавува заедно со васкуларна болест, најголемата корист од аспиринот при ПФ е веројатно поврзана со неговиот ефект врз васкуларното заболување. Најновите студии во примарна кардиоваскуларна превенција испитувани во група без ПФ не покажале значајна корист од аспиринот во однос на намалување на ризикот од кардиоваскуларни збиднувања.

Во студијата Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial пациентите со “осамена” ПФ биле рандомизирани на група со аспирин (аспирин од 150-200 mg/дневно) или контролна група без антитромбоцитна или антикоагулантна терапија. Примарните исходи (3.1% годишно) во групата со аспирин биле полоши отколку оние во контролната група (2.4% годишно), а третманот со аспирин доведувал до незначајно поголем ризик од изразено крвање (1.6%) во споредба со контролната група (0.4%).

Антикоагулантна терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) споредени со антитромбоцитна терапија

Директно споредување на ефектите на ВКА и аспирин било изведено во девет студии, покажувајќи дека ВКА се значајно посупериорни со RR намалување од 39%.

Студијата The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged (BAFTA) покажала дека ВКА (целен INR 2.0-3.0) биле посупериорни во однос на аспиринот од 75 mg дневно во

намалувањето на примарниот исход на фатален или онеспособувачки мозочен удар (исхемичен или хеморагичен), интракранијално крвање или значаен артериски емболизам за 52%, додека не постоела разлика во однос на ризикот од големо крвање меѓу warfarin-от и аспиринот. Ова е во согласност со малата студија Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF (WASPO) во која имало многу повеќе несакани збиднувања, вклучително и сериозни крвавења во групата со аспирин (33%) отколку со warfarin (6%, $p=0.002$). Кога студиите изведени пред BAFTA биле земени предвид, ризикот од интракранијално крвање било дуपло со усогласена доза на warfarin во споредба со аспирин, иако порастот на апсолутниот ризик било мало (0.2% годишно).

Други антитромботични (антикоагулантни) режими на лекови

Во студијата Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events–Warfarin arm (ACTIVE W), антикоагулантната терапија била посупериорна во споредба на комбинацијата од clopidogrel плус аспирин (RR намалување од 40%; 95%CI 18-56), без постоење на разлика во однос на крвавечки збиднувања меѓу двата третмани. Студијата The Aspirin arm (ACTIVE A) нашла дека големите васкуларни збиднувања биле намалени кај пациенти кои примале аспирин-clopidogrel во споредба со монотерапија со аспирин (RR 0.89; 95% CI 0.81-0.98; $p=0.01$), што примарно се должело на 28% намалување на фреквенцијата на мозочни удари при давање на комбинирана терапија. Големи крвавења биле значајно зголемени (2% годишно vs. 1.3% годишно; RR 1.57; 95%CI 1.29-1.92; $p=0.001$), многу слично на она видено со ВКА терапијата. Важно е да се спомене дека 50% од пациентите влегле во студијата како резултат на “перцепцијата на лекарот дека се несоодветни за ВКА терапија”, а 23% имале ризик фактори за крвање при влез во студијата. Така, терапијата со аспирин плус clopidogrel би можела веројатно да се земе предвид како привремена мерка каде терапијата со ВКА е несоодветна, но не како алтернатива на терапијата со ВКА кај пациенти со висок ризик од крвање.

Други антитромбоцитни лекови како indobufen и triflusal се испитувани при ПФ со сугестија дека постои некоја корист, но потребни се повеќе податоци. Испитуваната е комбинацијата на ВКА (INR 2.0-3.0) со антитромбоцитна терапија, но не е видена корист во однос на исхемичен мозочен удар или васкуларни збиднувања, додека евидентно било почесто крвање. Така, кај пациенти со ПФ кои имаат опстојувачки мозочен удар и покрај усогласената доза на ВКА (INR 2.0-3.0), подобро би можело да се размисли за зголемување на интензитетот на антикоагулацијата на повисок INR во распон од 3.0-3.5 отколку да се додаде антитромбоцитен лек со оглед на тоа што значителен ризик од големо крвање започнува при $INR > 3.5$.

Нови орални антикоагулантни лекови

Новите орални антикоагулантни лекови (НОАЛ) за превенција од ПФ паѓаат во две класи: орални директни тромбин инхибитори (На пример: dabigatran) и орални директни фактор Ха инхибитори (На пример: rivaroxaban, apixaban, и др.). За разлика од ВКА кои го блокираат создавањето на митипли активни витамин К-зависни коагулациони фактори (фактор II, VII, IX и X), овие лекови ја блокираат активност само на еден чекор во коагулацијата. Друг орален фактор Ха инхибитор кој е моментално во голема фаза III студија е edoxaban; за ова сигурно ќе се даде извештај во 2013 година.

Dabigatran etexilate

Студијата RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate) била проспективна, рандомизирана, отворено-обележана, фаза III и ги споредувала двете слепи дози на dabigatran etexilate [110 mg два пати дневно (D110) или 150 mg два пати дневно (D150)] со ооворено-обележана доза на warfarin, а со цел да се достигне INR ниво од 2.0-3.0. Во однос на примарниот ефикасен исход на мозочен удар и системска емболизација, D150 бил супериорен во однос на warfarin-от без значајна разлика во однос на примарниот безбедносен исход на големо крвање. D110 не бил инфериорен на warfarin-от со 20% помалку крвавења. Честотата на крвавечки мозочен удар и интракранијално крвање била помала со обете дози на dabigatran, но гастроинтестинални крвавења биле значајно

зголемени со D150. Постоело незначајно нумеричко зголемување (од 20%) на миокардни инфаркти (МИ) со обете дози на dabigatran. Постоело значајно намалување на исхемичен мозочен удар, како и гранично намалување на сите причини за смрт со D150 ($p=0.051$) и значајно намалување на васкуларна смртност ($p=0.04$). Честотата на прекин на лекувањето била повисока со D150 (20.7%) и D110 (21.2%) во споредба со 16.5% кај warfarin-от по 2 години следење. Пост-хоц анализата известила постоење на значајна интеракција на возраста, при што пациентите на возраста > 75 години имале честота на големо крвавење слична на warfarin-от со D110 со тенденција кон позачестени крвавења со D150; сепак, интракранијално крвавење било поретко со обете дози на dabigatran. Ефикасноста и безбедноста на дабигатран била во согласност со сите CHADS₂ ризик стратификации. Претходно давање на ВКА не влијаело на користа од dabigatran при која било доза во споредба со warfarin.

Загриженоста околу малото зголемување на честотата на МИ со dabigatran предизвикало започнување на детална анализа во која не постоело ново зголемување на хоспитализации поради ангина или реваскуларизации кај пациенти третирани со dabigatran, со васкуларна смртност и нето клиничка корист во прилог на dabigatran. Мета анализата на седум дабигатран студии (ПФ, венски тромбоемболиза и т.н.) кај над 30.000 пациенти покажала значајно зголемување од 33% на МИ, но и 11% намалување на смртноста од која било причина кога dabigatran бил споредуван со warfarin. Сепак, ова може да значи дека warfarin-от дава подобра заштита од МИ.

Засновано врз резултатите од RE-LY, dabigatran etixelite бил одобрен од обете регулаторни агенции, Food and Drug Administration (FDA) и the European Medicines Agency (EMA), како и во многу други земји низ светот за превенција од мозочен удар и системски емболизам. ЕМА индикациите се за пациенти со невалвуларна ПФ со најмалку еден ризик фактор, како што се: претходен мозочен удар, транзиторна исхемична атака (ТИА) или системски емболизам; ЛКЕФ $< 40\%$; симптоматска срцева слабост; и возраст ≥ 75 години или возраст ≥ 65 години со едно од следниве: дијабетес, коронарна артериска болест или хипертензија. FDA ја одобри дозата од 150 mg два пати дневно и 75 mg два пати дневно за пациенти со бубрежно нарушување, додека ЕМА ги одобрила обете дози од 110 mg два пати дневно и 150 mg два пати дневно.

Rivaroxaban

Дупло слепата студија ROCKET-AF рандомизирала 14.264 високоризични пациенти со ПФ за било а) третман со rivaroxaban 20 mg еднаш дневно (15 mg дневно за оние со проценет креатинин клиренс од 30-49 mL/min) или б) warfarin. Популацијата била со значително повисок ризик од мозочен удар отколку во студиите НОАЛ ПФ и средното време во терапевтски распон бил 55% (медиана 58%) што било пониско отколку во други рандомизирани студии. Rivaroxaban-от не бил инфериорен на warfarin-от за примарни исходи на мозочен удар и системски емболизам и анализата на третман по протокол (per-protocol on-treatment) достигнала статистичка супериорност (редукција на релативен ризик од 21%, $p=0.015$), но користејќи ја повеќе конвенционалната намера за третман анализа (intention-to-treat), риварохабан не бил супериорен ($p=0.12$). Не постоело намалување на честотата на смрт од исхемичен мозочен удар, но постоело значајно намалување на крвавечки мозочен удар и интракранијално крвавење. Примарниот безбедносен исход бил збир од големо и клинички релевантно, но не големо крвавење што не бил значајно различен меѓу rivaroxaban-от и warfarin-от, но со rivaroxaban постоењело значајно намалување на фатални крвавења како и зголемување на гастроинтестинални крвавења и крвавења кои барале трансфузија. Предвремен прекин на третманот бил повеќе вообичаен со rivaroxaban (23.9%) отколку со warfarin (22.4%).

Rivaroxaban е одобрен за превенција од мозочен удар кај невалвуларна ПФ од страна на обете FDA и EMA и во многу земји ширум светот.

Apixaban

Студијата AVERROES рандомизирала 5599 пациенти со ПФ кои не биле соодветни кандидати за или не сакале да земаат ВКА третман, на дупло-слеп третман со било apixaban [5 mg два пати дневно со адаптирање на доза на 2.5 mg два пати дневно кај пациенти ≥ 80 години, телесна тежина ≤ 60 kg или со серум креатинин ниво од ≥ 1.5 mg/dL (133 mmol/L)] или

аспирин (81-324 mg/дневно, со 91% кои земале 162 mg/дневно). По средно следење од 1.1 година, студијата е прекината порано поради значајно 55% намалување на примарниот исход на мозочен удар или системски емболизам со аrixaban во споредба со аспирин, без значајна разлика во честотата на големи крвавења или интракранијално крвање меѓу аrixaban и аспирин. Аrixaban нешто подобро се поднесувал, со честота на перманентен прекин на третман која била 20.5% годишно во групата на аспирин во споредба со 17.9% годишно во групата на аrixaban при следење од 2 години ($p=0.03$).

Студијата ARISTOTLE била рандомизирана, дупло-слепа, фаза III која ги споредувала аrixaban [5 mg два пати дневно со адаптирање на доза на 2.5 mg два пати дневно кај пациенти ≥ 80 години, телесна тежина ≤ 60 kg или со серум креатинин ниво од ≥ 1.5 mg/dL (133 mmol/L)] до адаптирана доза на warfarin со цел да се достигне ниво на INR од 2.0-3.0 кај 18.201 пациент со невалвуларна ПФ. Постоело значајно намалување на ефикасноста на примарниот исход на мозочен удар или системски емболизам за 21% со аrixaban во споредба со warfarin, со намалување за 31% на големо крвање и со 11% намалување на која било причина за смрт (но не и кардиоваскуларна смртност). Честотата на крвечки мозочен удар и интракранијално крвање- но не и исхемичен удар- била значајно пониска кај пациенти лекувани со аrixaban отколку со warfarin. Гастроинтестинално крвање било слично меѓу обата третмани. Аrixaban подобро се поднесувал во однос на warfarin-от со нешто помалку рани прекини на третманот (25.3% vs. 27.5%). Аrixaban сè уште не добил регулаторно одобрување од EMA и FDA. Вклучен е во овие препораки затоа што може да биде одобрен кусо време по нивното објавување.

Практични размислувања

Новите орални антикоагулантни лекови (НОАЛ) кои до сега се тестирани во клинички студии сите покажале дека не се инфериорни во споредба со ВКА, со подобар безбедносен профил, конзистентно намалувајќи го бројот на интракранијални крвавења. Врз основа на ова, овој водич (препораки) сега ги препорачува пошироко како претпочитани во однос на ВКА кај многу поголем број на пациенти со невалвуларна ПФ кога се користат како во досегашните студии. Како сè уште постои ограничено искуство со овие лекови, стриктно придржување кон дозволените индикации и внимателно пост-маркетиншко следење силно се препорачуваат.

Во отсуство на директни студии, несоодветно е да се биде дефинитивен за тоа кој од НОАЛ е најдобар, со оглед на тоа што хетерогеноста на различните студии. Анализата на индиректните споредби не сугерира длабоки разлики во ефикасноста на исходите меѓу различните НОАЛ, но големи крвавења најмалку се јавуваат со dabigatran од 110 mg два пати дневно и со аrixaban. Карактеристиките на пациентот, подносливоста на лекот и чинењето би можеле да бидат важни чинители. Некои податоци за односот чинење-ефикасност за dabigatran се објавени во различни здравствени услови, и dabigatran се јавува како исплатлив кај повеќе пациенти, освен кај оние со многу добро контролирано INR. Исто така, остануваат грижи за применливоста на податоците за НОАЛ кај многу возрасни пациенти со повеќе придружни заболувања, полифармација, нешта врзани за комплијансата и др., со кои често се справуваат матичните лекари. Ниеден од НОАЛ нема специфичен антидот; dabigatran и аrixaban имаат режим на препишување од два пати дневно и некои интеракции со лекови се евидентни. Пациенти со изразени бубрежни нарушувања биле исклучени од студиите и специфично, dabigatran имал висок бубрежен клиренс.

Нето користа од ВКА балансирајќи го исхемичниот мозочен удар со интракранијалното крвање кај пациенти со невалвуларна ПФ, биле моделирани од честотата на мозочни удари и крвање од кохортната национална данска студија за dabigatran, rivaroxaban и аrixaban, врз основа на податоците за клиничкиот исход за овие НОАЛ. При $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$ скор од 1, аrixaban и обете дози на dabigatran (110 mg два пати дневно и 150 mg два пати дневно) имале позитивна нето клиничка корист, додека кај пациенти со $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c$ скор ≥ 2 сите три НОАЛ биле повеќе супериорни од warfarin-от со позитивна нето клиничка корист без оглед на ризикот од крвање.

Кога се менува од ВКА на НОАЛ, нивото на INR треба да се дозволи да падне на околу 2.0 пред да се започне со НОАЛ кои сите имаат брз почеток на антикоагулантниот ефект. Кога се менува од НОАЛ кон ВКА, ВКА треба да се започне по период кој зависи од бубрежната

функција како што на пример за dabigatran се потребни 2-3 дена период на нивно истовремено давање поради тоа што за да се постигне терапевтска антикоагулација со ВКА се потребни неколку дена.

Комплијансата и придржувањето кон третманот е решавачко, особено ако се земе предвид дека овие лекови имаат релативно кусо време на полуживот така што пациентите остануваат без антикоагулантна заштита доколку пропуштат повеќе од една доза. Сите овие лекови имаат бубрежна елиминација, особено dabigatran-от. Така, проценката на бубрежната функција (со клиренс на креатинин) е задолжителна за сите НОАЛ, особено за пациенти кои земаат дабигатран. Навистина, бубрежната функција треба да биде проценувана годишно кај пациенти со нормална функција (креатинин клиренс ≥ 80 mL/min) или лесна (креатинин клиренс 50-79 mL/min) бубрежна дисфункција и можеби 2-3 пати годишно кај пациенти со умерена (креатинин клиренс 30-49 mL/min) бубрежна дисфункција. Dabigatran би можел да предизвика диспепсија која што би можела да се ублажи со земање на лекот со храна или со користење на инхибитори на протонска пумпа.

Не е потребно приспособување на дозата на НОАЛ врз основа на специфични коагулациони тестови (за разлика од INR кај ВКА). Не постојат специфични коагулациони тестови кои би можеле да се користат за да се провери присуство на антикоагулантниот ефект (повеќе отколку антикоагулацијата сама за себе). Овие не треба да се користат за приспособување на дозата. За dabigatran, тестовите на ецарин време на коагулација и тромбин време на коагулација се корисни тестови и директно ја отсликуваат инхибицијата на тромбинот; сепак, активираниот парцијално тромбoplastинско време (aPTT) може исто така да биде користено (особено во ургентни состојби), иако корелацијата не е линеарна, особено при повисоки концентрации. Rivaroxaban го продолжува протромбинското време (ПТ) и би можел да се користи како груба проценка на антикоагулантниот ефект. Подобар за проценка на антикоагулантниот ефект на оралниот Фактор Ха инхибитор е анти-Ха анализата.

Овие нови лекови немаат специфичен антидот и справувањето со крвање е симптоматско, со оглед на тоа што овие лекови имаат релативно кусо (5-17 часа) полувреме. Една мала студија сугерира нормализација на коагулационите тестови со неактивиран протромбински комплекс концентрат даван на здрави и релативно млади лица кои примале rivaroxaban, но не е виден ефект со dabigatran. Друга студија нашла дека мала доза на FEIBA ја поништува антикоагулантната активност на rivaroxaban и dabigatran. Сепак, отсуство на нормализација на коагулационите тестови не мора да корелира со отсуството на анти-крвавечкиот ефект како што е покажано на модели со животни.

Периоперативното водење е друго важно размислување. Со оглед на тоа што брз почеток и прекин на активноста на dabigatran etexilate, нема потреба од терапија на премостување со нискомолекуларен хепарин кај повеќето интервенции, иако ова зависи од балансирање на ризикот од мозочен удар/тромбоемболизам vs. крвање (каде што HAS-BLED скорот се покажал како корисен). По хируршката интервенција, може повторно да се започне со НОАЛ штом се достигне ефективна хемостаза. Ефектот на НОАЛ ќе биде евидентен во рамки на неколку часови по првата доза,

Достапните податоци сугерираат дека елективна кардиоверзија може безбедно да се изведе со dabigatran со потреба од 3 недели на терапевтска антикоагулација пред кардиоверзија, да се изведе кардиоверзија и антикоагулацијата да се продолжи минимум уште 4 недели по кардиоверзијата. Честотата на збиднувањата не биле различни меѓу конвенционално и со трансезофагеална ехокардиографија водена кардиоверзија; сепак, одлучувачка е комплијансата кон лекот за периодот на антикоагулацијата за време на кардиоверзија, со оглед на тоа што за разлика од INR за ВКА, не постои лесен начин за проценка на терапевтска антикоагулација. Кај пациенти со ризик фактори за мозочен удар или за кај оние со висок ризик за негова повторна појава, ОАК лекови треба да се продолжат долгорочно било со ВКА или со НОАЛ. Сè уште не се достапни објавени податоци за кардиоверзија со rivaroxaban или apixaban.

Моментално не постојат контролирани податоци за ризик-корист профилот на изведување на катетер аблација при непрекинато давање на НОАЛ. Аблација кај пациент додека сè уште е на непрекината терапија на НОАЛ би можела да носи мал теоретски ризик, со оглед на тоа што недостатокот на антидот би можел да ги зголеми големите крвавечки

компликации. Податоци од ограничени серии сугерираат дека соодветен третман со dabigatran по аблација е поврзан со низок ризик од емболии или крвавечки компликации, иако куси епизоди на прекин на давање на dabigatran се поврзани со повеќе тромбоемболиски и крвавечки компликации.

Пациенти кои се лекуваат со НОАЛ би можеле да имаат симптоми на акутен коронарен синдром (АКС) и/или да имаат перкутана коронарна интервенција (ПКИ). Истовремено користење на антитромбоцитна терапија со НОАЛ значајно го зголемува ризикот од крвање како што е случајот на комбинација на АОЛ со антитромбоцитна терапија. Кај пациенти со ПФ и со ризик од мозочен удар, без оглед на HAS-BLED скорот, ОАК терапијата сè уште дава корист (намален морталитет и големи несакани срцеви збиднувања), но со повеќе крвање. Во отсуство на груби податоци, кај пациенти со ПФ и со АКС или ПКИ/стентирање, препораките засновани на консензус на експерти за водење на вакви пациенти треба да се следат како што е наведено во ESC водичот од 2010 година или моменталните консензуални Европски или Северноамерикански документи. Така, потребен е период на тројна терапија (ОАК плус аспирин плус clopidogrel), следен со комбинација на ОАК плус единечен антитромбоцитен лек и по една година лекувањето би можело да биде само со ОАК кај стабилни пациенти, каде ОАК може да биде приспособена доза терапија со ВКА или најверојатно НОАЛ. Значајно е дека единствената студија во која користењето на clopidogrel не било контраиндицирано била RE-LY, така што податоци за тројна терапија со НОАЛ (кога се дава во дози наменети за превенција од мозочен удар кај пациенти со ПФ) се ограничени.

Пациент кој се лекува со dabigatran би можел да има АКС и со оглед на тоа што постои незначајно, но мало нумеричко зголемување на МИ збиднувања со dabigatran спореден со warfarin, засегнат клинички лекар би можел да размисли да користи ВКА како алтернатива на НОАЛ (На пример: rivaroxaban или apixaban). Постојат малку докази да го поддржат ова, заради тоа што релативните ефекти на dabigatran vs. warfarin за миокардни исхемични збиднувања биле во согласност кај пациентите со или без анамнеза за прележан МИ или коронарна артериска болест (КАБ). Иако мала доза на rivaroxaban (2.5 mg или 5 mg два пати дневно) била користена со одредена корист во АКС, не постојат податоци за АКС поврзан со дозата на rivaroxaban користен за антикоагулација на ПФ (20 mg еднаш дневно). Apixaban, користен во доза за превенција од мозочен удар (5 mg два пати дневно) во услови на АКС во комбинација со аспирин плус clopidogrel, бил поврзан со отсуство на намалување на кардиоваскуларни збиднувања, но со вишок на големи крвавења. Пациенти со ПФ и стабилна васкуларна болест (На пример: без акутни збиднувања или реваскуларизација за > 12 месеци, без оглед дали е на коронарна или периферна артериска болест) може да се води само со ОАК, било како приспособена доза на ВКА или најверојатно НОАЛ. Кај таквите пациенти нема потреба од придружно давање на аспирин, кој би можел да го зголеми ризикот од сериозно крвање, вклучително интракранијано крвање.

Пациент кој е на терапија со НОАЛ би можел да доживее акутен исхемичен мозочен удар. Ако aPTT е продолжено кај пациент кој е под терапија со dabigatran (или PT со rivaroxaban), треба да се претпостави дека пациентот е антикоагулиран и тромболиза не треба да се дава. Со оглед на тоа што dabigatran од 150 mg два пати дневно доведува до значајно намалување на исхемичен и крвавечки мозочен удар, доколку се појави акутен исхемичен мозочен удар додека пациентот е на терапија со rivaroxaban или apixaban (ниеден од двата значајно не го намалува исхемичниот мозочен удар во споредба со warfarin, податок од соодветните студии), клиничарот би можел наместо нив да ја земе предвид употребата на dabigatran од 150 mg два пати дневно. Алгоритмот кој го илустрира изборот на антитромботична терапија и справувањето со крвање кај пациентите кои се лекуваат со НОАЛ, а имаат ПФ даден е на Графиконите 4 и 5. Иако НОАЛ би можеле да се претпочитаат врз основа на клиничките студии, клиничарите треба да останат свесни дека клиничкото искуство со овие лекови е сè уште ограничено и дека грижа, будност и натамошни информации за нивната ефикасност во клиничката практика се потребни.

Клучни точки

- Ефикасноста на превенцијата од мозочен удар со аспирин е слаба со потенцијал за штетно влијание, со оглед на тоа што ризикот од големо крвање (и интракранијален мозочен удар) со аспирин не е значајно различно од она на ОАК терапија, особено кај возрасните.
- Користење на антитромбоцитна терапија (како аспирин-clopidogrel комбинирана терапија или помалку ефикасната монотерапија со аспирин за оние кои не можат да ја поднесуваат комбинацијата на аспирин- clopidogrel) за превенција од мозочен удар кај ПФ треба да се ограничи на неколку пациенти кои одбиваат каква било форма на ОАК терапија.
- CHA₂DS₂-VASc скорот е подобар во идентификацијата на пациенти со “вистински низок ризик” и ПФ и е исто добар колку- и можно е подобар- од скоровите како што е CHADS₂ во идентификацијата на пациентите кои може да доживеат мозочен удар и тромбоемболизам.
- HAS-BLED скорот дозволува клиничарот да има информативна проценка за ризикот од крвање и, важно, да ги натера да мислат на коректибилните ризик фактори за крвање. Кај пациенти со HAS-BLED скор ≥ 3 , внимание и редовни прегледи се препорачуваат, како и напори за корекција на евентуално реверзибилните ризик фактори за крвање. Висок HAS-BLED скор, сам за себе, не треба да се користи за да се исклучат пациенти од терапија со ОАК.
- НОАЛ нудат подобра ефикасност, безбедност и удобност во споредба со ОАК лекови и ВКА. Така, каде ОАК е препорачана, еден од НОАЛ-било директен тромбин инхибитор (dabigatran) или орален фактор Ха инхибитор (На пример: rivaroxaban, apixaban)- треба да се земе предвид наместо приспособената доза на ВКА (INR 2-3) кај повеќето пациенти со ПФ.
- Постојат недоволно докази за препорака на еден во однос на друг НОАЛ, иако некои карактеристики на пациентите, комплијансата и подносливоста кон лековите, како и цената на чинење би можеле да бидат важни во размислувањето за изборот на медикамент.

Современи препораки за антитромботична терапија

Препораки за антитромботична терапија треба да бидат засновани врз присуство (или отсуство) на ризик фактори за мозочен удар и тромбоемболизам (Табела 7). Овој заснован на ризик фактори приод може исто така да се прикаже како на бодови-заснован скор систем, CHA₂DS₂-VASc скор (види Табела 6 за дефиниција, Графикон 4). Многу современи клинички студии за превенција од мозочен удар кај ПФ вклучиле некои од овие дополнителни ризик фактори како нивни критериуми за вклучување.

Во сите случаи каде ОАК терапија се зема предвид, потребна е дискусија со пациентот за и против, евалуација на ризикот од крвечки компликации, способноста за безбедно одржување на усогласената антикоагулација и желбите на пациентот (види препораки подолу во текстот).

Табела 7. Приод кон тромбoproфилакса кај пациенти со ПФ.

Ризик категорија	CHA ₂ DS ₂ -VASc скор	Препорачана антитромботична терапија
Еден “главен” ризик фактор или ≥ 2 “клинички релевантни кои не се главни” ризик фактори	≥ 2	ОАК ^a
Еден “клинички релевантен кој не е главен” ризик фактор	1	Или ОАК ^a или аспирин од 75-325 mg дневно. Се претпочита: ОАК наместо аспирин.
Без ризик фактори	0	Или аспирин од 75-325 mg дневно или без антитромбоцитна терапија. Се претпочита: без антитромбоцитна терапија наместо аспирин.

INR= international normalized ratio (интернационален нормализиран однос); ОАК=орална антикоагулантна терапија како што се антагонисти на витамин К (ВКА) усогласени на интензитет на антикоагулација од INR од 2.0-3.0 (цел 2.5); CHA₂DS₂-VASc [congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65–74, and sex category (female)].

^a ОАК како што се антагонисти на витамин К (ВКА) усогласени на интензитет на антикоагулација од INR од 2.0-3.0 (цел 2.5). Новите ОАК лекови кои би можеле да бидат одржливи алтернативи за ВКА, би можеле крајно да бидат земени предвид. На пример, доколу обете дози на dabigatran etexilate добијат дозвола од регулаторните тела за превенција од мозочен удар кај ПФ, препораките за тромбопрофилакса би можеле да се развијат како што следува, земајќи ја предвид стратификацијата на ризиците од мозочен удар и крвање:

(а) Каде оралната антикоагулација е соодветна терапија, dabigatran може да се земе предвид како алтернативна на усогласената доза на ВКА терапија. (i) Ако пациентот е со низок ризик од крвање (На пример: HAS-BLED скор од 0-2; види Табела 8 за дефиниција на HAS-BLED скорот), dabigatran од 150 mg даден два пати дневно може да се земе предвид во светлото на подобрена ефикасност во превенцијата од мозочен удар и системски емболизам (но со пониска фреквенција од интракранијално крвање и слична фреквенција на големи крвавечки збиднувања, во споредба со warfarin); и (ii) Ако пациентот има мерлив ризик од крвање (На пример: HAS-BLED скор \geq 3), dabigatran од 110 mg даден два пати дневно може да се земе предвид во светлото на слична ефикасност во превенцијата од мозочен удар и системски емболизам (но со пониска фреквенција од интракранијално крвање и големи крвавечки збиднувања, во споредба со ВКА); (б) Кај пациенти со еден “клинички релевантен кој не е главен” ризик фактор за мозочен удар, dabigatran од 110 mg даден два пати дневно може да се земе предвид во светлото на слична ефикасност со ВКА во превенцијата од мозочен удар и системски емболизам, но со пониска фреквенција од интракранијално крвање и големи крвавечки збиднувања во споредба со ВКА и (најверојатно) аспирин. (в) Пациенти без ризик фактори за мозочен удар (На пример: CHA₂DS₂-VASc =0) е јасно дека се со толку низок ризик што било аспирин од 75-325 mg дневно или отсуство на антикоагулантна терапија се препорачани. Каде е можно, отсуство на употреба на антиромботична терапија треба да се земе предвид кај таквите пациенти, наместо аспирин, со оглед на ограничените податоци за користа на аспиринот во оваа група на пациенти (На пример: осамена ПФ) и поради потенцијалните несакани ефекти, особено крвање.

Ризик од крвање

Проценката на ризикот од крвање треба да биде дел од проценката на пациентит пред да се започне со давање на антикоагулантна терапија. И покрај антикоагулацијата кај повозрасните пациенти со ПФ, фреквенцијата на интрацеребралното крвање е значително пониска отколку во минатото, типично изнесувајќи меѓу 0.1 и 0.6% во современите извештаи. Ова би можело да ја одражува понискиот интензитет на антикоагулираност, повеќе внимателно регулирање на дозите или подобрата контрола на хипертензијата. Интракранијалното крвање се зголемува со INR вредностите од $> 3.5-4.0$, додека не постои зголемување на ризикот од крвање со INR вредности меѓу 2.0 и 3.0 во споредба со пониските INR вредности.

Различни ризик скорови за крвање се потврдени за ризик од крвање кај пациенти на антикоагулантна терапија, но сите имаат различни модалитети во евалуацијата на ризиците од крвање и се категоризираат во ниско-, умерено- и високо-ниво на ризик, вообичаено за голем ризик од крвање. Умно е да се претпостави дека големиот ризик од крвање со аспирин е сличен на оној со ВКА, особено кај возрасни индивидуи. Стравот од паѓање би можел да биде преценет со оглед на тоа што пациентот треба да падне ~300 пати годишно за ризикот од интракранијално крвање да ја надмине користа од ОАК во превенција од мозочен удар.

Со користење на група од “реалниот свет” од 3978 Европски субјекти со ПФ од Euro Heart Survey, нов едноставен ризик скор на крвање, HAS-BLED [hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly], е изведен (Табела 8). Се чини умно да се користи HAS-BLED скор за да се процени ризикот од крвање кај пациенти со ПФ, при што скор од ≥ 3 укажува на “висок

ризик”, но извесна претпазливост и регуларна анализа кај пациентите е потребна по започнувањето на анти тромботична терапија, без оглед дали се користи ВКА или аспирин.

Табела 8. Клинички карактеристики кои го сочинуваат HAS-BLED ризик скорот на крвање.

Буква	Клинички карактеристики ^а	Доделени бодови
H	Хипертензија	1
A	Абнормална бубрежна или црнодробна функција (секој по 1 бод)	1 или 2
S	Мозочен удар	1
B	Крвање	1
L	Лабилни INR	1
E	Возрасни (На пример: возраст > 65 години)	1
D	Лекови или алкохол (секој по 1 бод)	1 или 2
		Максимум 9 бодови

^а = “Хипертензијата” е дефинирана како систолен артериски притисок > 160 mmHg”. “Абнормална бубрежна функција” е дефинирана како присуство на хронична дијализа или трансплантација на бубрег или серум креатинин ниво $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. “Абнормална црнодробна функција” е дефинирана како хронична црнодробна болест (На пример: цироза) или биохемиски доказ за значајно црнодробно нарушување (На пример: вредност на билирибун >2 пати над нормалната граница, заедно со aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase > 3 пати над нормалната граница, и др). “Крвање” се однесува на претходна анамнеза за крвање и/или предиспозиција за крвање, на пример крвечка диетеза, анемија и друго. “Лабилни INR” се однесува на нестабилно/високо ниво на INR или кратко време во терапевтски распон (На пример: < 60%). Лекови/алкохол се однесува на истовремено користење на лекови како што се анти тромботични лекови, нестероидни анти-инфламаторни лекови или злоупотреба на алкохол, и др.
INR= international normalized ratio (интернационален нормализиран однос).

Оптимален интернационален нормализиран однос

Моментално, нивото на антикоагулираност е претставено како INR кој е изведен од односот меѓу актуелното протромбинско време и она што е стандардизиран контролен серум.

Засновано врз достигнување на баланс меѓу ризикот од мозочен удар со ниско INR и зголемениот ризик од крвање со висок INR, INR од 2.0-3.0 е веројатно оптимален распон за превенција од мозочен удар и системски емболизам кај пациенти со невалвуларна ПФ.

Еден од многу проблеми со антикоагулацијата со ВКА е високата интериндивидуална и интраиндивидуална варијација на INR. ВКА исто така имаат значајни интеракции со лекови, храна и алкохол. Просечно, во контролирани клинички студии пациентите можеле да се одржуваат во посакуваниот INR распон од 2.0-3.0 во 60-65% од времето, но многу студии од “реалниот свет” сугерираат дека ова би можело да биде < 50% од времето. Навистина, имајќи ги пациентите под терапевтскиот распон во < 60% од времето би можело комплетно да ја поништи користа од ВКА.

Додека понискиот целен INR распон (1.8-2.5) е предложен за возрасни, ова не е засновано на каква било голема студија базирана на докази. Кохортните студии сугерираат 2 пати поголем ризик од мозочен удар при INR од 1.5-2.0 и поради тоа се ниво на INR < 2.0 не се препорачува.

Одржувањето, сигурноста и ефективност на INR во рамки на распонот може да биде под влијание на фармакогенетиката на ВКА терапијата, особено cytochrome P450 2C9 генот (CYP2C9) и витамин К epoxide reductase complex 1 ген (VKORC1). CYP2C9 и VKORC1 генотиповите може да имаат влијание врз дозата на warfarin-от која е потребна, додека CYP2C9 варијантата на генотиповите е поврзана со крвавечки збиднувања. Систематично определување на генотипот вообичаено не е потребно, и е малку веројатно да биде исплатливо кај типични пациенти со невалвуларна ПФ, но би можело да биде исплатливо кај пациенти со висок ризик од крвање кои започнуваат со ВКА терапија.

Тестирање на пациентот и самоследење на антикоагулацијата

Самоследење (мониторирање) би можело да се земе предвид доколку постои желба од страна на пациентот кој е истовремено физички и когнитивно способен да изведе тест за самоследење и, ако не е, назначен негувател би можел да помогне. Соодветен тренинг од страна на компетентен здравствен професионалец е важна и пациентот треба да остане во контакт со назначен лекар. Уредите за самоследење имаат исто така потреба за обезбедување на гаранции за квалитет и калибрација.

Специјални ситуации

Пароксизмална преткоморна фибрилација

Ризиците за мозочен удар у тромбоемболија при пароксизмална ПФ не се добро дефинирани и таквите пациенти се малку застапени (вообичаено < 30%) во клиничките студии на тромбопрофилактика. Ризикот од мозочен удар при пароксизмална ПФ не се разликува од оној кај перзистентна или перманентна ПФ и зависи од присуството на ризик фактори за мозочен удар. Затоа, пациентите со пароксизмална ПФ треба да примаат ОАК терапија според нивниот ризик скор.

Периоперативна антикоагулација

Пациентите со ПФ кои се на антикоагулантна терапија пред хируршка интервенција или пред инвазивна процедура ќе треба привремено да прекинат со ВКА третман. Многу од хирурзите бараат INR да биде < 1.5 или дури да се изведе нормализација на INR пред да се започне со хируршка интервенција. Ризикот од клинички значајно крвање, дури и меѓу амбулантски пациенти кај кои се изведуваат мали интервенции, треба да се измери во однос на ризикот од мозочен удар и тромбоемболизам кај индивидуален пациент пред давањето на антикоагулантната премостувачка терапија.

Ако ВКА кој се користи е warfarin-от, којшто има полу-живот од 36-42 часа, третманот треба да се прекине ~ 5 дена пред хируршката интервенција (кореспондира со околу пет полу-животи на warfarin-от), за да овозможи INR-то да падне соодветно. Ако ВКА е rhenoprogosomom, третманот треба да се прекине 10 дена пред хируршката интервенција, засновано врз полу-животот на rhenoprogosomom од 96-140 часови. Би било умно да се преземаат хируршки или дијагностички процедури кои носат ризик од крвање во присуство на субтерапевтска антикоагулација до 48 часа без супституција со хепарин, со оглед на нискиот ризик од тромбоемболизам во овој период. ВКА треба повторно да се воведат со “вообичаена” доза на одржување (без доза на оптоварување) вечерта од (или утрото потоа) хируршката интервенција, претпоставувајќи дека постои соодветна хемостаза. Ако е потребно да се изведе хируршка интервенција додека INR е сè уште висок (>1.5), давање на ниска доза на витамин К (1-2 mg) за нормализација на INR би можело да се земе предвид.

Кај пациентите со механички срцеви валвули или ПФ со висок ризик од тромбоемболизам, третманот може да биде проблематичен. Таквите пациенти треба да се земат предвид за “премостувачка” антикоагулација со терапевтски дози на или нискомолекуларен хепарин (НМХ) или нефракциониран хепарин (НФХ) за време од времиот прекин со ВКА третман.

Стабилна васкуларна болест

Многу од пациентите со ПФ кои се на антикоагулантна терапија имаат стабилна коронарна или каротидна болест и/или ПАБ, такашто вообичаена пракса е да се третираат ваквите пациенти со ВКА плус еден од антитромбоцитните лекови, вообичаено аспирин. Додавањето на аспирин на ВКА не го намалува ризикот од мозочен удар и васкуларни збиднувања (вклучувајќи миокарден инфаркт), но значајно го зголемува ризикот од крвавечки збиднувања.

Акутен коронарен синдром и/или перкутани коронарни интервенции

Моменталните водичи за акутен коронарен синдром (АКС) и/или перкутани коронарни интервенции (ПКИ) препорачуваат користење комбинација на аспирин-clopidogrel по АКС и имплантација на стент (4 недели за метален стент, 6-12 месеци за обложени со лекови стентови). Неупотребата на ВКА е поврзана со зголемена смртност и големи несакани срцеви збиднувања, без значајна разлика во однос на фреквенциите на крвање кај пациентите со или без ВКА третман. Преваленцијата на големо крвање со тројна терапија (ВКА, аспирин и clopidogrel) е 2.6-4.6% на 30 дена, а расте на 7.4-10.3% после 12 месеци третман. Така, тројната терапија изгледа има прифатлив ризик-корист однос доколку се дава пократко (На пример: 4 недели) со низок ризик од крвање.

Систематичен преглед и консензуален документ кој е објавен од страна на работната група за тромбоза при Европското кардиолошко здружение (ESC Working Group on Thrombosis), одобрено од страна на EHRA и European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), сугерираат дека со лекови обложените стентови треба да се избегнуваат и тројната терапија (ВКА, аспирин и clopidogrel) да се користи кусо време следена од терапија со ВКА плус единечен антитромбоцитен лек (или clopidogrel или аспирин) за подолг период (Табела 9). Кај пациенти со стабилна васкуларна болест (На пример: без акутни исхемични збиднувања или ПКИ/стент процедура во претходната година), ВКА монотерапија треба да се користи и придружна антитромбоцитна терапија не треба да се препишува. Објавените податоци ја поддржуваат употребата на ВКА за секундарна превенција кај пациенти со коронарна артериска болест и ВКА е барем ефикасна колку аспиринот.

Табела 9. Антитромботична стратегија која следи по стентирање на коронарни артерии кај пациенти со ПФ кои имаат умерен до висок ризик од тромбоемболија (кај кои орална антикоагулантна терапија е потребна).

Ризик од крвање	Клинички услови	Имплантиран стент	Режим на антикоагулација
Низок до умерен (На пример: HAS-BLED скор 0-2)	Елективна	Метален	<u>1 месец:</u> тројна терапија на ВКА (INR 2.0–2.5) + аспирин ≤ 100 mg/дневно + clopidogrel 75mg/дневно <u>Доживотно:</u> само ВКА (INR 2.0–2.5)
	Елективна	Обложен со лек	<u>3 (-olimus група^a) и 6 (-paclitaxel група) месеци:</u> тројна терапија на ВКА (INR 2.0–2.5) + аспирин ≤ 100 mg/дневно + clopidogrel 75mg/дневно <u>До 12 месеци:</u> комбинација на ВКА (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75mg/дневно ^b (или аспирин 100 mg/дневно) <u>Доживотно:</u> само ВКА (INR 2.0–2.5)
	АКС	Метален/ обложен со лек	<u>6 месеци:</u> тројна терапија на ВКА (INR 2.0–2.5) + аспирин ≤ 100 mg/дневно + clopidogrel 75mg/дневно <u>До 12 месеци:</u> комбинација на ВКА (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75mg/дневно ^b (или аспирин 100 mg/дневно) <u>Доживотно:</u> само ВКА (INR 2.0–2.5)
Висок (На пример: HAS-BLED скор ≥ 3)	Елективна	Метален ^b	<u>2-4 недели:</u> тројна терапија на ВКА (INR 2.0–2.5) + аспирин ≤ 100 mg/дневно + clopidogrel 75mg/дневно <u>Доживотно:</u> само ВКА (INR 2.0–2.5)
	АКС	Метален ^b	<u>6 месеци:</u> тројна терапија на ВКА (INR 2.0–2.5) + аспирин ≤ 100 mg/дневно + clopidogrel 75mg/дневно <u>До 12 месеци:</u> комбинација на ВКА (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75mg/дневно ^b (или аспирин 100 mg/дневно) <u>Доживотно:</u> само ВКА (INR 2.0–2.5)

АКС=акутен коронарен синдром; ВКА= витамин К антагонист; INR= international normalized ratio (интернационален нормализиран однос).

Желудечна протекција со инхибитори на протонска пумпа (ППИ) треба да се земат предвид каде е неопходно.

^a Sirolimus, everolimus и tacrolimus.

^b Комбинација на ВКА (INR 2.0–2.5) + аспирин ≤ 100 mg/дневно (со ППИ ако се индицирани) би можела да се земат предвид

^b Обложени со лекови стентови треба да се избегнуваат ако е можно, но, ако се користат потребно е размислување за подолготрајна (3-6 месеци) употреба на тројна терапија.

Елективна перкутана коронарна интервенција

При елективна ПКИ, стентови обложени со лекови треба да се ограничени на клинички и/или анатомски ситуации, како што се долги лезии, мали крвни садови, дијабетес и друго,

каде се очекува нивна значајна корист во споредба со металните стентоби, а тројна терапија (ВКА, аспирин и clopidogrel) треба да се користи 4 недели. По ПКИ со метален стент, пациентите со ПФ и стабилна коронарна артериска болест треба да примаат долготрајна терапија (12 месеци) на ОАК плус clopidogrel 75 mg дневно или, алтернативно, аспирин од 75-100 mg дневно, плус желудечна протекција со инхибитори на протонска пумпа (ППИ), H₂-рецептор антагонисти, или антациди кои зависат од ризиците од крвање и тромбоза кај индивидуален пациент. Тројната терапија (ВКА, аспирин и clopidogrel) треба да се дава најмалку 1 месец по имплантација на метален стент, но многу подолго за со лекови обложени стентови [≥ 3 месеци за “-olimus-и” (sirolimus, everolimus, tacrolimus) типови на обложени стентови и најмалку 6 месеци за paclitaxel-обложени стентови], после што би можело да се продолжи со ВКА и clopidogrel 75 mg дневно или, алтернативно, аспирин од 75-100 mg дневно, плус желудечна протекција било со инхибитори на протонска пумпа (ППИ), H₂-рецептор антагонисти, или антациди.

Кога пациентите со ПФ и антикоагулантна терапија имаат умерен до висок ризик од тромбоемболизам, непрекинатата антикоагулантна стратегија може да се претпочита за време на ПКИ и радијалниот приод треба да се користи како прв избор дури и при терапевтска антикоагулација (INR 2-3).

Миокарден инфаркт без ST-сегмент елевација

Кај пациенти со миокарден инфаркт без ST-сегмент елевација, се препорачува двојна антиромбоцитна терапија со аспирин плус клопидогрел, но кај пациенти со ПФ и умерен до изразен ризик од мозочен удар, ОАК терапија треба исто така да се даде. Во акутни услови, на пациентите често им се даваат аспирин, clopidogrel, НФХ или НМХ (На пример: епохарапин) или бивалирудин и/или гликопротеин IIb/IIIa инхибитор (ГПИ). Стентови обложени со лекови треба да бидат ограничени на клинички ситуации кои се опишани погоре во текстот (види Табела 9). Непрекинатата ОАК стратегија се претпочита и радијалниот приод треба да се користи како прв избор.

За умерен или долгорочен третман, тројна терапија (ВКА, аспирин и clopidogrel) треба да се користи во иницијалниот период (3-6 месеци), или за подолг период кај селектирани пациенти со низок ризик од крвање. Кај пациенти со висок ризик од кардиоваскуларни тромботични компликации [На пример: висок Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) или TIMI ризик скор], долготрајна терапија со ВКА би можела да се комбинира со clopidogrel 75 mg дневно (или, алтернативно, аспирин од 75-100 mg дневно плус желудечна протекција) за 12 месеци.

Акутен миокарден инфаркт со ST-сегмент елевација со примарна перкутана интервенција

Во акутни услови на ваквите пациенти често им се дава аспирин, clopidogrel и heparin. Кога пациентите имаат поголемо тромботично оптоварување, bivalirudin или ГПИ би можеле да се дадат како “bail-out” (полог) опција. Механичкото отстранување на тромбот (На пример: аспирација на тромб) се охрабрува. Со оглед на ризикот од крвање кај таквата комбинација на антиромботична терапија, ГПИ или bivalirudin треба да не се земат предвид ако INR е > 2 , освен за “bail-out” (полог) опција. За умерен или долгорочен третман, тројна терапија (ВКА, аспирин и clopidogrel) треба да се користи во иницијалниот период (3-6 месеци), или за подолг период кај селектирани пациенти со низок ризик од крвање, селдено со подолга терапија (до 12 месеци) со ВКА плус clopidogrel 75 mg дневно (или, алтернативно, аспирин од 75-100 mg дневно плус желудечна протекција).

Акутен мозочен удар

Акутниот мозочен удар е вообичаено прва презентација на пациент со ПФ, со оглед на тоа што аритмијата често се развива асимптоматски. Постојат ограничени податоци од студиите за водење на нивниот третман и постои загриженост дека пациентите во првите 2 недели по кардиоемболиски ризик се со највисок ризик од повторен мозочен удар поради натамошен тромбоемболизам. Како и да е, а антикоагулантна терапија во акутната фаза би можела да доведе до интракранијално крвање или крвавечка трансформација на инфарктот.

Кај пациенти со ПФ кои се преставуваат со акутен мозочен удар или ТИА, неконтролирана хипертензија би требала соодветно да се истретира пред антитромботичниот третман да започне, и визуализација на мозокот, КТ или магнетна резонанца (МРИ) треба да се направат за да се исклучи крвање. Во отсуство на крвање, антикоагулантна терапија треба да се започне по 2 недели, но, во присуство на крвање, антикоагулантна терапија не треба да се дава. Кај пациенти со ПФ и акутна ТИА, антикоагулантна терапија треба да започне што е можно порано во отсуство на церебрален инфаркт или крвање.

Асимптоматски мозочен удар

Како што кај пациентите со ПФ мозочниот удар е примарно емболиски, детекцијата на асимптоматска мозочна емболија би ги идентификувала пациентите со висок ризик од тромбоемболизам. Методите за визуелизација на мозокот (КТ/МРИ) покажуваат повисока инциденција на асимптоматски мозочни удари кај пациентите со ПФ во споредба со контроли во синусен ритам. Транскранијалниот Доплер ултразвук би можел да ги идентификува асимптоматските пациенти со активен извор на емболуси или пациентите со претходен мозочен удар кои се со висок ризик за негово повторување.

Акутен флатер

Поврзаноста на ризикот од мозочен удар и преткоморниот флатер е испитувана ретроспективно кај голем број постари пациенти и е слична на таа видена при ПФ. Така, тромбoproфилакса кај пациенти со преткоморен флатер треба да го следи истите препораки како кај пациентите со ПФ.

Препораки за превенција од тромбоемболизам.

	Класа*	Ниво на доказ
Препораки за превенција од тромбоемболизам кај невалвуларна ПФ-општо		
Антитромботичната терапија за превенција од тромбоемболизам е препорачана кај сите пациенти со ПФ, освен кај оние пациенти (мажи и жени) кои се со низок ризик (возраст < 65 години и “осамена” ПФ), или постоење на контраиндикации.	I	A
Избор на антитромботичната терапија треба да се направи според апсолутниот ризик од мозочен удар/тромбоемболизам и крвање и според нето клиничката корист кај дадениот пациент.	I	A
CHA ₂ DS ₂ -VASc скорот се препорачува како сретство во проценката на ризикот од мозочен удар кај невалвуларна ПФ.	I	A
Кај пациенти со CHA ₂ DS ₂ -VASc скор од 0 (На пр.: возраст < 65 години со „осамена” ПФ) кои се со низок ризик, не се препорачува антитромботична терапија.	I	B
Кај пациенти со CHA ₂ DS ₂ -VASc скор ≥ 2, ОАК терапија со <ul style="list-style-type: none"> ▪ Приспособена доза на ВКА (INR 2-3); или ▪ Директен тромбин инхибитор (dabigatran); или ▪ Орален фактор Ха инхибитор (На пр.: rivaroxaban, apixaban)† се препорачува, ако не е контраиндицирана.	I	A
Кај пациенти со CHA ₂ DS ₂ -VASc скор од 1, ОАК терапија со <ul style="list-style-type: none"> ▪ Приспособена доза на ВКА (INR 2-3); или ▪ Директен тромбин инхибитор (dabigatran); или ▪ Орален фактор Ха инхибитор (На пр.: rivaroxaban, apixaban) † треба да се земе предвид, засновано врз проценка на ризик од крвавечки компликации и преференциите на пациентот.	IIa	A

Пациенти од женски пол кои се на возраст од < 65 години и имаат “осамена” ПФ (но сè уште имаат CHA ₂ DS ₂ -VASc скор од 1 врз основа на нивната возраст) се со низок ризик и анти тромботична терапија не би требало да се зема предвид.	Па	В
Кога пациентите одбиваат да користат ОАК терапија (без оглед дали е ВКА или НОАЛ), анти тромбоцитна терапија треба да се земе предвид, користејќи ја комбинираната терапија со аспирин од 75-100 mg плус clopidogrel од 75 mg дневно (каде постои низок ризик од крвање) или –помалку ефикасно- аспирин од 75-325 mg дневно.	Па	В
Препораки за превенција од тромбоемболизам кај невалвуларна ПФ -НОАЛ		
Кога приспособена доза на ВКА (ИНР 2-3) не може да се користи кај пациент со ПФ каде ОАК терапија е препорачана, поради потешкотии на одржување на терапевтска антикоагулација, почувствувани несакани ефекти од ВКА, или неспособност да за зема или презема INR следење, еден од НОАЛ, било: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Директен тромбин инхибитор (dabigatran); или ▪ Орален фактор Ха инхибитор (На пр.: rivaroxaban, apixaban) † се препорачува. 	I	В
Каде ОАК терапија е препорачана, еден од НОАЛ, било: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Директен тромбин инхибитор (dabigatran); или ▪ Орален фактор Ха инхибитор (На пр.: rivaroxaban, apixaban) † треба да се земе предвид подобро од приспособена доза на ВКА (ИНР 2-3) за повеќето пациенти со невалвуларна ПФ засновано врз нето клиничката корист. 	Па	A
Каде dabigatran е препишан, доза од 150 mg два пати дневно треба да се земе предвид за повеќето пациенти како претпочитана во однос на 110 mg два пати дневно, при што последнава доза препорачана е кај: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Возрасни пациенти, возраст ≥ 80 години ▪ Придружно користење на интерактивни лекови (На пр.: verapamil) ▪ Висок ризик од крвање (HAS-BLED скор ≥ 3) ▪ Умерена бубрежна дисфункција (креатинин клиренс 30-49 mL/min) 	Па	В
Каде rivaroxaban се зема предвид, доза од 20 mg еднаш дневно треба да се земе предвид за повеќето пациенти како претпочитана во однос на 15 mg еднаш дневно, при што последнава доза препорачана е кај: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Висок ризик од крвање (HAS-BLED скор ≥ 3) ▪ Умерена бубрежна дисфункција (креатинин клиренс 30-49 mL/min) 	Па	C
Базална и натамошна регуларна проценка на бубрежната функција (креатинин клиренс) е препорачана кај пациенти по започнување на терапија со НОАЛ, што треба да се прави годишно, но почесто кај оние со умерена бубрежна дисфункција каде креатинин клиренс треба да се проценува 2-3 пати годишно.	Па	В
НОАЛ (dabigatran, rivaroxaban, и apixaban) † не се препорачани кај пациенти со изразена бубрежна дисфункција (креатинин клиренс < 30 mL/min)	III	A

Препораки за превенција од тромбоемболизам кај невалвуларна ПФ -крвање		
Проценка на ризик од крвање е препорачана кога се препишува антитромботична терапија (било со ВКА, НОАЛ, аспирин/clopidogrel, или аспирин)	I	A
HAS-BLED скорот треба да се земе предвид во калкулацијата за проценка на ризик од крвање, при што скор од ≥ 3 индицира “висок ризик” и одредена претпазливост и регуларни контроли се потребни откако ќе се започне со антитромботичната терапија, без оглед дали се работи за ОАК или антитромбоцитна терапија (ннд-А). Коректибилни ризик фактори за крвање [На пр.: неконтролибилен крвен притисок, лабилен ИНР ако пациентот се лекува со ВКА, придружни лекови (аспирин, НСАИЛ и др.), алкохол и др.] треба да се решат (ннд-В). Користење на HAS-BLED скорот треба да се користи за идентификација на моифицирачки ризици од крвање кои треба да се решат, но не треба да биде користен само за исклучување на пациентите од ОАК терапија(ннд-В).	IIa	A B
Ризик од големо крвање со антитромбоцитна терапија (со аспирин-clopidogrel комбинирана терапија, и особено кај возрасни, како и со монотерапија со аспирин) треба да се земе предвид слично како за ОАК терапија.	IIa	B
Препораки за превенција од тромбоемболизам кај невалвуларна ПФ - перикардиоверзија		
Кај пациенти со ПФ во траење од ≥ 48 часа, или кога траењето на ПФ е непознато, ОАК терапија (На пр.: ВКА со INR 2-3 или dabigatran) е препорачана во тек на ≥ 3 недел пред и ≥ 4 недели по кардиоверзија, без оглед на методот (електричен или орална/и.в. фармаколошка)	I	B
Кај пациенти со ризик фактори за мозочен удар или повторна појава на ПФ, ОАК терапија, било со приспособена доза на ВКА (INR 2-3) или со НОАЛ, треба да се продолжи доживотно без оглед на востановување на синусен ритам по кардиоверзија.	I	B
Препораки за превенција од тромбоемболизам кај придружни нарушувања		
За пациенти со ПФ кои имаат механичка срцева валвула, се препорачува целиниот интензитет на антикоагулантната терапија со ВКА треба да се заснова на типот и позицијата на протезата, одржувајќи го INR најмалку на 2.5 при митрална позиција и најмалку 2.0 за аортна валвула.	I	B
Антитромботичен третман се препорачува за пациенти со преткоморен флатер како и кај оние со ПФ.	I	C
Селекцијата на антитромботична терапија треба да се земе предвид со користење на исти критериуми без оглед за кој тип на ПФ се работи (На пример: пароксизмална, перзистентна, перманентна).	IIa	A
Пациенти со ПФ кои <u>немаат</u> механичка срцева валвула или оние кои не се со висок ризик од тромбоемболизам, а кои одат на хируршка или дијагностичка процедура која носи ризик од крвање, прекин на ОАК терапија (со субтерпевтска антикоагулација до 48 часа) треба да се земе предвид, без супституција со хепарин како „премостувачка” антикоагулантна терапија.	IIa	C
Кај пациенти со механичка срцева валвула или ПФ со висок ризик од тромбоемболизам кои одат на хируршка или дијагностичка процедура, треба да се земе предвид „премостувачка” антикоагулантна терапија со терапевтски дози на НМХ или НФХ за време на временитот прекин со ОАК терапија	IIa	C

По хируршката процедура, продолжување на ОАК терапија треба да се земе предвид со „вообичаена” доза на одржување (без доза на оптоварување) вечерта (или следното утро) по хируршката интервенција, претпоставувајќи дека постои соодветна хемостаза.	IIa	B
Ре-евалуација на регуларни интервали на користа, ризиците и потребата од анти тромботична терапија би требало да се земе предвид	IIa	C
Кај пациенти со ПФ кои се претставуваат со акутен мозочен удар или ТИА, третман на неконтролирана хипертензија треба да се земе предвид пред да се започне со анти тромботичен третман и да се направи визуелизација на мозок (компјутеризирана томографија или магнетна резонанца) со цел исклучување на крвање.	IIa	C
Во отсуство на крвање, ОАК терапија треба да се размисли ~ 2 недели по мозочен удар, но во присуство на крвање, антикоагулантна терапија не треба да се дава.	IIa	C
Во присуство на големи мозочни инфаркти, забавување на започнување со антикоагулација треба да се земе предвид со оглед на ризикот од трансформација во крвање.	IIa	C
Кај пациенти со ПФ и акутна ТИА, ОАК терапија треба да се земе предвид што е можно поскоро во отсуство на мозочен инфаркт или крвање.	IIa	C
Кај некои пациенти со еден „клинички релевантен кој не е главен” ризик фактор, на пример, пациент од женски пол на возраст < 65 години без други ризик фактори, аспирин може да се земе предвид наместо ОАК терапија.	IIb	C
Кога поради хируршка процедура е потребно да се прекине со ОАК терапија за подолго од 48 часа кај пациенти со висок ризик, би можело да се размисли за давање на НФХ или субкутано давање на НМХ.	IIb	C
Кај пациенти со ПФ кои имаат опстојувачки мозочен удар или системски емболизам за време на третман со вообичаен интензитет со антикоагулација со ВКА (INR 2.0-3.0), би можело да се земе предвид покачување на интензитетот на антикоагулација до максимум целен INR од 3.0-3.5, наместо додавање на анти тромботичен лек.	IIb	C

ВКА= витамин К антагонист; и.в. = интравенски; INR= international normalized ratio (интернационален нормализиран однос); НМХ=нискомолекуларен хепарин; НОАЛ= нови антикоагулантни лекови; НФХ=нефракциониран хепарин; ОАК= орална антикоагулантна терапија; ПФ=преткоморна фибрилација; ТИА=транзиторна исхемична атака; HAS-BLED=[hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly CHA₂DS₂-VASc= [congestive heart failure, hypertension, age ≥75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65–74, and sex category (female)].

† Арихабан= (се чека одобрување од ЕМА и FDA): информациите се препишување на лекот се чекаат.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

] Препораки за анти тромботична терапија при ПФ и АКС/ПКИ.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
По елективна ПКИ кај пациенти со ПФ со стабилна коронарна артериска болест, треба да се земе предвид имплантација на метален стент, а да се избегнуваат обложени со лек стентови или стриктно да бидат ограничени за оние со клинички и/или анатомски ситуација (На пример: долги лезии, мали крвни садови, дијабете, и др.), каде се очекува значајна корист во споредба со металните стентови.	IIa	C
По елективна ПКИ, тројна терапија (ВКА, аспирин, clopidogrel) би требала да се земе предвид за краток период, следена со подолготрајна терапија (до 1 година) со ВКА плус clopidogrel од 75 mg дневно (или, алтернативно, аспирин од 75-100 mg дневно, плус желудечна протекција со ППИ, H ₂ антагонисти, или антациди).	IIa	C
По елективна ПКИ, clopidogrel треба да се земе предвид во комбинација со ВКА плус аспирин за минимум 1 месец по имплантација на метален стент, но подолго по имплантација на со лек обложен стент (најмалку 3 месеци за sirolimus-обложен стент и најмалку 6 месеци за prasugrel-обложен стент); следени со ВКА плус clopidogrel од 75 mg дневно (или, алтернативно, аспирин од 75-100 mg дневно, плус желудечна протекција со ППИ, H ₂ антагонисти, или антациди) треба да се земе предвид, ако е потребно.	IIa	C
По АКС со или без ПКИ кај пациенти со ПФ, тројна терапија (ВКА, аспирин, clopidogrel) би требала да се земе предвид за краток период (3-6 месеци) или подолго кај селектирани пациенти со низок ризик од крвање, следена со подолготрајна терапија (до 1 година) со ВКА плус clopidogrel од 75 mg дневно (или, алтернативно, аспирин од 75-100 mg дневно, плус желудечна протекција со ППИ, H ₂ антагонисти, или антациди).	IIa	C
Кај пациент со антикоагулантна терапија кој е со висок ризик од тромбоемболизам, непрекината терапија со ВКА се претпочита како стратегија, а радијален приод да биде користен како прв избор дури и за време на терапевтска антикоагулација (INR 2.0-3.0)	IIa	C
Кога ВКА се даваат во комбинација со clopidogrel или со ниска доза на аспирин, внимателна регулација на интензитетот на антикоагулантната доза би можело да се земе предвид, со INR во распон од 2.0-2.5.	IIb	C
По хируршка реваскуларизација кај апциенти со ПФ, ВКА плус единечен анти тромбоцитен лек може да се земе предвид во првите 12 месеци, но оваа стратегија не е евалуирана темелно и е поврзана со зголемен ризик од крвање.	IIb	C
Кај пациенти со стабилна васкуларна болест (На пример: > 1 година без акутни збиднувања), ВКА монотерапија би можела да се земе предвид, и придружна анти тромбоцитна терапија не треба да се препишува во отсуство на последователно кардиоваскуларно збиднување.	IIb	C

АКС=акутен коронарен синдром; ВКА=витамин К антагонисти; INR= international normalized ratio (интернационален нормализиран однос); ПФ=преткоморна фибрилација; ПКИ=перкутани коронарни интервенции; ППИ=инхибитори на протонска пумпа.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Препораки за антикоагулација при перикардиоверзија.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
За пациенти со ПФ која трае > 48 часа или подолго или кога траењето на ПФ е непознато, ОАК терапија (INR 2.0-3.0) е препорачана најмалку 3 недели пред и во тек на 4 недели по кардиоверзија, без оглед кој метод е користен (електричен и/или орален/интравенски фармаколошки)	I	B
За пациенти со ПФ која бара моментална/ургентна кардиоверзија поради хемодинамска нестабилност, се препорачува хепарин (интравенски НФХ во болус следен со инфузија, или усогласена со телесната тежина терапевтска доза на НМХ).	I	C
По моментална/ургентна кардиоверзија кај пациенти со ПФ која трае > 48 часа или подолго или кога траењето на ПФ е непознато, ОАК терапија е препорачана најмалку 4 недели слично на пациентите кај кои се изведува елективна кардиоверзија.	I	B
За пациенти со ПФ која трае < 48 часа и со висок ризик од мозочен удар, интравенски хепарин или усогласена со телесната тежина терапевтска доза на НМХ се препорачува да биде дадена непосредно пред кардиоверзија, следена со долготрајна ОАК терапија со ВКА (INR 2.0-3.0)	I	B
Ако ПФ трае > 48 часа, ОАК терапија е препорачана најмалку 4 недели по моментална/ургентна кардиоверзија, слично како кај пациентите кај кои се изведува елективна кардиоверзија.	I	B
Кај пациенти со висок ризик од мозочен удар, ОАК терапија со ВКА (INR 2.0-3.0) е препорачано да продолжи долготрајно.	I	B
Како алтернативна на антикоагулацијата пред кардиоверзија, ТЕЕ-водена кардиоверзија е препорачана со цел да се исклучи постоење на тромб во ЛП или во ЛПА.	I	B
За пациенти кај кои се изведува ТЕЕ-водена кардиоверзија кај кои не е идентификувано постоење на тромб, кардиоверзијата е препорачана веднаш по антикоагулацијата со хепарин, а хепаринот треба да се продолжи додека не се востанови ОАК терапијата, што би требала да се одржува најмалку 4 недели по кардиоверзијата.	I	B
За пациенти кај кои се изведува ТЕЕ-водена стратегија и кај кои е идентификувано постоење на тромб, ВКА (INR 2.0-3.0) е препорачано да се даваат најмалку 3 недели, следени со повторена ТЕЕ за да се осигура резолуција на тромбот.	I	C
За пациенти со преткоморен флатер кај кои се изведува кардиоверзија, антикоагулацијата се препорачува исто како за пациенти со ПФ.	I	C
Кај пациенти со ризик фактори за мозочен удар или повторување на ПФ, ОАК терапија треба да се продолжи доживотно без оглед на очигледното одржување на синусен ритам после кардиоверзија.	IIa	B

Ако резолуција на тромбот е евидентна на повторената ТЕЕ, кардиоверзијата треба да биде изведена и ОАК терапија треба да се земе предвид за 4 недели или доживотно (ако се присутни ризик фактори)	Па	С
Ако тромбот постои на повторената ТЕЕ, алтернативна стратегија (На пример: контрола на фреквенцијата) би можела да се земе предвид.	Пб	С
За пациенти со ПФ чие што траење е јасно < 48 часа и не постои тромбоемболични ризик фактор, интравенски хепарин или усогласена со телесната тежина терапевтска доза на НМХ би можеле да се земат предвид пред кардиоверзија, без потреба за орална антикоагулација по кардиоверзија.	Пб	С

ВКА= витамин К антагонист; INR= international normalized ratio (интернационален нормализиран однос); ЛП=лева преткомора; ЛПА=левопреткоморен апендикс; НМХ=нискомолекуларен хепарин; НФХ=нефракциониран хепарин; ОАК= орална антикоагулантна терапија; ПФ=преткоморна фибрилација; ТЕЕ=трансезофагеална ехокардиографија.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Кардиоверзија

Зголемен ризик од тромбоемболизам по кардиоверзија е добро признат. Поради тоа, давање на антикоагулантна терапија се смета за задолжителна пред елективна кардиоверзија за ПФ која трае > 48 часа или ПФ со непознато траење. Засновано врз податоците од опсервационите кохортни студии, ВКА третманот (INR 2.0-3.0) треба да се дава најмалку 3 недели пред кардиоверзијата. Тромбопрофилактика е препорачана за електрична и фармаколошка кардиоверзија на ПФ која трае > 48 часа. ВКА ви можела да се продолжи уште за минимум 4 недели по кардиоверзијата поради постоење на ризик од тромбоемболизам кој се должи на дисфункција на левата преткомора /левопреткоморниот апендикс по кардиоверзија (т.н. “зашеметгување”). Кај пациентите со ризик фактори за мозочен удар или повторување на ПФ, ВКА третманот треба да се продолжи доживотно без оглед на очигледното одржување на синусниот ритам по кардиоверзија.

Кај пациенти со дефинитивна појава на ПФ < 48 часа, кардиоверзијата може да се направи најцелисходно под НФХ даден интравенски и следен со инфузија или супкутана апликација на НМХ. Кај пациенти со ризик фактори за мозочен удар, ОАК терапија треба да се започне по кардиоверзија и да се продли доживотно. НФХ или НМХ треба да се продолжи сè додека INR е на терапевтско ниво (2.0-3.0). Но ОАК е потребна кај пациенти без тромбоемболични ризик фактори.

Кај пациенти со ПФ > 48 часа со хемодинамска нестабилност (ангина, миокарден инфаркт, шок и белодробен едем), треба кардиоверзија да се направи веднаш и НФХ или НМХ треба да се даде пред кардиоверзијата. По кардиоверзија, ОАК терапија треба да се започне и треба да се продолжи со давање на хепарин сè додека INR е во терапевтско ниво (2.0-3.0). Траењето на ОАК терапијата (4 недели или доживотно) ќе зависи од присуството на ризик фактори за мозочен удар.

Кардиоверзија водена со трансезофагеална ехокардиографија (ТЕЕ)

Задолжителниот 3-неделен период на ОАК терапија пред кардиоверзија би можел да се скуси ако ТЕЕ покаже отсуство на тромб во лева преткомора (ЛП) или во левопреткоморен апендикс (ЛПА). ТЕЕ би можела не само да покаже постоење на тромб во ЛПА или каде било во ЛП, но исто така би можела да идентификува постоење на спонтан ехо контраст или плака на аортата. Стратегијата на кардиоверзија водена со ТЕЕ се препорачува како алтернатива на 3-неделна пред-кардиоверзија антикоагулација, ако се достапни искусен персонал и соодветни

услови, и кога рана кардиоверзија е потребна, давање на ОАК терапија пред кардиоверзија не е индицирана поради избор на пациентот или поради потенцијални ризици од крвање, или ако постои висок ризик од ЛП/ЛПА тромб.

Ако се идентификува тромб со ТЕЕ, НФХ или НМХ треба да се започнат пред кардиоверзија и да се продолжат потоа сè додека не се достигне целното INR со ОАК лекови.

Ако ТЕЕ детектира тромб во ЛП или во ЛПА, потребен е третман со ВКА (INR 2.0-3.0) најмалку 3 недели и ТЕЕ треба да се повтори. Ако резолуцијата на тромбот е евидентна, кардиоверзија треба да се изведе и третман со ОАК по кардиоверзија се продолжува доживотно. Ако тромбот е сè уште евидентен, стратегијата на контрола на ритмоа би можело да се промени во стратегија за контрола на фреквенција, особено кога симптомите поврзани со ПФ се контролирани, бидејќи постои висок ризик од тромбоемболизам ако се изведе кардиоверзија (Графикон 6).

Затворање на левопреткоморен апендикс

Образложение и техники за затворање на левопреткоморен апендикс

Левопреткоморниот апендикс (ЛПА) се смета за главно (но не и единствено) место на формирање на тромб кој може да предизвика исхемичен мозочен удар кај пациенти со ПФ. ТЕЕ ги детектира повеќето тромби во ЛПА и објавена е ниска честота на мозочни удари кај пациенти кај кои ЛПА бил хируршки отстранет (иако овие пациенти биле исто така конвертирани во синусен ритам со помош на различни хируршки техники). Навистина, хируршка ексцизија или хефтање на ЛПА широко се изведува како придружна процедура за време на хируршки интервенции на отворено срце. Од неодамна, минимално инвазивни епикардни техники и интервенциски транс-септални техники се развиени за затворање на влезот во ЛПА со цел да се намали ризикот од мозочен удар. Овие уреди/процедури би можеле да обезбедат алтернатива на ОАК терапијата за пациенти со ПФ кои се со висок ризик од мозочен удар, но со контраиндикација за хронична ОАК терапија и, ако ефикасноста на ЛПА затворање може конечно да биде покажана, потенцијално да ја заменат долготрајната терапија со ОАК лекови.

Резултати од затворање на левопреткоморен апендикс

Иако клинички се применува со декади, не постои убедлив доказ дека хируршката ексцизија или затворање на ЛПА го намалува ризикот од мозочен удар кај пациенти со ПФ, како резултат на недостаток на големи, контролирани студии со систематично следење. Исто така, постојат податоци дека сите мозочни удари кај пациенти со ПФ не се кардио-емболични или не се должат на ПФ, и ЛПА најверојатно не е единствен регион во левата преткомора од каде тромбите може потенцијално да потекнуваат. Ова сугерира дека би можело да има потреба од антиромботичен третман кај пациенти со ПФ, дури и по отклонувањето или затворањето на ЛПА.

Податоци од ретроспективните или опсервациони студии кај различни популации на пациенти покажале противречни резултати од хируршката ЛПА ексцизија или затворање. Дополнително, не постојат убедливи докази која е најдобра техника за изведување на затворање на ЛПА. Ризикот од хируршката ексцизија на ЛПА вклучува големо крвање и некомплетно затворање на ЛПА со резидуален ризик од мозочен удар.

Нерандомизирани опсервациони студии кои вклучувале мал број на пациенти покажале изводливост на перкутано затворање на ЛПА. Моментално, два самоекспандирачки уреди, WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) и Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA,) кои транссептално се поставуваат во ЛПА се достапни за клиничко користење во Европа, додека нивната евалуација во контролирани студии е сè уште во процес.

Студијата The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients with Atrial Fibrillation) рандомизирала 707 одговарачки пациенти за перкутано затворање на ЛПА со користење на WATCHMAN уред, или на ОАК третман (INR распон од 2-3; контроли, n=244). Пациентите рандомизирани за затворање на ЛПА биле третирани со ОАК терапија во тек на 45 дена по процедурата, следени со двојна тромбоцитна

инхибиција во тек на 6 месеци и само аспирин како хронична терапија. Примарната ефикасна фреквенција на збиднувања (сложени крајни точки на мозочен удар, кардиоваскуларна смрт и системски емболизам) на групата со затворање на ЛПА не била инфериорна на пациентите третирани со ОАК терапија. Постоела висока фреквенција на несакани збиднувања во групата со интервенција, главно на перипроцедурални компликации. Многу од несаканите збиднувања во групата со интервенција се јавиле рано во студијата како резултат на кривата на учење на операторите. Регистарот Continued Access to PROTECT AF (CAP) ја следел прогнозата на пациентите и натаму откако се завршила селекцијата на пациентите за влез во студијата и покажал постоење на “ефект на кривата на учење” со намалена честота на компликации на крајот на студијата. Втората рандомизирана студија PREVAIL (Prospective Randomized EVALuation of the Watchman LPA closure device In patients with atrial fibrillation vs. Long-term warfarin therapy), моментално ги селектира пациентите за влез во студијата.

Во студијата која ги испитувала изводливоста и безбедноста, направен е обид за затворање на ЛПА со Amplatzer Cardiac Plug кај 137 од 143 пациенти и била успешно изведена кај 132 (96%). Сериозни компликации се јавиле кај 10 (7.0%) од пациентите. Рандомизирана проспективна студија моментално е во тек (Amplatzer Cardiac Plug Trial).

Иако концептот на затворање на ЛПА се чини разумен, доказите за ефикасноста и безбедноста моментално не се доволни за препорака на овој приод кај кои било други пациенти освен оние кај кои долгорочна антикоагулантна терапија со ОАК е контраиндицирана. Сепак, во отсуство на контролирани клинички податоци оваа препорака се заснова само врз консензус на експерти. Дополнителни, соодветно силни, рандомизирани студии кај пациенти со висок ризик од мозочен удар и долготрајно следење, кои ги споредуваат интервенциски/перкутани/хируршки методи за затворање на ЛПА со ОАК терапија вклучително и НОАЛ, се потребни за соодветна проценка на овие техники. Потребата за доживотен третман со аспирин по поставување на уредот за затворање на ЛПА и значајниот ризик од крвање со аспирин, би можел да превагне против преференциите за интервенциско затворање на ЛПА. Сека, интервенциско затворање на ЛПА не е индицирано едноставно како алтернатива на ОАК терапијата за намалување на ризикот од мозочен удар.

Препораки за затворање/ексцизија на ЛПА.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Интервенциско, перкутано затворање на ЛПА би можело да се земе предвид кај пациенти со висок ризик од мозочен удар и контраиндикација за долготрајна ОАК терапија.	IIb	B
Хируршка ексцизија на ЛПА би можела да се земе предвид кај пациенти кои се подожат на хирургија на отворено срце.	IIb	C

ЛПА=левопреткоморен апендикс; ОАК=орална антикоагулантна терапија.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Клучна точка

- Интервенциско перкутано затворање на ЛПА има улога кај пациенти со тромбоемболиски ризик кои не можат да бидат водени со долготрајна која било форма на ОАК терапија.

Третман на фреквенција и ритам

Акутен третман на фреквенција и ритам

Акутниот третман на пациентите со ПФ е воден од акутна протекција од тромбоемболични збиднувања и од акутно подобрување на срцевата функција. Изразеноста на симптомите поврзани со ПФ треба да ја водат од клуката за акутно востановување на синусниот

ритам (кај изразено компромитирани пациенти) или за акутен третман на коморната фреквенција (кај повеќето пациенти).

Акутна контрола на фреквенција

Несоодветна коморна фреквенција и нерегуларност на ритмот можат да доведат до симптоми и изразен хемодинамски дистрес кај пациенти со ПФ. Пациентите со брз коморен одговор вообичаено имаат потреба од акутна контрола на коморната фреквенција. Кај стабилни пациенти, ова може да се достигне со орално давање на бета-блокатори или недихидропиридински калциумканал антагонисти. Кај изразено компромитирани пациенти, интравенски *verapamil* или *metoprolol* може да биде многу корисен за да брзо го забави преткоморно-коморното спроведување. Во акутни услови, целната коморна фреквенција треба вообичаено да биде од 80-100 удари/минута. Кај селектирани пациенти, *amiodarone* би можел да се користи, особено кај оние со изразено намалена ЛК функција. Кај ПФ со бавна коморна фреквенција би можело да има одговор на атропин (0.5-2.0 mg, интравенски), но многу пациенти со симптоматска брадиаритмија би можеле да имаат потреба било од ургентна кардиоверзија или од имплантација на привремена електрода од електростимулатор во десната комора.

По акутното започнување на терапија за контрола на фреквенцијата треба вообичаено да следи долготрајна стратегија за контрола на фреквенцијата; деталите за лековите и дозите се дадени подолу во текстот.

Фармаколошка кардиоверзија

Многу епизоди на ПФ се прекинуваат спонтано во рамки на првите неколку часа или денови. Ако постои индикација (На пример: кај значајно компромитирани пациенти), кај пациентите кои остануваат со симптоми и покрај соодветната контрола на фреквенцијата или кај пациенти кај кои терапијата за контрола на ритмот е во тек, фармаколошка кардиоверзија на ПФ би можело да биде започната со давање на болус од антиаритмичен лек.

Фреквенцијата на конверзијата со антиаритмични лекови е пониска во споредба со електричната кардиоверзија, но не бара употреба на седативи или анестезија и би можела да го олесни изборот на антиаритмичен лек за превенција од повторувачка ПФ. Повеќето пациенти кај кои се презема фармаколошка кардиоверзија имаат потреба од континуирана супервизија од страна на лекарски тим и ЕКГ следење за време на инфузијата на лекот и некој период потоа (вообичаено околу половина од времето на полуживот на елиминација на лекот) за да се детектираат проаритмични збиднувања како што се коморна проаритмија, застој на синусниот јазол или преткоморно-коморни блокови. Повторена орална фармаколошка кардиоверзија (“таблетка в џеб” терапија) би можела да биде соодветна за селектирани амбулантски пациенти, тогаш кога безбедноста на ваквата интервенција биде востановена. Неколку лекови се достапни за фармаколошка кардиоверзија (Табела 10).

Табела 10. Лекови и дози за фармаколошка кардиоверзија на (неодамна појавена) ПФ.

Лек	Доза	Доза за следење	Ризици
Amiodarone	5 mg/kg и.в. за 1 час	50 mg/h	Флебитис, хипотензија. Ќе ја забави коморната фреквенција. Задоцнета конверзија на ПФ во синусен ритам.
Flecainide	2 mg/kg и.в. за 10 мин или 200-300 mg p.o.	Не се применува	Не одговара за пациенти со изразени структурни срцеви заболувања; би можел да го продолжи QT интервалот; и би можел ненамерно да ја зголеми коморната фреквенција како резултат на конверзија во преткоморен флатер и 1:1 спроведување кон коморите.
Ibutilide	1 mg/kg и.в. за 10 мин	1 mg/kg и.в. за 10 мин откако се чека 10 минути	Може да предизвика продолжување на QT интервалот и torsades de pointes; следи за појава на абнормални T-U бранови или продолжување на QT. Ќе ја забави коморната фреквенција.
Propafenone	2 mg/kg и.в. за 10 мин или 400-650 mg p.o.		Не одговара за пациенти со изразени структурни срцеви заболувања; би можел да го продолжи QT интервалот; би можел лесно да ја забави коморната фреквенција, но би можел ненамерно да ја зголеми коморната фреквенција како резултат на конверзија во преткоморен флатер и 1:1 спроведување кон коморите.
Vernakalant	3 mg/kg и.в. за 10 мин	Втора инфузија од 2 mg/kg и.в. за 10 мин после 15 минути мирување	За сега евалуиран само во клинички студии; неодамна одобрен. ^a

АКС= акутен коронарен синдром; и.в. =интравенски; NYHA= New York Heart Association; p.o.= per os; ПФ=преткоморна фибрилација;

Flecainide даден интравенски (и.в.) кај пациенти со ПФ која кусо трае (особено < 24 часа) има потврден ефект (67-92% на 6 часа) во востановување на синусен ритам. Вообичаената доза е од 2 mg/kg за 10 минути. Повеќето од пациентите се конвертираат во рамки на првите часови од и.в. давање. Ретко е ефикасен за прекинување на преткоморен флатер или перзистентна ПФ.

Орално давање на flecainide би можело да биде ефикасно за неодамна појавена ПФ. Препорачани дози се 200-400 mg (исто така, види го “таблетка в џеб” приодот). Flecainide треба да се избегнува кај пациенти со основно срцево заболување што вклучува абнормална ЛК функција и исхемија.

Неколку плацебо-контролирани рандомизирани студии ја покажале ефикасноста на **propafenone** во конверзија на неодамна појавената ПФ во синусен ритам. За неколку часови, очекуваната фреквенција на конверзија била меѓу 41 и 91% по и.в. употреба (2 mg/kg за 10-20 минути). Соодветните фреквенции на рани конверзии кај плацебо третирани пациенти биле 10-29%. Propafenone има само ограничена ефикасност за конверзија при перзистентна ПФ и за преткоморен флатер. Слично на flecainide, propafenone треба да се избегнува кај пациенти со основно срцево заболување што вклучува абнормална ЛК функција и исхемија. Покрај тоа, благодарейќи на неговите слаби бета-блокаторски карактеристики, propafenone треба да се избегнува кај изразена опструктивна белодробна болест. Времето на конверзија варира од 30 минути до 2 часа. Propafenone исто така е ефикасен при орално давање (конверзија меѓу 2 и 6 часа).

Кардиоверзијата со **amiodarone** се јавува неколку часа подоцна од онаа со flecainide или со propafenone. Просечната фреквенција на конверзија за 24 часа кај плацебо третирани пациенти била 40-60% со пораст до 80-90% по третман со amiodarone. За кусо и умерено време, amiodarone не постигнува кардиоверзија. За 24 часа лекот покажал подобар ефект во споредба со контролите во некои, но не во сите рандомизирани студии.

Кај пациенти со неодамна појавена ПФ, **ibutilide** во една или две инфузии од 1 mg за 10 минути секоја, со чекање од 10 минути меѓу дозите, покажал фреквенција на конверзија за 90 минути од ~ 50% во неколку добро-дизајнирани рандомизирани студии, плацебо контролирани или со контролна група на лекови со слаб знаен ефект. Времето до конверзија е ~ 30 минути. Најважен несакан ефект е полиморфна коморна тахикардија, најкето неопстојувачка, но можеби треба да се примени електрична кардиоверзија, а QTc интервалот се очекува да се продолжи до ~ 60 ms. Ибутилиде е, како и да е, поефикасен за конверзија на преткоморен флатер отколку за ПФ.

Од публикацијата на 2010 ESC препораките за ПФ, новиот интравенски антиаритмичен медикамент, **vernakalant**, е одобрен за фармаколошка кардиоверзија на ПФ од ≤ 7 дена, или од ≤ 3 дена за пациенти по срцева хирургија.

Vernakalant делува предоминантно во преткоморите блокирајќи неколку јонски канали што доведува до продолжување на рефрактерноста на преткоморите и ритам-зависно забавување на преткоморното спроведување, но има мало влијание врз струите кои се поврзани со коморната реполаризација. Vernakalant има брз почеток на акција и средното полувреме на елиминација е 3-5 часа.

При директната споредба vernakalant бил поефикасен од amiodarone за востановување на синусен ритам за 90 минути (51.7% vs. 5.7%, $p=0.0001$) и во рамки на 4 часа (54.4% vs. 22.6%, $p=0.0001$). Мета-анализа на ефикасноста на вернакалант покажала дека веројатноста за конверзија во синусен ритам за 90 минути била 8.4 пати поголема по инфузија со вернакалант отколку по плацеби или амиодароне (95%CI 4.4-16.3), без пораст на ризик од сериозни несакани ефекти (RR 0.91; 95%CI 0.6-1.36). Во друга мета-анализа vernakalant покажал подобар ефект во споредба со постари антиаритмични лекови за брза кардиоверзија (во рамки од 2 часа).

Најчести несакани ефекти од vernakalant биле нарушување на вкусот (~ 30%), кивање (16%), парестезии (10%) и наузеа (9%) кои вообичаено поминуваат во рамки од 5-15 минути. Сериозни несакани ефекти биле објавени со слична фреквенција за vernakalant и плацебо (4.1% vs. 3.9%). Транзиторна хипотензија се јавувала кај 5-7% пациенти лекувани со vernakalant, со крвен притисок кој се враќа на базалната вредност по околу 15-20 минути. Хипотензија во рамки од првите 2 часа била повеќе вообичаена кај пациенти со срцева слабост (16.1%) што довело да прекин на третман кај 2.9%. Брадикардија била повеќе вообичаена со vernakalant отколку со плацебо, но ретко водела до прекин на третман (0.5%). Немало пораст во коморна аритмија во споредба со плацебо (5.3% vs. 6.3% по 2 часа и 12.5% vs. 16.5% по 24 часа од почетокот на третманот) и не се јавиле со лекот предизвикани torsades de pointes. Сепак, кај пациенти со срцева слабост неопстојувачки коморни аритмии (вообичаено коморни триплети и салви) се појавувале почесто при третманот (7.3% vs. 1.5% со плацебо). QTc интервалот бил типично продолжен за 20-25 ms и QRS комплексот бил продолжен за околу 8 ms по инфузија на vernakalant.

Лекот е контраиндициран кај пациенти со хипотензија (систолен крвен притисок < 100 mmHg), акутен АКС во рамки од 30 дена, NYHA класа III и IV на срцева слабост, изразена

аортна стеноза и QT продолжување (некоригиран QT > 440 ms), и треба да се користи со внимание кај пациенти со NYHA I и II срцева слабост поради зголемен ризик од хипотензија. Моментално vernakalant треба да се избегнува кај пациенти со намалена ЛКЕФ ($\leq 35\%$) поради ограничено искуство. Интеграцијата на vernakalant во генералната шема за фармаколошка и електрична кардиоверзија даден е на Графикон 7.

Клучни точки

- Vernakalant е ефикасен во кардиоверзија на пациенти со ПФ ≤ 7 дена или ПФ ≤ 3 дена по срцева хирургија и овозможува прз антиаритмичен ефект со конверзија на околу 50% од пациентите за 90 минути од почетокот на третманот и со средно време на конверзија од 8-14 минути.

- Vernakalant се дава како 10 минутна инфузија на 3 mg/kg и ако ПФ перзистира по 15 минути опсервација, втора интравенска инфузија од 2 mg/kg за 10 минути може да се даде.

- Vernakalant има задоволителен безбедносен профил кај пациенти со минимално до умерено срцево заболување, вклучително и исхемична срцева болест, но треба да се користи со внимание кај хемодинамски стабилни пациенти со NYHA класа I и II срцева слабост, поради зголемениот ризик од хипотензија и неопстојувачки коморни аритмии кај овие пациенти.

- Vernakalant е контраиндициран кај пациенти со хипотензија од < 100 mmHg, неодамнешен АКС (< 30 дена), NYHA класа III и IV срцева слабост, изразена аортна стеноза и продолжување на QT интервалот (некоригиран QT > 440 ms).

Други лекови (види го текстот под Табела 10)

Една студија која ги споредувала ефектите на плацебо во однос на две различни дозирања на **sotalol** нашла фреквенција на конверзија од 14% (2/14 пациенти), 11% (2/11 пациенти) и 13% (2/16 пациенти). Овие разлики не биле значајни.

Во една студија врз 79 пациенти со ПФ (но без контролна група), 13% се конвертирале во синусен ритам по и.в. третман со **бета-блокатор** (metoprolol). Релевантни извештаи не се објавени за atenolol, carvedilol, bisoprolol, propranolol, timolol, или esmolol.

Нема објавено рандомизирана контролирана студија со доволен број испитаници која го споредува **verapamil** со плацебо. Во студии кои го споредувале verapamil со flecainide, esmolol или propafenone 6, 12 и 14%, последователно се конвертирале во синусен ритам, при што кај 17, 24 и 29 пациенти е даван verapamil.

Digoxin е неефикасен за прекин на ПФ. Во една студија на 239 пациенти со ПФ во траење од < 7 дена, фреквенцијата на конверзијата за 16 часа била 46% кај плацебо третирани пациенти и 51% кај пациенти на кој им бил даден digoxin; други две студии, кај 40 и 82 пациенти, најдената фреквенција на конверзија (плацебо vs. digoxin) била 40% vs. 47% и 14% vs. 32%, последователно.

Во заклучокот може да се каже дека постојат добри докази дека digoxin-от нема ефект. Иако доказите се помалку современи за verapamil-от, пријавената фреквенција на конверзија укажува на незнатен ефект. Во една студија sotalol-от немал никаков ефект и нема никакви податоци за ajmalin. Metoprolol-от немал никаков ефект во една студија и нема податоци за другите бета-блокатори.

Споредба меѓу лекови

Неколку споредби се направени меѓу flecainide и propafenone, но само една студија покажала подобра фреквенција на конверзија со flecainide (90 и 64%, последователно). Ibutilide конвертирал 71% на пациенти во споредна со 49% со propafenone, но 10% во групата на ibutilide имале пристап на неопстојувачка коморна тахикардија.

Од овие студии, јасни заклучоци не можат да се изведат во однос на разликите во ефектот на конверзијата на овие лекови. Изборот би можел, затоа да се направи врз основа на контраиндикациите, несаканите ефекти и/или чинењето (цената).

Накратко, кај соодветни пациенти со неодамна појавена ПФ (генерално < 48 часа траење), обид за фармаколошка кардиоверзија во синусен ритам може да биде понудена со и.в. flecainide или propafenone (кога има незначителна или воопшто нема структурно срцево заболување) или со amiodarone (кога постои структурно заболување) (Графикон 7). Предвидената фреквенција на конверзија е $\geq 50\%$ за ~15-120 минути. Ibutilide е ефикасен, но ризикот од сериозна проаритмија не е занемарлив.

Препораки за фармаколошка кардиоверзија.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ		
Кога фармаколошка кардиоверзија се претпочита и кога не постои структурно срцево заболување, и.в. flecainide, propafenone, ibutilide или vernakalant се препорачани.	I	A		
Кај пациенти со неодамна појавена ПФ и структурно срцево заболување, препорачан е и.в. amiodarone.	I	A		
Кај селектирани пациенти со неодамна појавена ПФ (≤ 7 дена) и кога не постои структурно срцево заболување, единечна висока доза на flecainide или propafenone (“таблетка в џеб” приод) треба да се земе предвид, под претпоставка дека овој третман има докажана безбедност за време на претходни тестирања во медицински безбедни услови.	IIa	B		
Кај пациенти со неодамна појавена ПФ (≤ 7 дена) и умерено структурно срцево заболување [но без хипотензија < 100 mmHg, NYHA класа III и IV срцева слабост, неодамнешен (< 30 дена) АКС, или изразена аортна стеноза] интравенски vernakalant би можел да се земе предвид. Vernakalant треба да се користи со претпазливост кај пациенти со NYHA класа I-II срцева слабост.	IIb	B		
Интравенски vernakalant би можел да се земе предвид за кардиоверзија за постоперативна ПФ од ≤ 3 дена кај пациенти по срцева хирургија.	IIb	B		
Кај пациенти со неодамна појавена ПФ (≤ 7 дена) и структурно срцево заболување, но без хипотензија или манифестна конгестивна срцева слабост, ibutilide може да се земе предвид. Серумските електролити и QTc интервалот мораат да бидат во нормални рамки, а пациентите мораат да бидат внимателно следени за време и 4 часа по инфузијата поради ризикот од проаритмија.	IIb	A		
Digoxin (ниво на доказ A), verapamil, stotalol, metoprolol (ниво на доказ B), други бета-блокатори и ајмалинн (ниво на доказ C) се неефикасни во конверзија на неодамна појавена ПФ во синус ритам и поради тоа не се препорачуваат.	III	A	B	C

и.в.=интравенски; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

“Таблетка в џеб” приод

Орален propafenone даден во болница конвертирал 55 од 119 (45%) од пациентите во рамки од 3 часа во споредба со 22 од 121 (18%) пациенти кои биле на плацебо. Во помали студии, обата propafenone и flecainide покажале идентичен ефект.

Според една умерено голема студија, орален propafenone (450-600 mg) или flecainide (200-300 mg) може да биде земен безбедно (1/569 епизоди довеле до преткоморен флатер со брзо спроведување) и ефикасно (94%, 534/569 епизоди) од страна на самиот пациент надвор од болница.

Ваквиот приод би можел да биде користен кај селектирани со изразени симптоми пациенти со повторување на ПФ кое не е често (На пример: меѓу еднаш месечно и еднаш годишно). Со цел да се имплементира техниката “таблетка в џеб”, пациентите треба да бидат прегледани за индикации и контраиндикации и ефикасноста и безбедноста на оралниот

третман треба да биде тестирана во болница. Пациентите треба да бидат обучени да земат flecainide или propafenone кога ќе се појават симптоми на ПФ.

Директна електрична кардиоверзија

Директна електрична кардиоверзија (ДЕК) е ефикасен метод за конверзија на ПФ во синусен ритам.

Процедура

Доколку антикоагулацијата за 3 недели не е соодветно документирана или ПФ е < 48 часа од дефинитивната појава, ТЕЕ треба да се направи за да се отфрли постоењето на преткоморни тромби (види Графикон 6). Катетер за електростимулација или надворешни педали би можело да требаат ако се појави асистолија или брадикардија.

Успешна ДЕК се дефинира како прекин на ПФ документирано како присуство на два или повеќе последователни Р бранови откако ќе се аплицира шокот. Доказите ја фаворизираат употребата на двофазни надворешни дефибрилатори поради потребата од пониска енергија и поголема ефикасност во споредба со монофазните дефибрилатори. Студиите покажале значајно зголемување на фреквенцијата на успешноста на првиот шок со ДЕК за ПФ кога бифазни бранови се користени.

Моментално, две конвенционални позиции вообичаено се користат за поставување на електродите. Неколку студии покажале дека предно-задно поставување на електродите е поефикасно од предно-странично поставување. Ако иницијалните шокови се неуспешни за прекин на аритмијата, електродите треба да се репозиционираат и кардиоверзијата да се повтори.

Амбулаторна ДЕК може да се преземе кај пациенти кои се хемодинамски стабилни и кои немаат изразено основно срцево заболување. Најмалку 3 часа електрокардиографско и хемодинамско следење е потребно по процедурата пред на пациентот да му се дозволи да ја напушти болницата.

Интерна кардиоверзија би можела да биде од помош во специјални ситуации, на пример кога кај пациентот се изведуваат инвазивни процедури, а катетерот за кардиоверзија може да се постави без натамошен васкуларен приод, но воглавно е напуштена во контекст на кардиоверзија, освен кога се присутни имплантирани уреди за дефибрилација.

Компликации

Ризикот и компликациите од кардиоверзијата се поврзани примарно со тромбоемболични збиднувања, аритмија која се јавува по кардиоверзија и ризикот од општа анестезија. Процедурата е поврзана со 1-2% ризик од тромбоемболизам, што може да се намали со соодветна антикоагулација неколку недели пред кардиоверзијата или со исклучување на постоење на тромби во ЛП пред процедурата. Изгореници на кожата се вообичаена компликација. Кај пациенти со дисфункција на синусниот јазол, особено кај возрасни пациенти со структурно срцево заболување, продолжен синусен застој без соодветен спасувачки ритам може да се јави. Опасни аритмии, како што се коморна тахикардија и фибрилација, би можеле да се појават во присуство на хипокалемија, интоксикација со дигиталис или заради несоодветна синхронизација. Пациентот би можел да стане хипооксичен или хиповентилиран од седацијата, но хипотензија и белодробен едем се ретки.

Кардиоверзија кај пациенти со имплантирани електростимулатори и дефибрилатори

Педалата со електродата треба да биде најмалку 8 cm оддалечена од батеријата на електростимулаторот, и се препорачува предно-задно позиционирање на педалите. Се претпочитаа бифазни шокови, бидејќи е потребна помала енергија за прекин на ПФ. Кај пациент кој е зависен од електростимулаторот, зголемување на прагот на електростимулаторот треба да се предвиди. Овие пациенти би требало внимателно да се следат. По кардиоверзија, уредот треба да се испита и евалуира за да се обезбеди негова нормална функција.

Повторна појава по кардиоверзија

Повторна појава по ДЕК може да се подели на три фази:

1. Непосредна повторна појава што се јавува во првите неколку минути од ДЕК.
2. Рана повторна појава што се јавува во тек на првите 5 дена по ДЕК.
3. Доцна повторна појава што се јавува потоа.

Фактори што предиспонираат повторна појава на ПФ се возраст, ПФ траење пред кардиоверзија, број на претходни повторни јавувања, зголемена димензија на ЛП или намалена ЛП функција и присуство на коронарна артериска болест или белодробна или митрална валвуларна болест. Преткоморните ектопични удари со долго-куса секвенца, побрза срцева фреквенција и варијации во преткоморното спроведување го зголемуваат ризикот од повторна појава на ПФ.

Пред третман со антиаритмични лекови како што се amiodarone, ibutilide, sotalol, flecainide и propafenone ја зголемуваат веројатноста за востановување на синусен ритам.

Некои пациенти со изразени симптоми кај кои ПФ не се јавува често (На пример: еднаш или два пати годишно) изразено претпочитаат да одат на повторувани кардиоверзии како долгорочна стратегија за контрола на ритамот, наместо залагајќи се за контрола на фреквенцијата или употреба на други модалитети за контрола на ритамот кои тие би можеле да ги најдат како непријатни.

Препораки за директна електрична кардиоверзија.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Непосредна ДЕК е препорачана кога брза коморна фреквенција не одговара веднаш на фармаколошките мерки кај пациент со ПФ и миокардна исхемија која е во тек, симптоматска хипотензија, ангина или срцева слабост.	I	C
Непосредна ДЕК е препорачана за пациенти со ПФ кои имаат преексцитација кога брза тахикардија или хемодинамска нестабилност е присутна.	I	B
Елективна ДЕК треба да се земе предвид со цел да се започне со стратегија на третман која подразбира долгорочна контрола на ритамот кај пациенти со ПФ.	IIa	B
Пред-третман со amiodarone, flecainide, propafenone, ibutilide или sotalol треба да се земе предвид за да се зголеми успехот од ДЕК и да се превенира повторна појава на ПФ.	IIa	B
Повторна ДЕК би можела да се земе предвид кај пациенти со изразени симптоми кои се рефрактерни на друга терапија.	IIb	C
Пред-третман со бета-блокатори, diltiazem или verapamil би можело да се земе предвид за контрола на ритамот, иако ефикасноста на овие лекови во зголемувањето на успехот на ДЕК или во превенирањето на рано повторување на ПФ е неизвесно.	IIb	C
ДЕК е контраиндициран кај пациенти со digitalis токсичност.	III	C

ДЕК=директна електрична кардиоверзија; ПФ=преткоморна фибрилација

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Долгорочен третман

Опит третман

Клиничкиот третман на пациентите со ПФ ги вклучува следниве пет цели:

- (1) Превенција од тромбоемболизам
- (2) Ослободување од симптоми
- (3) Оптимален третман на придружните кардиоваскуларни заболувања
- (4) Контрола на фреквенција
- (5) Корекција на нарушување на ритам

Овие цели не се исклучуваат меѓусобно и можат да се изведуваат симултано. Почетната стратегија може да се разликува од долгорочните терапевтски цели. За пациенти со симптоматска ПФ која трае повеќе недели, почетната терапија би можела да биде антикоагулација со контрола на фреквенцијата, додека долгорочна цел би можела да биде повторно востановен синусен ритам. Ако контролата на фреквенцијата нуди несоодветно ослободување од симптоми, востановување на синусен ритам станува јасна долгорочна цел. Рана кардиоверзија би може да биде потребна ако ПФ предизвика хипотензија или влошување на срцевата слабост. Спротивно, пак, подобрувањето на симптомите со контрола на фреквенцијата кај постари пациенти би можела да го оддалечи лекарот од обидот да востанови синусен ритам.

Контрола на фреквенција и ритам

Иницијалната терапија по појавата на ПФ треба секогаш да вклучува соодветен анти тромботичен третман и контрола на коморна фреквенција. Ако крајната цел е повторно востановување и одржување на синусен ритам, лековите за контрола на фреквенцијата треба да се продолжат низ целиот период на следење, сè додека континуиран синусен ритам е присутен. Целта е соодветна контрола на коморната фреквенција кога и да повторно се појави ПФ.

Во зависност од текот на болеста, иницијално одбраната стратегија би можела да се докаже како недоволна и би можела потоа да биде надоместена со лекови за контрола на ритамот или интервенции. Многу е веројатно дека долготрајната ПФ го прави одржувањето на синусен ритам потешко, но клиничките податоци за корисноста и користа од раната терапија за контрола на ритамот недостасуваат. Сепак, веројатно е дека можностите за одржување на синусниот ритам постојат рано во текот на третманот на пациентите со ПФ.

Скrojена според пациентот терапија

Одлуката да се додаде терапија за контрола на ритамот во третманот на ПФ бара индивидуална одлука и треба затоа да се дискутира на почетокот од третманот на ПФ. Пред да се избере контрола на срцевата фреквенција како единствена долгорочна стратегија, лекарот треба да земе предвид колку перманентната ПФ е веројатно да има влијание врз индивидуален пациент во иднина и колку успешна контролата на ритамот се очекува да биде (Графикон 8). Симптомите поврзани со ПФ се важна детерминантна во создавањето на одлука за да се определи кон контрола на фреквенција или ритам (На пример: глобална проценка со ЕХРА скор, Табела 4), како додаток на факторите кои би можеле да влијаат врз успешноста на контролата на ритамот. Последново ги вклучува анамнезата за долго траење на ПФ, постара возраст, поизразенао придружно кардиоваскуларно заболување, други поврзани здравствени состојби и зголемена димензија на ЛП.

Препораки за контрола на ритмот и фреквенцијата.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Контрола на фреквенцијата треба да биде иницијален приод кај постари пациенти со ПФ и незнатни симптоми (EHRA скор 1).	I	A
Контрола на фреквенцијата треба да се продолжи во текот на приодот за контрола на ритмот со цел да се обезбеди соодветна контрола на фреквенцијата за време на повторна појава на ПФ.	I	A
Контрола на ритмот е препорачана кај пациенти со симптоматска (EHRA скор > 2) ПФ и покрај соодветната контрола на фреквенцијата.	I	B
Контрола на ритмот кај пациенти со ПФ и со ПФ поврзана срцева слабост треба да се земе предвид за подобрување на симптоми	IIa	B
Контрола на ритмот како иницијален приод треба да се земе предвид кај млади пациенти со симптоми кај кои третманот со катетер-аблација е отфрлена.	IIa	C
Контрола на ритмот треба да се земе предвид кај пациенти со ПФ секундарно на состојба која активирала или на супстрат кој довел до ПФ, а во меѓувреме се коригирал (На пример: исхемија, хипертиреозидизам).	IIa	C

EHRA=European Heart Rhythm Association; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Препораки за акутна контрола на фреквенцијата.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Во акутна состојба и во отсуство на преекситација, и.в. давање на бета-блокатор или недихидропиридински калциум канал антагонист е препорачано за забавување на коморен одговор на ПФ, остварувајќи претпазливост кај пациенти со хипотензија или срцева слабост.	I	A
Во акутна состојба и.в. давање на digitalis или amiodarone е препорачано за контрола на срцевата фреквенција кај пациенти со ПФ и придружна срцева слабост, или во услови на хипотензија.	I	B
Во преекситација, претпочитани лекови се од класа I антиаритмици или amiodarone.	I	C
Кога е присутна преекситација при ПФ, бета-блокатори, недихидропиридински калциум канал антагонисти, digoxin и adenosine се контраиндицирани.	III	C

и.в.=интравенски; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Препораки за долгорочна контрола на фреквенцијата.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Контрола на фреквенцијата со користење на фармаколошки лекови (бета-блокатори, недихидропиридински калциум канал антагонисти, дигиталис, или во комбинација со него) е препорачана кај пациенти со пароксизмална, перзистентна или перманентна ПФ. Изборот на лекот треба да биде индивидуализиран и со доза која ќе биде модифицирана со цел да се избегне брадикардија.	I	B
Кај пациенти кои имаат симптоми поврзани со ПФ за време на активност, адекватноста на контролата на фреквенцијата треба да се процени за време на физичко оптоварување, и терапијата треба да се приспособи на целта за достигнување на физиолошки хронотропен одговор и избегнување на брадикардија.	I	C
Кај ПФ со преекситација или кај пациенти со анамнеза за ПФ, претпочитани лекови за контрола на срцева фреквенција се <i>propafenone</i> или <i>amiodarone</i> .	I	C
Умно е да се започне третман со поблаг протокол за контрола на фреквенцијата со цел да се достигне срцева фреквенција во мирување од < 110 удари/минута.	IIa	B
Умно е да се усвои стратегија за постриктна контрола на фреквенцијата кога перзистираат симптоми или кога се јавува тахикардиомиопатија, и покрај поблагата контрола на фреквенцијата: срцева фреквенција во мирување од < 80 удари/минута и срцева фреквенција за време на умерено физичко оптоварување од < 110 удари/минута. По достигнување на стриктните цели на срцевата фреквенција, 24 часовно Холтер следење се препорачува за да се процени безбедноста.	IIa	B
Умно е да се достигне контрола на срцевата фреквенција со давање на <i>dronedarone</i> кај неперманентна ПФ освен за пациенти со NYHA класа III-IV или нестабилна срцева слабост.	IIa	B
<i>Digoxin</i> е индициран кај пациенти со срцева слабост и ЛК дисфункција, и за седечки (неактивни) пациенти.	IIa	C
Контрола на фреквенцијата би можело да се достигне и со давање на орален <i>amiodarone</i> кога другите мерки се неуспешни или контраиндирани.	IIb	C
<i>Digitalis</i> не треба да се користи како единствен лек во контролата на фреквенцијата на коморниот одговор кај пациенти со пароксизмална ПФ.	III	C

NYHA= New York Heart Association; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Ефекти врз квалитетот на живот

Студиите AFFIRM, RACE, Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) нашле отсуство на разлики во квалитетот на живеење со контрола на ритамот во споредна со контрола на фреквенцијата. Уште, квалитетот на живот е значајно нарушен кај пациенти со ПФ во споредба со здрави контроли, и *post-hoc* анализата сугерира дека одржувањето на синусен ритам би можело да го подобри квалитетот на живот и да биде поврзано со подобро преживување.

Инструментите за проценка на со ПФ поврзаниот квалитет на живеење во студиите е далеку од оптимален. Најчесто користениот прашалник е оној на Medical Outcomes Study Short-Form health survey (SF-36) е алатка за мерење на општиот квалитет на живеење, но не и за поврзани со ПФ симптоми. Поновите прашалници се повеќе специфични за ПФ (University of Toronto AF Severity Scale and the Canadian Cardiovascular Society Severity in AF scales, the latter being very similar to the EHRA score) и многу специфични за болест инструменти за проценка на квалитет на живот кај ПФ се во тек на клиничка евалуација. Овие би можеле да бидат подобри алатки за проценка на квалитет на живот и симптоми, но тие не се користени во големи студии.

Ефекти врз срцева слабост и левокоморна функција

Развој на срцева слабост не бил различен меѓу групите кои биле под терапија за контрола на фреквенција и контрола на ритам во студиите AFFIRM, RACE или AF-CHF. Субстудиите во студијата RACE и ехокардиографската проценка на високо селектирани пациенти со срцева слабост кај кои е изведувана екстензивна катетер аблација, сугерираат дека ЛК функција би можела помалку да се влоши или дури би можела и да се подобри кај пациенти кај кои се применува третман за контрола на ритамот, но ехокардиографската анализа на студијата AFFIRM не идентификувала таков ефект. Срцева слабост би можела да се развие или да се влоши за време на кој било тип на третман за ПФ како резултат на прогресијата на основното срцево заболување, несоодветната контрола на коморната фреквенција во време на повторна појава на ПФ или како резултат на токсичност на антиаритмичниот лек. Така, додека селектирани пациенти би можеле да покажат подобра ЛК функција на терапија за контрола на ритамот, оваа мотивација за продолжување на одржување на синусниот ритам бара да биде индивидуализирана.

Ефекти врз смртност и хоспитализација

Ниедна од споредуваните студии за фреквенција во однос на ритамот не покажала корист од терапијата за контрола на ритамот врз смртноста што се очекувало на почетокот од студиите. Post-hoc анализата на AFFIRM базата на податоци сугерирала дека влошувачките ефекти на антиаритмичните лекови (пораст на смртноста од 49%) би можеле да ја неутрализираат користа од синусниот ритам (што било поврзано со намалување на смртноста од 53%), додека анализата на RACE базата на податоци сугерирала дека основното срцево заболување влијае врз прогнозата повеќе од ПФ сама по себе.

Значење на студиите за контрола на ритамот во однос на фреквенцијата

Постои јасна неспоивост меѓу влошувачката прогноза кај пациентите со ПФ во споредба со оние во синусен ритам и согледаната корист на одржувањето на синусниот ритам од една страна и прогнозата на виртуелно сите “фреквенција во однос на ритам” студии од друга страна. Прогнозата во студијата ATHENA (плацебо контролирана, дупло-слепа, паралелна студија за проценка на ефикасноста на dronedarone 400 mg два пати дневно за превенција од кардиоваскуларна хоспитализација или смрт од која било причина кај пациенти со преткоморна фибрилација/преткоморен флатер) е прв сигнал дека безбедноста на одржувањето на синусниот ритам би можела да превенира релевантен исход при ПФ, но оваа студија сама не може да го спои неспоивото. Некој би можел да заклучи дека контролата на фреквенцијата е разумна стратегија кај постари пациенти кај кои нивото на симптоми поврзани со ПФ се смета за прифатливо (EHRA скор=1). Терапијата за контрола на ритамот е разумна да ги ублажи симптомите, но треба да не заврши во прекин на антитромботична терапија, терапија за контрола на фреквенцијата или детарпија на основното срцево заболување. Постои јасна потреба од контролирани студии за проценка на ефектите на катетер аблација и безбедни антиаритмични лекови како нови сретства за одржување на синусен ритам врз кардиоваскуларната прогноза во споредба со контрола на фреквенцијата.

Долгорочна контрола на фреквенција

Нерегуларен ритам и брза коморна фреквенција во ПФ може да предизвика симптоми вклучително палпитации, диспнеа, замор и вртоглавица. Соодветна контрола на коморната фреквенција би можела да ги намали симптомите и да ја подобри хемодинамиката со обезбедување на доволно време за коморни полнење и превенција од тахикардиомиопатија.

Интензитет на терапијата за контрола на фреквенција

Оптималното ниво на контрола на срцевата фреквенција во однос на морбидитетот, смртноста, квалитетот на живот и симптомите останова непознато. Претходните водичи препорачуваа стриктна контрола на фреквенцијата целеејќи достигнување на срцева фреквенција во мирување од 60-80 удари/минута и 90-115 удари/минута за време на умерено физичко оптоварување, засновано врз типот на дадената терапија во студијата AFFIRM. Терапијата на стриктна контрола на фреквенцијата барало имплантација на електростимулатор за симптоматска брадикардија кај 147 пациенти (7.3%) во студијата AFFIRM, додека повисока срцева фреквенција во мирување не била поврзана со несакана прогноза. Неодамна објавената студија RACE II (RAtе Control Efficacy in permanent atrial fibrillation) не идентификувала корист од терапија со строга контрола на фреквенцијата во однос на полагабата контрола на фреквенцијата кај 614 пациенти рандомизирани за која било од двете терапевтски стратегии. Полагабата контрола на срцевата фреквенција користела како терапевтска цел срцева фреквенција од < 110 удари/минута при ПФ, додека стриктната контрола на фреквенцијата имала за цел срцева фреквенција во мирување од < 80 удари/минута и соодветен пораст на срцевата фреквенција по умерено физичко оптоварување. Примарниот исход бил постигнат кај 81 пациент (38 во полагабата и 43 во стриктната група за контрола на фреквенцијата). Симптомите, несаканите збиднувања и квалитетот на живот биле слични во обете групи. Пациентите доделени во групата за полагаба контрола на фреквенцијата имале помалку болнички посети. Студијата покажала дека кај пациентите вклучени во RACE II, кои биле пациенти без изразени симптоми што би се должеле на високата коморна фреквенција, терапевтски приод кој вклучува полагаба контрола на фреквенцијата е разумен.

Фармаколошка контрола на фреквенција

Лекови кои се користат во фармаколошка контрола на фреквенција

Главните детерминанти на коморната фреквенција за време на ПФ се карактеристиките на спроведувањето и рефрактерноста на сино-преткоморниот јазол и симпатичкиот и парасимпатичкиот тонус. Лекови кои вообичаено се користат се бета блокатори, недихидропиридински калциум канал антагонисти и дигиталис. Акутниот третман е објаснет во текстот погоре. Би можело да треба комбинација на лекови. Dronedarone би можел да биде ефикасен во намалувањето на срцевата фреквенција за време на повторна појава на ПФ. Amiodarone би можел да одговара за некои пациенти кои се инаку рефрактерни на контрола на ритамот. Комбинацијата на бета-блокатор и дигитали би можела да биде корисна кај пациенти со срцева слабост.

Лекови за контрола на фреквенцијата вклучуваат (Табела 11):

- **Бета-блокатори** би можеле да бидат особено корисни во присуство на висок адренергичен тонус или симптоматска миокардна исхемија која се јавува заедно со ПФ. За време на хроничен третман бета-блокаторите се покажале ефикасни и безбедни во неколку студии во споредба со плацебо и digoxin. Во студијата AFFIRM, бета-блокаторите вообичаено се користеле за да се достигне стриктна контрола на фреквенцијата. Дозите на бета-блокаторите кои вообичаено се користат дадени се на Табела 11.

- **Недихидропиридински калциум канал антагонисти** (verapamil и diltiazem) се ефикасни за акутна и хронична контрола на фреквенцијата при ПФ. Лековите треба да се избегнуваат кај пациенти со систолна срцева слабост поради нивниот негативен инотропен ефект.

- **Digoxin** и digitoxin се ефикасни за контрола на срцевата фреквенција во мирување, но не за време на физичко оптоварување. Во комбинација со бета-блокатори би можеле да бидат ефикасни или кај пациенти со или без срцева слабост. Дигоксин би можел да предизвика (животозагрозувачки) несакани ефекти и затоа треба да се внесува во терапија внимателно. Би можеле да се јават интеракции со други лекови.

- **Dronedarone** е ефикасен како лек за контрола на фреквенцијата за хроничен третман, значајно намалувајќи ја срцевата фреквенција во мирување и за време на физичко оптоварување. Ефектите на dronedarone се дополнителни на оние на другите лекови за контрола на фреквенцијата. Тој исто така успешно ја намалува срцевата фреквенција за време на повторната појава на ПФ, но моментално не е дозволено неговото користење за перманентна ПФ.

- **Amiodarone** е ефикасен лек за контрола на фреквенцијата. Интравенски амиодароне е ефикасен и добро се толерира од хемодинамски компромитирани пациенти. Amiodarone би можел да се дава за хроничен третман кога конвенционалните мерки не се ефикасни, но би можел да предизвика изразени несрцеви несакани ефекти вклучително дисфункција на тироидната жлезда и брадикардија. Amiodarone, вообичаено внесен за контрола на ритмот, би можел да се користи натаму несакајќи и за контрола на фреквенцијата кога пациентите преминале во перманентна ПФ. Сè додека побезбедни лекови се несоодветни, amiodarone во вакви услови треба да се прекине.

Други од класа I антиаритмични лекови не се ефикасни за контрола на фреквенција. Соталол не треба да се користи сам во контролата на фреквенцијата, иако неговите дополнителни карактеристики за контрола на фреквенцијата би можеле да бидат вредни која тој се користи примарно за контрола на ритмот.

Табела 11. Лекови за контрола на фреквенцијата.

	Интравенско давање	Вообичаена орална доза за одржување
Бета-блокатори		
Metoprolol CR/XL	2.5-5.0 mg	100-200 mg еднаш дневно
Bisoprolol	Не применливо	2.5 -10 mg еднаш дневно
Atenolol	Не применливо	25 -100 mg еднаш дневно
Esmolol	10 mg	Не применливо
Propranolol	1 mg	10 -40 mg три пати дневно
Carvedilol	Не применливо	3.125-25 mg два пати дневно
Недихидропиридински калциум канал антагонисти		
Verapamil	5 mg	40 mg два пати дневно до 360 mg (ЕО) еднаш дневно
Diltiazem	Не применливо	60 mg три пати дневно до 360 mg (ЕО) еднаш дневно
Digitalis glycoside		
Digoxin	5 mg	0.125 -0.5 mg еднаш дневно
Digitoxin	Не применливо	0.05-0.1 mg еднаш дневно
Други		
Amiodarone	5 mg/kg за 1 час и 50 mg/h одржување	100-200 mg еднаш дневно
Dronedarone ^a	Не применливо	400 mg два пати дневно

ЕО=екстендирано ослободување

^a= само кај пациенти со неперманентна преткоморна фибрилација.

Како да се востанови контрола на фреквенција

Прогнозата во RACE II и претходните опсервации во нерандомизирани студии, сугерираат дека иницијален лабав приод кон контролата на фреквенцијата треба да се користи со цел да се одстигне срцева фреквенција во мирување од < 110 удари/минута. Дозата на

лековите за контрола на фреквенцијата може да се зголемат и лековите може да се комбинираат сè додека не се постигне оваа цел. Ако пациентите останат со симптоми, особено ако тие се должат на високата фреквенција или нерегуларност, би требало да се приемине кон повеќе стриктна контрола на фреквенцијата. Коморната фреквенција треба да биде намалена сè додека пациентот не стане асимптоматски или симптомите не станат подносиливи или до моментот кога се признава дека симптомите се должат повеќе на основното заболување отколку на коморната фреквенција или ритам. Кога стратегијата за стриктна контрола на фреквенцијата е усвоена (срцева фреквенција во мирување < 80 удари/минута и целна срцева фреквенција од < 110 удари во минута за време на умерено физичко оптоварување) 24-часовно Холтер следење треба да се изведе за да се проценат паузите и брадикардијата. Ако симптомите се поврзани со оптоварувањето, би можел да се изведе тест на оптоварување (Графикон 9). Изборот на лекови за контрола на фреквенцијата зависи од возраста, основното срцево заболување и целта на третманот (Графикон 10). Кај пациенти кои остануваат со симптоми, а се терапија за стриктна контрола на фреквенцијата, би можело да размисли за терапија за контрола на ритамот.

Аблација на преткоморно-коморен јазол и модификација

Аблација на преткоморно-коморниот јазол обезбедува високо ефикасна контрола на коморната фреквенција кај пациенти со ПФ. Комплетен срцев блок се постигнува со селективна со катетер посредувана деструкција на преткомоно-коморниот јазол или His-овиот сноп, со радиофреквентна струја која служи како предоминантен извор на енергија за аблација.

Аблацијата на преткоморно-коморниот јазол е палијативна, но иререверзибилна процедура и заради тоа е умно кај пациентите кај кои фармаколошката контрола на фреквенцијата, вклучувајќи комбинација на лекови, е неуспешна или контролата на ритамот со лекови и/или ЛП аблација се неуспешни. Кај таквите пациенти, аблацијата на преткоморно-коморниот јазол го подобрува квалитетот на живот и ја чини смртноста слична на честотата на смртност кај општата популација. Селекцијата на соодветен срцев имплант (VVI, DDD, срцева ресинхронизирана терапија; електростимулатор, или имплантибилен кардиовертер-дефибрилатор) зависи од типот на ПФ (пароксизмална, перманентна или перзистентна), присуство и изразеност на придружната кардиоваскуларно заболување, ЛКЕФ и присуство и изразеност на симптомите на срцева слабост. Умно е да се претпостави дека пациентите со намалена ЛК функција би можеле да имаат потреба од двокоморна електростимулација по аблација на преткоморно-коморниот јазол со цел превенција од влошување на ЛК функција. Кај пациенти без ЛК дисфункција, во моментот не е утврдено дали двокоморна стимулација е потребна: некои податоци сугерираат дека двокоморна стимулација би можела да биде корисна, додека другите демонстрираат слична корист со деснокоморна стимулација.

Модификација на преткоморно-коморен јазол за контрола на фреквенцијата

Мали и прелиминарни студии сугерираат дека катетер-базирана радиофреквентна модификација на карактеристиките на преткоморно-коморното спроведување би можеле да ја намалат коморната фреквенција и симптомите поврзани со ПФ. Како и да е, процедурата нема дефинирана крајна точка и аблација на преткоморно-коморниот јазол и имплантацијата на електростимулатор изгледаат супериорни. Затоа, преткоморно-коморната модификација без имплантација на стален електростимулатор ретко се користи.

Препораки за аблација на преткоморно-коморен јазол кај пациенти со ПФ.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Аблација ПК јазол за контрола на срцевата фреквенција треба да се земе предвид кога фреквенцијата не може да се контролира со фармаколошки средства и кога ПФ не може да се превенира со антиаритмична терапија или е поврзана со неподносливи несакани ефекти, и директна катетер-базирана или хируршка аблација на ПФ не е индицирана, е неуспешна или е отфрлена.	Па	В
Аблација ПК јазол треба да се земе предвид за пациенти со перманентна ПФ и индикација за СРТ (NYHA функционална класа III или амбулантска класа IV на симптоми и покрај оптималната терапија со лекови, ЛКЕФ < 35%, широчина на QRS комплекс > 130 ms)	Па	В
Аблација ПК јазол треба да се земе предвид за оние кај кои нема одговор на СРТ кај кои ПФ превенира ефикасна двокоморна стимулација и amiodarone е неефикасен или контраиндициран.	Па	С
Кај пациенти со кој било тип на ПФ и изразено намалена ЛК функција (ЛКЕФ <35%) и симптоми на изразена срцева слабост (NYHA III или IV), двокоморна стимулација треба да се земе предвид по аблација на ПК јазол.	Па	С
Аблација ПК јазол за контрола на срцевата фреквенција би можело да се земе предвид кога постои сомнеж за тахикардија-посредувана кардиомиопатија и фреквенцијата не може да се контролира со фармаколошки средства и директна аблација на ПФ не е индицирана, е неуспешна или е отфрлена.	Пб	С
Аблација ПК јазол со последователна имплантација на СРТ уред би можело да се земе предвид кај пациенти со перманентна ПФ, ЛКЕФ < 35%, NYHA функционална класа I или II на симптоми на оптимална терапија со лекови за контрола на срцевата фреквенција кога фармаколошката терапија е недоволна или поврзана со несакани ефекти.	Пб	С
Катетер аблација на ПК јазол не треба да се проба без претходен обид за медикација или катетер аблација на ПФ за контрола на ПФ и/или коморната фреквенција кај пациенти со ПФ.	III	С

ЛК=лева комора; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; NYHA= New York Heart Association; ПК=преткоморно-коморен; ПФ=преткоморна фибрилација; СРТ=срцева ресинхронизирана терапија.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа Па=треба да се земе предвид; Класа Пб=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Препораки за имплантација на електростимулатор по аблација на преткоморно-коморен јазол.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Кај пациенти со кој било тип на ПФ, умерено намалена ЛК функција (ЛКЕФ < 45%) и симптоми на лесна срцева слабост (NYHA II), имплантација на СРТ електростимулатор би можела да се земе предвид по аблација на ПК јазол.	IIb	C
Кај пациенти со пароксизмална ПФ и нормална ЛК функција, имплантација на двокоморен (DDD) електростимулатор со можност за менување на модусот на функција би можела да се земе предвид по аблација на ПК јазол.	IIb	C
Кај пациенти со перзистентна или перманентна ПФ и нормална ЛК функција, имплантација на еднокоморен (VVIR) електростимулатор би можела да се земе предвид по аблација на ПК јазол.	IIb	C

ЛК=лева комора; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; NYHA= New York Heart Association; ПК=преткоморно-коморен; ПФ=преткоморна фибрилација; СРТ=срцева ресинхронизирана терапија.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Долгорочна контрола на ритамот

Антиаритмични лекови за одржување на синусен ритам

Главната мотивација за започнување со терапија за контрола на ритамот е ослободување од симптоми поврзани со ПФ. Спротивно на тоа, асимптоматските пациенти (или оние кои станале асимптоматски со соодветна терапија за контрола на фреквенцијата) не треба генерално да примаат антиаритмични лекови.

Следниве се илустративни принципи на терапијата со антиаритмични лекови за одржување на синусен ритам кај ПФ:

(1) Третманот е мотивиран со обидите за намалување на симптомите поврзани со ПФ.

(2) Ефикасноста на антиаритмичните лекови за одржување на синусниот ритам е умерена.

(3) Клинички успешна терапија со антиаритмични лекови би можела да ја намали или да ја елиминира повторната појава на ПФ.

(4) Ако еден антиаритмичен лек е “неуспешен”, клинички прифатлив одговор би можел да се постигне со друг лек.

(5) Проаритмија предизвикана од лекови или вонсрцеви несакани ефекти е честа.

(6) Размислувањата за безбедноста повеќе од ефикасноста треба да се примарен водич во изборот на антиаритмични лекови.

Индивидуални лекови се дискутирани подолу и нивните главни несакани ефекти се наведени во Табела 12.

Табела 12. Сугерирани дози и главни ограничувања за вообичаено користени антиаритмични лекови.

Лек	Доза	Главни контраиндикации и предострожности	Карактеристики на ЕКГ кои бараат намалување на дозата или прекин	ПК јазол забавување
Disopyramide	100-250 mg т.п.д.	Контриндициран при систолна срцева слабост. Внимание кога се користи во терапија заедно со лекови кои го продолжуваат QT интервалот.	QT интервал > 500 ms	Нема
Flecainide Flecainide XL	100-200 mg д.п.д. 200 mg с.д.	Контриндициран ако креатинин клиренсот е < 50 mg/mL, во КАБ, намалена ЛКЕФ Внимателност во присуство на болест на спроводниот систем	Пораст од > 25% над нормалата на траењето на QRS комплексот	Нема
Propafenone Propafenone SR	150–300 mg т.п.д. 225-425 mg д.п.д.	Контриндициран во КАБ, намалена ЛКЕФ. Внимателност во присуство на болест на спроводниот систем и бубрежна дисфункција.	Пораст од > 25% над нормалата на траењето на QRS комплексот	Лесно
d,l Sotalol	80-160 mg д.п.д.	Контриндициран во присуство на изразена ЛК хипертрофија, систолна срцева слабост, претходно постоење на продолжен QT интервал, хипокалемија, креатинин клиренс < 50 mg/mL. Умерена бубрежна дисфункција бара внимателно приспособување на дозите.	QT интервал > 500 ms	Слично на висока доза на ББ
Amiodarone	600 mg с.д. за 4 недели, 400 mg с.д. за 4 недели, потоа 200 mg с.д.	Внимателност при користење на истовремена терапија со лекови кои го продолжуваат QT интервалот, срцева слабост. Дозата на витамин К антагонистите и digitoxin/ digoxin треба да се намали.	QT интервал > 500 ms	10-12 удари/минута при ПФ

Dronedarone	400 mg д.п.д.	Контриндициран во NYHA класа III-IV или нестабилна срцева слабост, при користење на истовремена терапија со лекови кои го продолжуваат QT интервалот, силни CYP3A4 инхибитори и креатинин клиренс < 30 mg/mL. Дозата на digitoxin/digoxin треба да се намали. Порастот на серум креатинин од 0.1-0.2 mg/dL е вообичаена и не го одражува намалувањето на бубрежната функција.	QT интервал > 500 ms	10-12 удари/минута при ПФ
--------------------	---------------	---	----------------------	---------------------------

д.п.д.= два пати дневно; ЕКГ=електрокардиограм; КАБ=коронарна артериска болест; ЛКЕФ= левокоморна ејекциона фракција; NYHA= New York Heart Association; ПФ=преткоморна фибрилациј; с.д.=секој ден; т.п.д.= три пати дневно; CYP = cytochrome P.

Бета-блокатори се само скромно ефикасни во превенција од повторна појава на ПФ освен во контекст на тирекотоксикоза и со физичко оптоварување индуцирана ПФ. Во рандомизирана студија врз 394 пациенти, индивидуи кои примале metoprolol имале 47.7% на повторна појава на ПФ во споредба со 59.9% кај контролите ($p=0.005$). Согледаниот “антиаритмичен ефект” би можел исто така да биде објаснет со подобрување на контролата на фреквенцијата што би можело да ја направи ПФ асимптоматска.

Ефикасност на антиаритмичните лекови во превенција од повторна појава на преткоморна фибрилација

Поновата мета-анализа на 44 рандомизирани контролирани студии кои ги споредувале антиаритмичните лекови и контролата (плацебо или без третман), натриум канал блокатори со брза (disopyramide, quinidine) или бавна (flecainide, propafenone) кинетика на врзување и лекови кои доведуваат или до чиста блокада на калиумови канали (dofetilide), блокада на калиумови канали плус бета-блокада (sotalol), или до мешана блокада на јонските канали плус антисимпатетичен ефект (amiodarone) значајно ја намалуваат честотата на повторна појава на ПФ. Земено сеопфатно, веројатноста на одржувањето на синусен ритам е просечно удвостручена со користење на антиаритмични лекови. Amiodarone бил супериорен во однос на на класа I лековите и sotalol.

Во мета-анализата, бројот на пациенти кои имале потреба да бидат третирани за 1 година биле 2-9. Прекин на третманот кој се должел на несакани ефекти бил чест (1 во 9-27 пациенти) и сите лекови освен amiodarone и propafenone ја зголемуваат инциденцијата на проаритмија. Бројот на пациенти на коишто е потребно да им се наштети бил 17-119. Повеќето од студиите вклучени во анализата вклучувале релативно здрави пациенти без изразени придружни срцеви заболувања. Иако смртноста била ниска во сите студии (0-4.4%), брзоврзувачките блокатори на натриумските канали (disopyramide, quinidine sulfate) биле поврзани со зголемена смртност [оддс ратио (OR) 2.39; 95%CI 1.03-5.59; $p=0.04$; број потребен да наштети=109].

Flecainide, propafenone, sotalol и amiodarone често се користат во повеќето Европски земји. Quinidine, првиот достапен блокатор на натриумски канали, во последниве години се користи помалку поради неговиот ефект на продолжување на QT интервалот со што се зголемува ризикот од со лекови предизвикан torsades de pointes. Disopyramide се користи малку

за вагусно предизвикана ПФ, и cibenzoline и hydroquinidine се користат само во неколку Европски земји. Dronedarone, нов антиаритмички лек специфично развиен за третман на ПФ, сега е достапен во многу Европски земји, Северна Америка и на други места.

Flecainide приближно ја дуплира веројатноста за одржување на синусен ритам. Flecainide бил иницијално евалуиран за пароксизмална ПФ, но исто така се користи и за одржување на синусен ритам по ДЕК. Може безбедно да се даде кај пациенти без значајно структурирано срцево заболување, но не треба да се користи кај пациенти со коронарна артериска болест или кај оние со намалена ЛКЕФ. Мерки на претпазливост треба да се преземат кога се користи flecainide во присуство на меѓукоморно забавување во спроведувањето, особено ако постои блок на левата гранка.

По започнувањето на терапијата со flecainide, препорачано е регуларно ЕКГ следење. Продолжување на траењето на QRS комплексот од >25% по терапијата во споредба со неговото базично траење е знак за потенцијален ризик од проаритмија кога лекот треба да се сопре или дозата да се намали. Слично, кога дозата на flecainide е зголемена, траењето на QRS комплексот треба да се следи. Истовремената блокада на преткоморно-коморниот јазол е препорачана поради потенцијалот на flecainide и propafenone да ја конвертираат ПФ во преткоморен флатер затоа што тогаш, импулсите би можеле брзо да се пренесат до коморите.

Propafenone ја превенира повторната појава на ПФ. Како додаток, propafenone има слаб бета-адренергичен блокаторски ефект. Може безбедно да се дава кај пациенти без значајно структурно срцево заболување. По аналогија на flecainide, propafenone не треба да се користи кај пациенти со коронарна артериска болест или кај оние со намалена ЛКЕФ. Предострожност слична на онаа за flecainide треба исто така да се почитува со propafenone.

Quinidine бил меѓу првите кардиоваскуларни лекови кој бил подложен на проспективно систематично тестирање. Во контролирани студии quinidine го подобрил одржувањето на синусниот ритам. Како и да е, мета-анализите покажуваат дека quinidine ја зголемува смртноста, многу веројатно поради коморната проаритмија секундарно на продолжувањето на QT интервалот (torsade de pointes). Quinidine денеска е главно напуштен.

Amiodarone ја превенира повторната појава на ПФ подобро од propafenone и sotalol. Бројот на пациенти потребен за третман со amiodarone е 3, со flecainide е 4, со dofetilide и со propafenone е 5 и со sotalol е 8. Amiodarone е добра терапевтска опција кај пациенти со чести, симптоматски повторени појави на ПФ и покрај терапијата со други антиаритмични лекови. За разлика од повеќето други лекови, amiodarone може безбедно да се дава на пациенти со структурни срцеви болести, вклучително и кај пациенти со срцева слабост. Ризикот од со лекови предизвикан torsades de pointes е понизок кај amiodarone отколку кај “чисти” блокатори на калиумски канали, веројатно поради повеќекратната блокада на јонските канали. Како и да е, со лекови предизвиканата проаритмија е забележана кај amiodarone и QT интервалот треба да биде темелно следен.

Sotalol ја превенира повторната појава на ПФ исто ефикасно како и фиксната доза на quinidine-vearamil комбинацијата, но помалку ефикасно отколку со amiodarone. Во студијата Sotalol Amiodarone atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T), ефикасноста на sotalol за одржување на синусен ритам не била инфериорна во однос на таа на amiodarone во субгрупа на пациенти со исхемична срцева болест ($p=0.53$). Проаритмија предизвикана со sotalol се должи на ексцесивно продолжување на QT интервалот и/или брадикардија. Внимателно следење на продолжувањето на QT интервалот и абнормалните TU бранови е задолжително. Кај пациенти кои достигнуваат QT интервал од > 500 ms, sotalol треба да се сопре или дозата да се намали. Жени и пациенти со изразена ЛК хипертрофија, изразена брадикардија, коморни аритмии, бубрежна дисфункција или со хипокалемија или магнезмија се со зголемен ризик од проаритмија.

Dronedarone е дериват на бензофуран, структурно поврзан со amiodarone, кој неодамна е одобрен за третман на пароксизмална или перзистентна ПФ. Dronedarone е “повеќеканалски блокатор” кој ги инхибира натриумските и калиумските канали, покажувајќи некомпетитивна антиадренергична активност, и има способности на калциум антагонисти. Лекот е повеќе ефикасен во одржување на синусен ритам отколку плацебо, но инфериорен на amiodarone. Во големата прогностичка студија ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg b.i.d. for the prevention of cardiovascular Hospitalisation

or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter) изведена кај пациенти со умерен ризик од кардиоваскуларни збиднувања, кои имале пароксизмална или перзистентна ПФ, dronedarone бил поврзан со значајно намалување на кардиоваскуларни збиднувања, вклучително и сложени непланирани кардиоваскуларни хоспитализации и смртност од која било причина. Други анализи покажуваат значајно намалување на аритмична смртност, кардиоваскуларна смртност (вклучително аритмична смртност) и мозочен удар.

Слично, но неочекувано намалување на идни збиднувања биле видени во мала популација на пациенти кои остануваат со ПФ низ целата студија. Поради тоа е преземена голема рандомизирана студија која ги споредувала дронедаоне со плацебо кај пациенти со перманентна ПФ. Резултатите неодмна се објавени од студијата PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study) во која пациентите со перманентна ПФ (дефинирана заради влез во студијата како > 6 месеци) и кардиоваскуларни ризик фактори биле рандомизирани да примат дронедаоне 400 mg два пати дневно или плацебо како додавка на најдобра фармаколошка терапија.

Студијата планирала да вклучи 10.800 пациенти, но била сопрепа предвреме од страна на Комитетот за следење на податоци по вклучување на 3236 пациенти, поради зголемување на честотата на кардиоваскуларни збиднувања, вклучително и кардиоваскуларна смртност во групата на дронедаоне во споредба со контролата. Првиот ко-примарен исход во студијата (мозочен удар, МИ, системски емболизам и кардиоваскуларна смрт) бил виден кај 43 пациенти кои примале дронедаоне и 19 кои примале плацебо [hazard ratio (HR) 2.29; 95%CI, 1.34-3.94; p=0.002]. Вториот ко-примарен исход во студијата (прва непланирана кардиоваскуларна хоспитализација или смрт) се јавил кај 127 пациенти кои примале дронедаоне и кај 67 пациенти кои примале плацебо (HR 1.95, 95%CI 1.45-2.62; p=0.001). Смрт се јавила кај 21 пациент од кардиоваскуларни причини во групата на дронедаоне и 10 во групата со плацебо (HR 2.11; 95%CI 1.00-4.49; p=0.046), вклучително и ненадејна срцева смрт, веројатно од аритмија кај 13 пациенти и четири пациенти, последователно (HR 3.26; 95%CI 1.06-10.00; p=0.03). Мозочен удар се јавил кај 23 пациенти во групата со дронедаоне и кај 10 пациенти во плацебо групата (HR 2.3; 95%CI 1.11-4.88; p=0.02). Хоспитализација поради срцева слабост се јавила кај 43 пациенти во групата со дронедаоне и кај 24 пациенти во групата со плацебо (HR 1.81; 95%CI 1.10-2.99; p=0.02).

Причините зошто резултати од PALLAS се разликуваат толку многу од ATHENA не се до крај јасни. Пациентите од PALLAS биле повеќе оптоварени со кардиоваскуларни болести и очигледно имале перманентна ПФ. Нема други студии со антиаритмични лекови за перманентна ПФ; па оттука, резултатите од PALLAS студијата не можат да се споредат со други студии. Од методолошка гледна точка, PALLAS собрала само 64 од планираните 844 примарни исходи пред да биде прекината. Уште повеќе, смртноста во плацебо групата од студијата PALLAS била помала отколку таа во групата со дронедаоне во студијата ATHENA и покрај поголемата оптовареност со кардиоваскуларни заболувања во претходната студија.

Како последица од студијата PALLAS, пациенти со перманентна ПФ не треба да бидат третирани со дронедаоне, особено оние со значајно оптоварување со кардиоваскуларно заболување. Лекот се уште може да биде користен кај пациенти со пароксизмална или перзистентна ПФ по кардиоверзија. Ревидираниот European Summary of Product Characteristics за лекот советува дека давањето на дронедаоне треба да биде контролирано од страна на “специјалист”, односно болница или персонал со канцеларија кои се фамилијарни со користење на антиаритмични лекови и е јасно дека започнувањето на третман со овој лек не треба да биде од страна на лекар од општа или семејна медицина. Последователното следење треба да вклучи придонес од соодветниот специјалист. Моментално постои одобрување од страна на Европските регулаторни тела за користење на дронедаоне за одржување на синусен ритам по кардиоверзија. Повторната појава на ПФ која перзистира бара лекарот и пациентот да одберат дали ќе достигнуваат синусен ритам (На пример со електрична кардиоверзија), во кој случај терапија со дронедаоне би можела да се одржува или да се остави пациентот во ПФ при што таа de facto станува “перманентна”, во кој случај третманот со дронедаоне треба да се сопре.

Во неодамна објавеното ажурирање на ЕМА за дронедаоне, лекот е контраиндициран кај пациенти со нестабилна хемодинамска состојба, со анамнеза на (или моментална) срцева

слабост или левокоморна дисфункција. За пациенти во NYHA функционална класа III и IV, постојат докази од студијата ANDROMEDA (The ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate-to-severe congestive heart failure Evaluating morbidity Decrease) дека овие пациенти би можеле да имаат штета од терапија со dronedarone. Од друга страна, пак, кај пациенти со NYHA класа I или II на срцева слабост или срцева слабост со сочувана ЛКЕФ, не постои јасен научен доказ за штетни ефекти на лекот. Не постои јасен сигнал од анализата на субгрупата од студијата PALLAS дека изразеноста на срцевата слабост (NYHA класа) или степенот на левокоморната систолна дисфункција (ЛКЕФ) биле релевантни за кој било исход од студијата PALLAS, вклучително и за хоспитализации од срцева слабост или збиднувања. Од друга страна, пак, PALLAS вклучила во студијата голем дел на пациенти со анамнеза за срцева слабост и различен степен на срцева декомпензација, освен NYHA класа IV. Збиднувањата од срцевата слабост во студијата PALLAS биле повеќе вообичаени кај пациентите кои имале основна коронарна артериска болест, но статистичката валидност на оваа анализа на субгрупата е неизвесна. Користењето на dronedarone како антиаритмичен лек кај пациенти со повторувачка ПФ и помалку изразена срцева слабост (NYHA класа I-II) е несоодветна освен ако не постои соодветна алтернатива.

Постоеше сигнал во студијата PALLAS дека dronedarone бил поврзан со зголемена ненадејна смртност кај пациенти со истовремена терапија со digoxin; па оттука употребата на комбинацијата на овие два лека не е препорачливо. Со користење на dronedarone не е документирана проаритмија во која било студија и постојат неколку извештаи за torsades de pointes или коморна тахикардија во извештаите за несакани збиднувања по одобрувањето на лекот. Затоа, се чини непотребно да се отстрани оваа опција за третман на хипертензија со левокоморна хипертрофија каде ризикот од антиаритмичните лекови се мисли дека се должи на torsades de pointes.

Dronedarone е поврзан со изразена црnodробна токсичност (хепатотоксичност) во неколку примери. Па оттука, се советува следење на црnodробната функција кај пациенти на долгорочен третман со dronedarone. Со оглед на тоа што dronedarone е Р-гликопротеин инхибитор, ги зголемува плазма концентрациите на dabigatran-от, така што истовремено користење на двата лека треба да се избегнува.

Моменталниот избор на антиаритмичен лек се потпира врз основната патофизиологија и е илустрирана на Графикон 11.

Избор на антиаритмични лекови

Антиаритмична терапија за ПФ која се повторува е препорачана врз основа на избор на побезбеден, иако можно помалку ефикасен лек пред прибегнување кон поефикасна но помалку безбедна терапија. ПФ која се јавува кај пациенти со малку или без кардиоваскуларно заболување може да се третира со речиси кој било антиаритмичен лек кој е лиценциран за терапија на ПФ. Повеќето пациенти со ПФ иницијално ќе примаат бета-блокатори за контрола на фреквенција. Amiodarone е резервиран за оние кај кои третманот со друг антиаритмичен лек е неуспешен или има значајно структурно срцево заболување.

Пациентите со ПФ и минимално или без срцево заболување (“осамена” (lone) преткоморна фибрилација). Кај пациенти без или со минимално срцево заболување, бета-блокаторите претставуваат логичен прв обид за превенција од ПФ која се повторува кога антиаритмиците се јасно поврзани со ментален или физички стрес (адренергична ПФ). Како бета-блокаторите не се многу ефикасни кај многу други пациенти со “осамена” (“lone”) ПФ, вообичаено се препишуваат flecainide, propafenone, sotalol или dronedarone. Disopyramide кој има изразен антихолинергичен ефект би можел да биде корисен кај вагусно посредувана ПФ (Графикон 10).

Пациенти со основно срцево заболување. Кардиоваскуларните заболувања конвенционално се поделени на различни патофизиолошки супстрати: хипертрофија, исхемија и конгестивна срцева слабост (Графикон 11). За секој од овие постои препорака кој специфичен лек да се избегнува. Студии на flecainide и propafenone кај пациенти со ПФ или други аритмии покажале значителна токсичност и ова може да се припише на проаритмичниот и/или негативен инотропен ефект. Познато е дека sotalol го продолжува QT интервалот и предизвикува torsades de pointes кај чувствителни пациенти кои веројатно ги вклучуваат оние

со изразена ЛК хипертрофија и срцева слабост. Студиите кај пациенти со прележан миокарден инфаркт сугерираат дека sotalol би можел да се користи релативно безбедно во коронарна артериска болест. За повеќето пациенти со значајно структурно срцево заболување, особено срцева слабост и ЛК хипертрофија, само амиодароне е достапен во Европа (додека dofetilide е исто достапен во Северна Америка). Постои нова загриженост дека amiodarone би можел да биде безбеден за долгорочно користење кај пациенти со NYHA класа III срцева слабост.

Предивик е да се направат препораки што се однесуваат на изборот меѓу amiodarone и dronedarone за пациенти со структурно срцево заболување. Во прилог на ова, amiodarone се користи голем број години без појава на каква било видлива срцева токсичност. Од друга страна, пак, општата токсичност што се однесува на amiodarone е значајна кога тој се користи во високи дози, но е помала кога се дава од ≤ 200 mg дневно. Amiodarone не е евалуиран во голема плацебо-контролирана рандомизирана контролирана студија слична на ATHENA, туку во неколку мета-анализи и мешани модели на ефекти на третман кои не успеале да ги идентификуваат корисните ефекти врз кардиоваскуларната прогноза. Во поглед на подобра безбедност и потенцијалната корист врз прогнозата, dronedarone би можел да се претпочита како прва антиаритмична опција, барем кај пациенти со симптоматска ПФ и основно кардиоваскуларно заболување. При неуспех dronedarone да ги контролира симптомите, тогаш amiodarone би можел да биде потребен.

Пациенти со левокоморна (ЛК) хипертрофија. Кај пациенти со ЛК хипертрофија, се смета дека sotalol е поврзан со зголемена инциденција на проаритмија. Flecainide и propafenone би можеле да се користат, но постои мала загриженост околу ризикот за проаритмија, особено кај пациенти со изразена хипертрофија (дебелина на ЛК сид > 1.4 cm според претходниот водич) и придружна коронарна артериска болест. Како е покажано дека dronedarone е безбеден и добро се толерира во голема студија која вклучувала пациенти со хипертензија и можна ЛК хипертрофија, тој е опција кај оваа популација, иако дефинитвни податоци не постојат. Amiodarone треба да се земе предвид кога симптоматска ПФ која се јавува повторно продолжува да има влијание врз квалитетот на живеење кај овие пациенти.

Пациенти со коронарна артериска болест (КАБ). Пациенти кои имаат КАБ треба да не примаат flecainide или propafenone. Sotalol или dronedarone треба да се даваат како терапија од прва линија. Dronedarone би можел да се преферира поради неговиот безбедносен профил. Amiodarone се смета како лек од последна опција кај оваа популација поради неговите потенцијални вонсрцеви несакани ефекти.

Пациенти со срцева слабост. Amiodarone е единствен лек достапен во Европа кој може безбедно да се даде кај пациенти со стабилна NYHA класа I-II на срцева слабост. Dronedarone е контраиндициран кај пациенти со NYHA класа III-IV или неодамнешна (во рамки на претходни 4 недели) декомпензирана срцева слабост. Кај таквите пациенти, amiodarone треба да се користи.

Клучни точки

- Терапија за контрола на ритмот, било со антиаритмичен лек или со катетер аблација, е индицирана со ослободување од симптоми поврзани со ПФ.
- Антиаритмичните лекови не треба да се користат за контрола на фреквенцијата кај пациенти со перманентна ПФ, освен ако соодветните лекови за контрола на фреквенцијата не се успешни.
- Кај селектирани пациенти, изборот на антиаритмичен лек треба да биде воден од согледаната безбедност на лекот. Ова е многу поважно од согледанат ефикасност.
- Dronedarone е соодветен за одржување на синусен ритам кај пациенти со пароксизмална и перзистентна ПФ.
- Dronedarone не треба да биде даден кај пациенти со умерена или изразена срцева слабост и треба да се избегнува кај пациенти со нешто помалку изразена срцева слабост ако постојат соодветни алтернативи.

Препораки за избор на антиаритмична терапија за контрола на ПФ.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Следниве антиаритмични лекови се препорачани за контрола на ритмот кај пациенти со ПФ, во зависност од основното срцево заболување:		
• amiodarone	I	A
• dronedarone	I	A
• flecainide	I	A
• propafenone	I	A
• d,l- sotalol	I	A
Amiodarone е поефикасен за одржување на синусен ритам од sotalol, propafenone, flecainide (по аналогија), или dronedarone (Ниво на доказ- A), но поради неговиот токсичен профил треба генерално да се користи кога другите лекови се неуспешни или се контраиндирани (Ниво на доказ C).	I	A/C
Dronedarone се препорачува кај пациенти со повторувачка ПФ како умерено ефикасен антиаритмичен лек за одржување на синусен ритам.	I	A
Кај пациенти со изразена срцева слабост, NYHA класа III и IV или неодамна нестабилна (декомпензација во рамки на претходен месец) NYHA класа II, amiodarone треба да биде лек од избор.	I	B
Кај пациенти без значајно структурно срцево заболување, иницијална антиаритмична терапија треба да се избере од dronedarone, flecainide, propafenone, и sotalol.	I	A
Бета-блокатори се препорачани за превенција од адренергична ПФ.	I	C
Ако еден антиаритмичен лек не успее да ја намали повторната појава на ПФ на клинички прифатливо ниво, треба да се земе предвид користење на друг антиаритмичен лек.	IIa	C
Dronedarone треба да се земе предвид за да се намалат кардиоваскуларните хоспитализации кај пациенти со неперманентна ПФ и кардиоваскуларни ризик фактори.	IIa	B
Бета-блокатори треба да се земат предвид за контрола на ритам (плус и фреквенција) кај пациенти со прва епизода на ПФ.	IIa	C
Disopyramide може да се земе предвид кај пациенти со вагусно посредувана ПФ.	IIb	B
Краткотрајна (4 недели) антиаритмична терапија по кардиоверзија би можела да се земе предвид кај селектирани пациенти, односно оние со ризик за компликации поврзани со терапијата.	IIb	B
Dronedarone не се препорачува за третман на ПФ кај пациенти со NYHA III и IV, или со неодамна нестабилна (декомпензација во рамки на претходен месец) NYHA класа II срцева слабост.	III	B
Dronedarone не се препорачува кај пациенти со перманентна ПФ.	III	B
Антиаритмичен лек не се препорачува за одржување на синусен ритам кај пациенти со напредната болест на синусниот јазол или дисфункција на ПК јазол сè додека тие имаат функционален перманентен електростимулатор.	III	C

NYHA= New York Heart Association; ПК=преткоморно-коморен; ПФ=преткоморна фибрилација;

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Левопреткоморна катетер аблација

Нови докази за катетер аблација

Од публикацијата на ESC препораките за ПФ од 2010 година, неколку нови сетови на информации станаа достапни. Рандомизираната студија MANTRA-PAF (Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) ги споредувала катетер аблацијата на ПФ со терапија со антиаритмични лекови како интервенција од прва линија за контрола на ритмот кај 294 пациенти. По 24-месечно следење, значајно повеќе пациенти во групата со аблација биле ослободени од ПФ и симптоматска ПФ. Квалитетот на живот бил значајно подобар во групата со аблација по 12 и 24 месеци. Сепак, во однос на вкупното оптоварување со ПФ не постоела значајна разлика меѓу двете групи. Слични информации се појавиле и од резултатите на студијата RAAFT II (Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Trial).

Овие податоци натаму ги поддржуваат препораките од 2010 година дека е умно да се препорача катетер аблација како терапија од прва линија за контрола на ритмот при ПФ кај селектирани пациенти, на пример оние со пароксизмална ПФ кои преферираат интервенциски третман и се со низок ризичен просил за со процедурата поврзани компликации. Други извештаи исто така поткрепени, иако вообичаено од податоци на студија изведена во еден центар и нерандомизирана, укажуваат дека катетер аблацијата е повеќе ефикасна од антиаритмичната терапија за одржување на синусен ритам кај пациенти со ПФ, гласно кај пациенти без изразено структурно срцево заболување со низок CHA₂DS₂-VASc скор и со пароксизмална ПФ. Сите овие податоци ја поддржуваат изјавата во препораките дека катетер аблацијата кај ПФ е повеќе ефикасна од терапијата со антиаритмични лекови во одржувањето на синусниот ритам.

Студијата FAST (atrial Fibrillation catheter Ablation vs. Surgical ablation Treatment) го споредувала исходот од катетер аблација и хируршка аблација во релативно мала популација на пациенти во рандомизирано дизајнирана студија. Исходот во однос на ритмот бил подобар со хируршка аблација. Сепак, фреквенцијата на компликациите била значајно повисока споредена со катетер аблацијата. Друга неодамнешна студија нагласи дека техничките потешкотии, особено кои се однесуваат на трансмуралните линии, се однесуваат на хируршкиот приод кон ПФ аблацијата.

Додека катетер аблацијата е повеќе ефикасна отколку терапијата со антиаритмични лекови во одржување на синусен ритам, бројот на повторувања на ПФ за време на долгорочно следење изгледа е значаен. Неколку неодамнешни студии покажале дека доцната повторна појава на ПФ е вообичаена, дури и кога кај соодветен пациент со “осамена” или “речиси осамена” ПФ е изведена катетер аблација во центри со искуство. Најважниот предиктор на ваквата доцна повторна појава на ПФ изгледа дека е раната појава на ПФ по процедурата на аблација, укажувајќи дека перзистентноста на раната повторна појава е многу почеста отколку вистинската доцна повторна појава. Поред тоа ниската честота на повторна појава, која би можела да се должи на прогресија на оштетувањето на преткомората, продолжува да биде додавка на релевантна, долгорочна фреквенција на повторна појава. Практично сите студии на катетер аблација при ПФ се потпираат на изолација на белодробната вена како цел на процедурата. Моментално се испитува дали комплетната изолација на белодробните вени е потребна за достигнување на терапевтски ефекти.

Иако ефикасна, катетер аблацијата на ПФ носи и релевантен ризик од изразени компликации. Ова е илустрирано во неодамна публикуваната пилот анкета на ПФ аблација во рамки на EURObservational Research Programme. Во оваа анкета, во која е даден извештај за исходот на 1000 процедури на аблација изведени во центри со висок волумен низ Европа, честотата на акутни изразени компликации била 0.6% за мозочен удар, 1.3% за тампонада, 1.3% за периферни васкуларни компликации и околу 2% за перикардитис. Слични фреквенции на компликации се известени и од голем центар за аблација во САД и веќе достапни при објавување на 2010 ESC препораките во Worldwide AF Survey. Со оглед на тоа што сите овие податоци доаѓаат од доброволни регистри и имаат својствена тенденција кон пристрасност за центри со искуство; вистинската фреквенција на компликации би можела да биде повисока. Во од неодамна објавена анализа на медицинска база од 4156 пациенти кај кои е изведена

иницијална аблација меѓу 2005 и 2008 година, фреквенцијата на компликациите била 5% и фреквенцијата на хоспитализација поради која било причина во првата година по катетер аблацијата била 38.5%. Натаму, неколку извештаи сугерираат неми мозочни инфаркти, детектирани со мозочна магнетна резонанца, би можеле да бидат предизвикани со процедурата на катетер аблација.

Според неколку студии, инциденцијата на неми мозочни инфаркти варира значајно меѓу различни технологии на аблација, движејќи се од околу 4% до 35%. Причините за овие разлики во потполност не се разбрани, но се чини дека се нагласени со користење на специфична технологија на аблација. Иако клиничкото значење на немите мозочни инфаркти не е јасно, овие ризици треба внимателно да се земат предвид кога се селектиран алатот или технологијата на аблацијата. Постои јасна и неисполнета потреба за развој на повеќе безбедна технологија за аблација на ПФ. Податоци од единечен центар сугерираат дека кај пациенти од машки пол со низок ризик од мозочен удар (CHA₂DS₂-VASc скор од 0 или 1) помалку веројатно се јавуваат вакви компликации отколку кај постари пациенти, жени, и пациенти со зголемен ризик од мозочен удар.

Ќе поминат уште неколку години пред да се добијат примарни резултати од големите прогностички студии за терапијата за контрола на ритмот со аблација. До тогаш, ризикот поврзан со аблација на ПФ треба внимателно да се извага во однос на индивидуалната симптоматска корист.

Индикации

Генерално, катетер аблацијата треба да е резервирана за пациенти со ПФ кои остануваат со симптоми и покрај оптимална терапија со лекови, вклучувајќи контрола на фреквенција и ритам. Дали да се преземе аблативна процедура кај пациент со симптоми треба да се земе предвид:

(1) Стадиум на болеста на преткоморите (На пример: тип на ПФ, ЛП големина, анамнеза на ПФ).

(2) Присуство и изразеност на основно кардиоваскуларно заболување.

(3) Потенцијални алтернативни за третман (антиаритмични лекови, контрола на фреквенција).

(4) Преференции на пациентот. За индивидуален пациент со симптоматска ПФ, мора да има доволна потенцијална корист за да се оправдаат можните изразени компликации. Искуството на оператор е важно да се земе предвид кога се размислува за аблацијата како избор на третман. Студиите цитирани како поддршка за препораката се речиси ексклузивно изведени од страна на оператори со исклучително искуство и експертски тим кој работи во специјализирани институции, но во клиничката пракса повеќе млади и оператори со помалку искуство би можеле да бидат инволвирани во многу институции.

Катетер аблацијата вообичаено се презема кај пациенти со симптоматска пароксизмална ПФ која е резистентна на најмалку еден антиаритмичен лек. Оваа пракса е поддржана со резултатите од повеќекратни рандомизирани студии изведени во еден центар и од мултицентарски проспективни студии кои ги споредувале антиаритмичните лекови со катетер аблацијата, покажувајќи значајно подобар ефект врз ритмот по аблацијата. Дополнително, мета-анализите на студиите изведени најчесто кај пациенти со пароксизмална ПФ, споредувајќи антиаритмични лекови и катетер аблација, покажале, исто така, јасно подобар ефект врз ритмот по катетер аблацијата. Како и да е, повеќето од овие студии вклучиле пациенти веќе резистентни на третман со антиаритмични лекови и следењето било релативно кусо.

Податоци од директна споредба на третман со антиаритмични лекови и катетер аблација како терапија од прва линија кај пациенти со симптоматска пароксизмална ПФ се ретки, но поединечни анализи на ефикасноста на антиаритмичните лекови и катетер аблација на ЛП кај ПФ подразбира поголема корист од аблацијата. Сепак, со оглед на потенцијалот на катетер аблацијата кај ПФ да дистигне контрола на ритмот кај пациенти со симптоматска пароксизмална ПФ и минимална или без срцево заболување, и релативната безбедност кога техниката е изведена од искусен оператор, аблацијата би можела да се земе предвид како иницијална терапија кај селектирани пациенти (Графикон 12).

Кај пациенти било со перзистентна ПФ или долготрајна перзистентна ПФ и без или со минимално органско срцево заболување, стратегиите на третман и корист-ризик односот на катетер аблацијата се помалку востановени. Екстензивни и често повторувани аблациони процедури би можеле да бидат потребни кај овие пациенти и изгледа разумно да се препорача дека тие треба да се рефрактерни на третман со антиаритмични лекови пред аблацијата да се земе предвид. Како третманот со amiodarone би можел да биде придружен со сериозни и чести несакани ефекти, особено за време на долготраен третман, разумно е да се размисли за катетер аблација како алтернативен третман на amiodarone кај помлади пациенти.

За симптоматска пароксизмална и перзистентна ПФ кај пациенти со релевантно органско срцево заболување, третманот со антиаритмични лекови е препорачан пред катетер аблацијата. Кај таквите пациенти, успешна аблација е потешко да се достигне. Изразени симптоми треба да се присутни со аритмијата за да се оправда процедурата. Аблацијата на перзистентна и долготрајна перзистентна ПФ е поврзано со варијабилни, но охрабрувачка фреквенција на успешност, но многу често бара неколкукратни обиди. Овие процедури се долги, претставуваат технички предизвик и се поврзани со поголем ризик од изолацијата само на белодробните вени (БВ). Дали терапија со amiodarone или катетер аблација треба да се изведе после неуспехот на помалку токсичните антиаритмични лекови, треба внимателно да се евалуира кај индивидуални пациенти. Меѓу другите фактори, возраста на пациентот, типот и изразеноста на органското срцево заболување, големината на ЛП, придружните заболувања и преференциите на пациентот треба да се земат предвид. Постои доказ дека пациенти со придружни заболувања поврзани со ПФ би можеле да имаат корист од примарна аблациона стратегија; на пример, пациенти со срцева слабост имаат корист од аблација на ЛП со оглед на тоа што ејекционата фракција и функционалните крајни точки како што е подносливоста на физичко оптоварување би можеле значајно да се подобрат.

Користа од аблацијата на ПФ не е покажана кај асимптоматски пациенти.

Проценка пред аблација

Пред процедурата на аблација кај сите пациенти треба да се направи 12-канално ЕКГ и/или Холтер снимање за да се покаже природата на аритмијата, а трансторакална ехокардиографија за да се идентификува/исклучи основно структурно срцево заболување. Дополнителни испитувања со визуелизација, на пример МРИ или КТ, покажуваат тридимензионална геометрија и обезбедуваат извесна квантификација на преткоморната фиброза. За да се намали ризикот од тромбемболични збиднувања за време на процедурата на аблација на ЛП, постоење на тромб во ЛП (вообичаено во ЛПА) треба да се исклучи. Соодветна антикоагулација треба да се воведи за да се “премости” времето (≤ 48 часа е препорачано) меѓу исклучување на постоење на тромб во ЛПА со ТЕЕ и процедурата сама по себе.

Препораки за аблација на лева преткомора.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Катетер аблација на симптоматска пароксизмална ПФ е препорачана кај пациенти кои имаат симптоматска повторна појава на ПФ за време на третман со антиаритмични лекови (амиодароне, дронедаоне, флекаиниде, пропафеноне, соталол) и кои преферираат натамошна терапија за контрола на ритмот, кога е изведена од страна на електрофизиолог кој бил на соодветен тренинг и кога процедурата се изведува во центар со искуство.	I	A
Катетер аблација на ПФ треба да цели да ги изолира белодробните вени	IIa	A
Катетер аблација на ПФ треба да се земе предвид како терапија од прва линија кај селектирани пациенти со симптоматска пароксизмална ПФ како алтернатива на терапија со антиаритмични лекови, земајќи го изборот на пациентот предвид, користа и ризикот.	IIa	B
Кога катетер аблација на ПФ е планирана, продолжување со орална антикоагулација со ВКА би требало да се земе предвид за време на процедурата, одржувајќи го INR тесно до вредноста 2.0	IIa	B
Кога ПФ повторно се јавува во рамки од 6 недели по катетер аблацијата, терапијата гледај-и-чекај на контрола на ритам треба да се земе предвид.	IIa	B
Продолжување на ОАК терапијата по аблацијата е препорачана кај пациенти со 1 “главен” (“дефинитивен”) или > 2 “клинички релевантни кои не се главни” ризик фактори (На пример: CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥2).	IIa	B

и.в.=интравенски; НМХ=нискомолекуларен хепарин; НФХ= нефракциониран хепарин; NYHA= New York Heart Association; ОАК=орална антикоагулантна терапија; ПК=преткоморно-коморен; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Елиминација на активатор со изолација на белодробна вена

Активирани епизоди на ПФ поттикнати од “фокална стрелба” во рамки на белодробните вени (БВ) водат до стратегија за изолација на овие активатори од преткоморниот супстрат. Ова е достигнато со циркуферентни катетери за мапирање кои биле позиционирани во остиумите на БВ за да ја водат аблацијата и целат кон “сегментна” аблација на “врзно” ткиво. Како карактеристичен БВ потенцијал е виден за време на синусен ритам во ПВ, аблационата процедура може да се изведува во отсуство на каква било активна “стрелба” на БВ активатор. Сегментни лезии за аблација на влакна кои ги поврзуваат ЛП и БВ се поставени блиску до остиумите на БВ, ризикувајќи појава на остијална стеноза и/или оклузија. Дополнително, честотата на повторна појава на ПФ прикажано е дека се должи на повторно електрично спроведување кон и од БВ, но некои се должат на “остијални” активатори во присуство на повеќе дистално изолирани БВ.

Линеарна изолација на белодробна вена и циркуферентна аблација на белодробна вена

Со цел да ја олеснат аблацијата и да се намали ризикот од стеноза на БВ, аблационите места биле префрлени натаму кон преткоморната страна (“антрални” или “остијални”), формирајќи долги лезии околу едната или обете ипсилатерални БВ. Поставувањето на овие лезии ја потенцира претходно направената опсервација дека влезот (antrum) на БВ би можел да

служи и како супстрат за одржување на ПФ. Сега постои силен доказ што укажува дека БВ и влезот (antrum) се всушност критични за одржување на ПФ, покажувајќи ја разликата меѓу “активатор” и “супстрат за модификација” несоодветни да ја објаснат улогата на БВ. По изолацијата на сите БВ, 54% од пациентите не можат повеќе да ја поднесат индуцираната ПФ што укажува дека кај значаен дел од пациентите со пароксизмална ПФ, БВ формираат супстрат кој ја одржува ПФ.

Циркумферентна аблација на БВ е чисто анатомски приод кој не бара крајна точка на електричниот прекин на заокружената ареа. Како не се прави симултано мапирање во рамки на БВ, потребна е само единечна пункција низ меѓукоморната преграда (транс-септално). По успешна изолација не е потребно време на чекање што укажува на скратување на времето на процедурата. Со користење на ова техника, до 45% од БВ не се изолирани, постои БВ-ЛП спроведувањ и БВ остануваат потенцијално аритмогени. Во прилог, организирани аритмии се повеќе вообичаени по ваков тип на аблација. Известувањата од најновата студија покажуваат дека некомплетни заокружени лезии (“празнини”) биле најголем предиктивен фактор за развој на организирани аритмии. Овие наоди се во прилог на достигнување на комплетни лезии.

Крајни точки на изолација на белодробна вена

Неодамнешниот експертски консензус изјавил дека стратегијата на аблација која цели кон БВ и/или влезот на БВ се камен-темелник на повеќето процедури на аблација при ПФ. Ако се цели кон БВ, комплетна електрична изолација на БВ треба да биде цел на процедурата. За таквите процедури, комплетна изолација на сите БВ е моментално најприфатлива и е најдобра крајна точка. Натомошниот доказ за потребата од изолација на БВ е обезбеден од студии кои ја евалуирале повторната појава на ПФ по аблацијата и покажале дека повеќето пациенти со повторна појава на ПФ покажале повторно поврзување на БВ. Повторена изолација на БВ е поврзана со елиминација на сите ПФ до 90% кај селектирани пациенти за краткорочно или умерено долго следење.

И покрај исклучување на активаторите кои ја започнуваат ПФ, повеќето пациенти со перзистентна или долготрајна перзистентна ПФ би можеле да требаат дополнителна модификација на супстратот. Концептуалната основа на модификацијата на супстратот со компартманизација на преткомората е заснована на хипотезата на повеќе бранчиња. Линеарната аблација е изведена со поврзување на анатомските и функционални пречки со цел да се пресечат овие региони и на тој начин се превенира кружење (re-entry). Различни линеарни конфигурации се испитувани; како и да е, предвидувањето која линија е повеќе соодветна кај даден пациент останува неостварливо.

Линеарните лезии би можело да има потреба да бидат трансмурални со цел да се достигне комплетен блот во спроведувањето. Ова е често тешко да се достигне.

Алтернативни аблативни технологии и извори на енергија за изолација на белодробна вена

За да се надмине ограничувањето на секвенционирани, “точка-по-точка” креирање на лезии и непосредниот ризик од формирање на инкомплетна лезија, неколку “единечен-удар” уреди се предложени за достигнување на изолација на БВ, идеално со една (или неколку) апликација на енергија. Различни уредни било на основа на балон технологија или експандибилни циркумферентни или решеткасти дизајни се испитувани, главно кај пациенти со пароксизмална ПФ во отсуство на структурно срцево заболување или значајна дилатација на лева преткомора. Додека овие уреди работат главно со користење на радиофреквентна струја во монополарен или биполарен модус, алтернативни извори на енергија се достапни како што се криотермија, ултразвук и ласерска енергија. Како за сега не постојат податоци од рандомизирани студии, супериорноста над “конвенционалната” секвенционирани аблација не е покажана. Потенцијално може да доведат до екцесивна колатерална штета како што е формирање на преткоморно-езофагеална фистула, сите овие уреди сè уште треба да покажат дека се “безбедни и едноставни”.

Аблација на флатер од десната преткомора

Кој било клинички доказ за обичен преткоморен флатер треба да наведе ставање на линеарна лезија за да се предизвика бидирекционален блок во долниот десен преткоморен

истмус поврзувајќи го трикуспидниот прстен со долната вена кава како дополнителен чекор при катетер аблација на ПФ.

Алтернативни техники за модификација на супстрат

Преткоморното ткиво кое генерира **комплексен фракциониран преткоморен електрокардиограм** е аблатиран без каков било обид за изолирање на БВ. Додека извештаите од единечни центри се поволни, проспективни рандомизирани студии не покажале корист. Интересно, повторно појавената аритмија по изведување на вакви процедури се доминантно аритмии кои потекнуваат од БВ. Неколку групи опишале радиофреквентна аблација на **ганглионските плексуси** како дополнителна мерка при изолација на БВ. Вредноста на оваа техника сè уште не е востановена.

Безбедност/компликации

Катетер аблација на ПФ е поврзана со значајни компликации (Табела 13). Големи компликации се дефинирани како оние кои доведуваат до перманентна повреда или смрт, бараат третман или ја пролонгираат, односно бараат хоспитализација. Мора да се истакне дека ретки компликации со значајни секвели можат исто така да се јават, особено кога се користат извори на енергија поинакви од радиофреквентната струја.

Постојат технологии кои се развиваат и кои би можеле да го намалат ризикот од перипроцедурални компликации за време на аблацијата на ПФ. Подобрување на безбедноста на катетер аблацијата треба да е примарна цел на натамошниот развој на оваа терапија. Сепак, патофизиолошките размислувања сугерираат дека терапијата за контрола на ритмот би можела најдобро да се изведе рано по инцијалната дијагноза, поради тоа што овој временски период би можел да обезбеди “прозорец на можности” за ефикасна терапија за контрола на ритмот. Овој концепт јасно бара тестирање во контролирани студии.

Размислувања за следење

Антикоагулација. Постои консензус дека ОАК терапија е од помош за превенција од тромбоемболиски компликации поврзани со процедурите на аблација. Ова се однесува како на пациенти кои имаат индикација за долготраен третман со ОАК терапија, така и за пациенти без ризик фактори за мозочен удар, нагласувајќи го фактот дека аблацијата некако го зголемува ризикот од мозочен удар во времето на процедурата.

Од препораките од 2010 година за ПФ, се појавиле неколку извештаи кои сугерираат дека катетер аблацијата на ПФ би можела да биде изведена со незнатни компликации кога ОАК терапија е продолжена (вообичаено ВКА со INR од 2.0-3.0), вклучително еден извештај за со аблација предизвикана срцева тампонада кај пациенти со и без продолжена антикоагулација за време на процедурата. Овие извештаи заклучуваат дека ОАК терапијата е безбедна за време на процедурата на аблација, во согласност со претходните препораки за процедурите на коронарна ревакуларизација. Продолжувањето на ОАК терапија е исто така препорачана и од неодамнешниот консензус на HRS/EHRA/APHRS во врска со аблација на ПФ, како алтернативна на приодот за премостување со heparin, за пациенти кои се на ОАК со ВКА пред катетер аблацијата. Искуство со НОАЛ е ограничено. Иницијалните извештаи, иако без користење на стандардизиран протокол за користење на НОАЛ за време на аблацијата, сугерираат дека ризикот од мозочен удар би можел да биде лесно зголемен, што е контра-интуитивно во светлото на ефектите на НОАЛ во превенцијата од мозочен удар во услови на генерална ПФ. Додека точниот релативен ризик на непрекината ОАК терапија со НОАЛ за време на аблацијата е сè уште непозната, постои познат ризик од крвавечки збиднувања кога се менуваат или премостуваат антикоагулантни лекови. За пациентите кај кои е прекината ОАК терапијата пред процедурата, започнување со антикоагулација со НОАЛ кусо по процедурата на аблација се чини разумна. Овој приод исто така би избегнал какво било премостување со heparin.

Моментално, за пациенти на ОАК со ВКА ние затоа препорачуваме преземање на катетер аблација на ПФ со континуирана антикоагулација. Антикоагулантната терапија треба да се држи на ниско терапевтско ниво (како што е INR од 2.0-2.5) за цело време на аблацијата. Таков режим би можел да помогне да се намали перипроцедуралниот мозочен удар, можно вклучувајќи ги немите мозочни инфаркти. Како што е веќе препорачано во препораките од

2010 година, продолжување на долготрајна ОАК терапија по аблацијата е препорачана кај сите пациенти со CHA₂DS₂-VASc скор ≥ 2 , без оглед на очигледниот процедурален успех.

Следење за повторна појава на преткоморна фибрилација. Проценка на клиничка средна и долгорочна прогноза по аблација на ПФ останува предмет на дискусија. Следење засновано врз симптоми би можело да биде доволно, со оглед што ослободување од симптоми е главна цел на аблацијата на ПФ. За да се добие информација и спореди успехот по различни процедури и да се подобри аблативната техника, потребно е систематично, стандардизирано ЕКГ следење. Експертски консензус препорачува иницијално следење со посети на 3 месеци, а потоа со 6 месечни интервали во следните 2 години. Вистинската фреквенција на повторна појава ќе биде значајно подценета.

Резултати од мета-анализи и рандомизирани студии за аблација во однос на антиаритмични лекови

Иако терапијата со лекови останува да биде основа на третманот на ПФ, катетер аблацијата се претпоставува да има сè поголема улога. Неодамнешна мета-анализа нашла 77% успешност на стратегијата на катетер аблација во однос на 52% успешност при давање на антиаритмични лекови. Слични резултати се објавени во друга мета-анализа, која покажала дека изолацијата на БВ за пароксизмална или перзистентна ПФ била поврзана со значајно зголемена шанса за ослободување од ПФ по 1 година (OR 9.74; 95% CI 3.98-23.87; $p=0.001$).

Неколку проспективни мултицентарски студии сега ја потврдиле суперорноста на катетер аблацијата во споредба со антиаритмичните лекови. Многу пациенти вклучени во студиите за аблација доживуваат повеќекратни процедури, подвлекувајќи го моменталното ограничување на процедурата. Покрај повторното спојување на претходно изолираните БВ, јатрогената преткоморна кружна тахикардија која се должи на инкомплетните линии на аблација е главна причина за појава на аритмија по аблација, што би можело да бара друга аблативна процедура. Резултатите од проспективните мултицентарски студии кои се одвиваат кај субгрупи на пациенти како оние со ПФ во конгестива срцева слабост [На пример, Catheter Ablation versus STandard conventional treatment in patients with LV dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF),), AF Management In Congestive heart failure with Ablation (AMICA)] сè уште се во тек. Нема сè уште доказ дека успешна аблација на ПФ ќе доведе до намалување на смртноста, но голема проспективна светска студија веќе е во тек [Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA)]. Разбирливо е дека аблацијата на ПФ вградена во современа интервенција за контрола на ритмот е наефикасна и најкорисна кога се изведува рано во почетокот на болеста, Клиничката корист на ваквата “терапија на рана контрола на ритмот” е тестирана во студијата Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial (EAST). Обете студии се очекува да го објават извештајот во 2015 година.

Табела 13. Компликации на катетер аблација.

Тип	Типични симптоми	Инциденција	Оции на третман и прогноза	Како да се намали ризикот
Тромбоемболизам ТИА Мозочен удар	Невролошки дефицит на местото на емболусот	0.93% 0.2% (0.6%) 0.3% (0.28%)	Размисли за терапија на разградување	Користи катетер со иригаторен врв Следи го АСТ секој 30 мин и прилагоди го со користење на и.в. болус на хепарин
Стеноза/оклузија на БВ	Кашлица, недостаток на воздух при физичко оптоварување, пневмонија, хемоптизии	Во зависност од местото на аблација во однос на остиумот на БВ. До 10% за фокална аблација. < 5% за сегментна изолација на БВ	Дилатација/реканализација на БВ евентуално бара имплантација на стент БВ Честа in-stent рестеноза	Избегнувај интра-БВ аблација и аблација со цврст врв
Формирање на преткоморно-езофагеална фистула	Необјаснета висока температура, дисфагија, конвулзии	<1%	Непосредна хируршка корекција	Избегнувај апликација на ексесивна енергија на места кои се во соседство на задниот сид на ЛП
Тампонада Непосредна Доцна (денови по процедурата)	Хипотензија Срцев застој	0.8% До 6% од сите процедури Непозната	Непосредна перикардиоцентеза	Избегнувај директна механичка траума за време на транс-септална пункција Избегнувај формирање на експлозивна пареа Избегнувај ексесивна контактна сила
Повреда на френичен нерв (најчесто на десната страна)	Парализа на дијафрагма што доведува до недостиг на воздух при физичко оптоварување или диспнеа во мирување	Може да биде транзиторна	Чекај	Идентификувај ја локализацијата на френичниот нерв во однос на остиумот на БВ со стимулирачки маневар Избегнувај истегнување на остиумот на БВ (главно при употреба на балон катетери)

Периезофагеална повреда	Интестинални симптоми (дуење и др.)	Може да биде транзиторна Се развива ;асови или денови по процедурата 1% во група од 367 пациенти	Ако е потребно Дилатација на пилорус Ињекција на ботулин	Непозната
Артериовенска фистука	Болка на местото на пункција	0.43%	Компресија Ретко е потребна хируршка корекција	Внимателна техника на пунктирање
Формирање на аневризма	Болка на местото на пункција	0.5–0.53%	Чекај Ињекција со тромбин	Внимателна техника на пунктирање
Радијациона повреда	Болка и црвенило на местото на радијација	Се јавува доцна при следење Акутни радијациони повреди се ретки	Третирај како изгореница	Избегнувај екцесивно изложување на радијација и примени го концептот ALARA Користи 3Д технологија на мапирање Користи пулсна флуороскопија со ниска фреквенција на слики Оптимално приспособување на фреквенција на флуороскопска експозиција
Повреда на митрална валвула	Заробување на катетери Екстензивно создавање на лузна по екцесивна аблација на валвуларно ткиво	Многу невообичаено	Внимателна ретракција на катетерот додека шитот се наоѓа во комората Хируршко отстранување	Признавање на анатомска поврзаност на ЛП/ЛК анатомија со 3Д Мониторирање на сигнали додека се манипулира со катетерот
Акутна повреда на коронарни артерии	Градната болка ST-сегмент елевација Хипотензија	Многу ретко 1/356 пациенти во извештај од единечен случај	Стандардна перкутана терапија за акутна коронарна оклузија	Избегнувај екцесивна апликација на енергија блиску до коронарните артерии Избегнувај интракоронарна синус аблација кога е можно

Воздушна емболија	Акутна исхемија Хипотензија Преткоморно-коморен блок Срцев застој		Аспирација на воздух во долги шитови Гледај и чекај Електростимулација Изведи КПП ако е потребно	Внимателна аспирација на сите поставени шитови Константен позитивен притисок на транс-септалните шитови
Хематом на местото на пункција	Болка Оток Пребоеност	Чести	Компресија, во ретки случаи хируршки третман Вадење на шитот по нормализација на АСТ	Внимателна компресија Вадење на шитот по нормализација на АСТ
Вкупна смртност		0.7%		

АСТ = activated clotting time; ALARA =as low as reasonably achievable (како најниско разумно можно ниво); БВ=белодробни вени; КПП=кардиопулмонална резусцитација; ЛК=лева комора; ЛПП=лева преткомора; ТИА=транзитрна исхемична атака.

Хируршка аблација

Преткоморната фибрилација (ПФ) е независен ризик фактор за лоша прогноза по срцева хирургија и е поврзана со повисока периперативна смртност, особено кај пациенти со ЛКЕФ од > 40%.Периоперативната ПФ е маркер за зголемен хируршки ризик при реконструкција на митралната валвула и предвидува појава на доцни несакани срцеви збиднувања и мозочен удар. Иако независниот придонес на ПФ кон доцното преживување е неизвесен, востановувањето на синусен ритам ја подобрува прогнозата. Во споредба со техники засновани на катетер, хируршката аблација може лесно да достигне комплетна изолација со трансмурални лезии и исто така дозволува исклучување/ексцизија на ЛПА.

Хируршки инцизии

“Сечи и соши” техниките се користени за изолација на БВ со проширување кон митралниот прстен, десниот и ЛПА и коронарниот синус. Техниката е позната како “мазе процедура” која се однесува на комплекс на разгранувачки премин низ кој импулсите на сино-преткоморниот јазол наоѓаат пат до преткоморно-коморниот јазол.

Ослободување од ПФ е 75-95% до 15 години по процедурата. Кај пациенти со болест на митрална валвула, примена само на валвуларна хирургија е неуспешна во намалување на повторна појава на ПФ или мозочен удар, но придружна мазе процедура доведува до слична прогноза во споредба со пациентите во синусен ритам и има поволен ефект на повторно востановување на ефикасна контрактија на ЛПП.

Процедурата е комплексна со ризик од смртност и значајни компликации поради што ретко е усвоена. Хируршката изолација на БВ е ефикасна во повторно востановување на синусен ритам кај перманентна ПФ поврзана со болест на митралната валвула.

Алтернативни извори на енергија

Алтернативните извори на енергија може да ги повторат мазе линиите на блокада на спроведување низ преткоморите без хируршки инцизии, дозволувајќи побрза и помалку инвазивна процедура без потреба од срцев застој. Во мали, рандомизирани студии, овие техники покажуваат зголемена фреквенција на синусен ритам и поголема дистанца на одење и го намалуваат плазма нивото на натриуретична концентрација и фреквенција на мозочни удари.

Радиофреквенција: синусен ритам е повторно востановен кај ~85% на случаи за 1 година и 52% за 5 години. Траењето на ПФ и солемината на ЛП се предиктивни фактори на повторна појава на ПФ.

Криоаблација предизвикува трансмурални лезии со смрзнување на преткоморното ткиво. Ослободеноста од ПФ е 87% за 1 година.

Фокусиран со висок интензитет ултразвук доведува до длабоко загревање, коагулациона некроза и блок во спроведувањето. Ослободеноста од ПФ и флатер е 86% за 18 месеци.

Факторите кои го намалуваат успехот на процедурата вклучуваат голема димензија на ЛП, зголемена возраст, подолго траење на ПФ (перманентна vs. пароксизмална ПФ), хипертензија и нарушување на дишење за време на сон (sleep apnea).

Улога на автономен нервен систем

Аблација на ганглионски плексус и вагусна денервација се методи за контрола или лекување на пароксизмална ПФ. Долгорочниот успех сè уште не е востановен и иницијалните студии покажале отсуство на корист во однос на само изолација на БВ.

Третман по хируршка аблација

Обратно ремоделирање завзема место по хируршка аблација и често е комплицирано со аритмија. Антиаритмични и антикоагулантни лекови се продолжуваат за најмалку 3 месеци и нивниот прекин се заснова на клиничка, ЕКГ и ехокардиографска проценка на 3, 6 и 12 месечно следење.

Препораки за хируршка аблација на преткоморна фибрилација.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Хируршка аблација на ПФ треба да се земе предвид кај пациенти со симптоматска ПФ кај кои се презема срцева хирургија.	Па	А
Хируршка аблација на ПФ би можела да се направи кај пациенти со симптоматска ПФ кај кои се презема срцева хирургија ако одговараат со минимален ризик.	Пб	С
Минимално инвазивна хируршка аблација на ПФ без присружна срцева хирургија одговара и би можела да се направи кај пациенти со симптоматска ПФ по неуспешна катетер аблација.	Пб	С

ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Нови размислувања за катетер аблацијата на ПФ

Во препораките од 2010 година, катетер аблацијата на симптоматска пароксизмална ПФ по неуспешна терапија со антиаритмични лекови била градирана како класа IIa, ннд-А индикација. Земајќи ги предвид резултатите од рандомизирани студии за катетер аблација на ПФ во однос на терапија со антиаритмични лекови и неодманешните публикации од рандомизирани и нерандомизирани студии, умно е да се надополнат препораките во класа I, земајќи предвид дека аблацијата се изведува од вешт оператор. Ова е во согласност со фокусираното ажурирање на ACCF/АНА и HRS од 2011 година и изјавата на консензусот на експерти од 2012 година за катетер и хируршка аблација, коавториран од EHRA. За пациенти со високо симптоматска пароксизмална ПФ со профил на низок ризик за катетер аблација, примарна катетер аблација треба да се земе предвид.

Овие препораки се ограничени на: 1. центри/ истражувачи со големо искуство; 2. соодветна селекција на пациенти; 3. внимателна евалуација на алтернативите на третман; и 4. преференциите на пациентот. За пациенти кои се со перзистентна отпорност кон лекови и со

долготрајна перзистентна ПФ, не постои измена на препораките. Моментално не постојат докази за препорака на катетер аблација на ПФ кај асимптоматски пациенти.

Клучни точки

- Катетер аблација е препорачана како алтернатива на антиаритмичната терапија за пациенти со симптоматска повторна појава на пароксизмална ПФ додека примаат антиаритмични лекови, обезбедувајќи дека процедурата е изведена од страна на оператор со искуство.
- Продолжување на орална ВКА терапија може да се земе предвид за време на процедурата на аблација, но груби податоци за НОАЛ недостасуваат.
- Кај селектирани пациенти со пароксизмална ПФ и без структурно срцево заболување левопреткоморна аблација е разумна како терапија од прва линија.

Узводни (upstream) терапии

Узводна терапија за превенција или забавување на миокардното ремоделирање поврзано со хипертензија, срцева слабост, или воспаление (На пример: по срцева хирургија) би можела да го задржи развојот на нова ПФ (примарна превенција) или, еднаш востановена, да ја намали честотата на повторната појава или прогресија во перманентна ПФ (секундарна превенција). Третмани со ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори (АКЕИ), ангиотензин рецептор блокатори (АРБ), алдостерон антагонисти, статини и омега-3 полинезаситени масни киселини обично се нарекуваат “узводна” терапија за ПФ.

Ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори и ангиотензин рецептор блокатори

Ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори (АКЕИ) и ангиотензин рецептор блокатори (АРБ) ги инхибираат аритмогените ефекти на ангиотензин II што вклучува стимулација на преткоморна фиброза и хипертрофија, нарушено ракување со калциум, промена на јонските канали, активација на медијатори на оксидативен стрес и промоција на воспаление. Постои добар експериментален доказ за антифибрилаторни и антифибротични активности на АКЕИ и АРБ кај различни модели на ПФ.

Примарна превенција

Конгестивна срцева слабост. Неколку ретроспективни анализи од големи рандомизирани студии кај ЛК дисфункција и срцева слабост објавиле ниска инциденција на нова појава на ПФ кај пациенти третирани со АКЕИ и АРБ во споредба со плацебо. Неколку мета-анализи на овие студии покажале значајно 30-48% намалување на ризикот од ПФ поврзано со терапијата со АКЕИ и АРБ. Оваа корист од АКЕИ и АРБ е помалку видлива кај пациенти со срцева слабост и сочувана систолна функција.

Хипертензија. Во мета-анализа, вкупниот тренд бил во корист на терапија со АКЕИ или АРБ, но само една мета-анализа покажала статистички значајно 25% намалување на RR на инциденција на ПФ. Овој тренд главно бил воден од изразено 33% намалување на инциденцијата на новопојавена ПФ видено при лекување со losartan во споредба со atenolol (6.8 vs. 10.1 на 1000 индивидуи, годишно) во студијата Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE), која вклучила пациенти со ЛК хипертрофија. Сепак, наредните извештаи од студијата Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation (VALUE) и две ретроспективни анализи од административните бази на податоци во САД и Голема Британија сугерирале дека терапија со АКЕИ или АРБ за хипертензија може да ја забави појавата на ПФ, вклучувајќи ја и вообичаената здравствена заштита.

Кардиоваскуларни ризик фактори. Ефектот е помалку јасен кај пациенти со повеќе ризик фактори вклучувајќи ја хипертензијата, дијабетес мелитус, коронарна артериска болест, цереброваскуларна болест, периферна артериска болест, хиперхолестеролемија и др., како оние вклучени во студиите Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) и Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND). Во овие

студии, ramipril и telmisartan, последователно, немале протективен ефект на новопоявена ПФ во споредба со плацебо.

Секундарна превенција

Неколку релативно мали проспективни рандомизирани контролирани студии покажале дека терапијата со АКЕИ или АРБ доведува до дополнителна корист врз ризикот од повторна појава на ПФ по кардиоверзија, кога тие се давани заедно со антиаритмична терапија, вообичаено amiodarone, во споредба кога е даден антиаритмичниот лек сам. Мета-анализите изведени од овие студии објавиле значајно 45-50% намалување на RR од повторна појава на ПФ. Спротивно на тоа, дупло-слепа, плацебо-контролирана студија- Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation (CAPRAF)- не успеала да покаже каква било корист на терапијата со кандесартан за промоција на синусен ритам по кардиоверзија кај пациенти кои не примале антиаритмична терапија.

Доказите за поддршка на користење на АКЕИ или АРБ кај пациенти со пароксизмална или перзистентна ПФ кај кои не се изведува електрична кардиоверзија остануваат контроверзни. Резултатите од рандомизирани контролирани студии кај пациенти со хипертензија укажуваат на помала инциденција на повторувачка пароксизмална ПФ при терапија со АРБ или АКЕИ во споредба со atenolol или amlodipin кога се додадени на amiodarone. Неколку, релативно мали студии известуваат некаква корист од АКЕИ/АРБ третман кај пациенти со минимална основна срцева патологија (главно хипертензија без ЛК хипертрофија) и пароксизмална или од скоро перзистентна ПФ.

Како и да е, најголемата студија од секундарна превенција, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiac Atrial Fibrillation (GISSI-AF) кај 1442 пациенти со кардиоваскуларни ризик фактори (главно хипертензија, 85%) и пароксизмална или неодамна кардиовертирана перзистентна ПФ, покажала отсуство на ефект на valsartan додаден на оптималната терапија со лекови (вклучително антиаритмични лекови и АКЕИ) врз времето до повторна појава на ПФ (HR 0.99; 95% CI 0.85-1.15; $p=0.84$) и врз бројот на пациенти со повеќе од една повторна епизода на ПФ (26.9% vs. 27.9%) во споредба со плацебо при едногодишно следење. Не постоела, исто така дополнителна корист од valsartan во мала пропорција на пациенти без придружни кардиоваскуларни заболувања, но со дилатирана лева преткома.

Прелиминарните резултати од студијата Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM) II кај 318 пациенти со хипертензија и пароксизмална ПФ покажале отсуство на корист од третманот со candesartan во споредба со amlodipine врз честотата и траењето на повторна појава на ПФ забележани со дневно транстелефонско следење или прогресија во перзистентна ПФ (8% vs. 14%) за време на едногодишно следење. Ретроспективните анализи нашле отсуство на корисен ефект на терапијата со АКЕИ или АРБ на повторната појава на ПФ по аблација на БВ.

Ефект врз кардиоваскуларна прогноза (големи исходи)

Важна опсервација од студијата LIFE била дека спореден со атенолол, терапијата со losartan ја подобрува кардиоваскуларната прогноза кај пациенти со ПФ. Така, појавата на примарниот композитен исход составен од кардиоваскуларна смртност, мозочен удар и миокарден инфаркт бил намален за 42%, како што биле и неговите компоненти (42% намалување на кардиоваскуларна смртност и 45% намалување на мозочен удар) и постоел тренд кон помала смртност од која било причина. Како и да е, ниту студијата VALUE ни студијата GISSI-AF покажале подобра прогноза со терапија со АРБ во споредба со amlodipine или плацебо. Во студијата Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events-Irbesartan arm (ACTIVE I) кај 9016 со ПФ и ризик фактори, терапијата со ирбесартан не го намалила примарниот композитен исход составен од мозочен удар, миокарден инфаркт и васкуларна смрт, но значајно ги намалил хоспитализациите од срцева слабост.

Во заклучок, постои опстојувачко намалување на новопоявена ПФ кај пациенти со значајно основно кардиоваскуларно заболување (На пример: ЛК дисфункција и хипертрофија) кои се третирани со АКЕИ и АРБ, но доказите се помалку робустни кај пациенти со умерено структурно срцево заболување и повторувачки ПФ. Не е покажана убедлива супериорност на една класа на ренин-ангиотензин-алдостерон систем инхибитори во однос на друга класа.

Антиаритмичниот ефект на АКЕИ и АРБ врз ПФ било како примарна крајна точка или како дел од поголема студија за смртност и морбидитет ќе бидат проценувани во неколку студии кои се во тек.

Антагонисти на алдостерон

Пациенти со примарен хипералдостеронизам имаат 12-пати повисок ризик од развој на ПФ во однос на нивните контроли со есенцијална хипертензија. Известено е дека постои зголемено ниво на алдостерон кај пациенти со ПФ. Пред-третман со spironolactone кај модел на куче со ПФ го намалил количеството на преткоморна фиброза и индуцибилноста на ПФ. Улогата на антагонистите на алдостерон не е посебно истражувана кај луѓе, но прелиминарните податоци сугерираат дека spironolactone ја намалува инциденцијата на повторна појава на ПФ по електрична кардиоверзија кај пациенти со хипертензија и лесна ЛК дисфункција. Неколку студии со spironolactone и eplerenone се во тек.

Статини

Воспалението може да биде клучен механизам кај некои форми на ПФ. Зголемено ниво на С-реактивен протеин и воспалителни цитокини (интерлеукин-1 β и 6, и тумор некротизирачки фактор- α) кај пациенти со новопоявена или ПФ која се повторува, пријавено е во епидемиолошките и опсервациони студии.

Превентивните ефекти на статините врз ПФ се мисли дека е нето корист добиена од подобрување на липидниот метаболизам и превенцијата на процесот на атеросклероза, против воспалителните и антикасидаивни акции, намалување на ендотелната дисфункција и неврохормонална активација, изменета флуидност на мембраната и спроведување на јонските канали. Статините се одговорни во регулацијата на различни металопроотеинази, ефект кој би можел да игра улога во регулирањето на структурното ремоделирање поврзано со ПФ, на пример дилатација и фиброза. Во животински модели, статините покажано е дека го поништуваат електричното и структурно ремоделирање на преткоморите и ја намалуваат индуцибилноста на ПФ.

Примарна превенција

Високо квалитетни студии на статини во ПФ се ретки и повеќето од доказите доаѓаат од опсервационите студии и ретроспективните анализи. Некои студии, особено кај пациенти со ЛК дисфункција и срцева слабост, покажаа 20-50% намалување на новопоявена ПФ, но извештаите кај пациентите со хипертензија, коронарна артериска болест и акутен коронарен синдром биле помалку конзистентни, иако вкупниот тренд бил во прилог на користење на статини. Постојат докази дека статините би можеле да ја намалат појавата на ПФ кај пациенти со перманентни електростимулатори за 57%, но студиите биле ретроспективни и многу мали за да ја поддржат употребата на статини особено за превенција од ПФ кај пациенти со електростимулатор.

Постоперативна преткоморна фибрилација. Неколку ретроспективни, опсервациони и рандомизирани контролирани студии, вклучително и студијата Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery (ARMYDA-3) и скорешниот систематичен преглед, објавиле помала инциденција на постоперативна ПФ поврзана со терапија со статини. Сепак, неколку големи ретроспективни анализи објавиле отсуство на намалување на инциденцијата на постоперативна ПФ и дури наговестиле нивен проаритмичен потенцијал. Како и да е, со сите хируршки студии ставени заедно (три рандомизирани контролирани студии и 10 опсервациони студии вклучиле вкупно 17.643 пациенти), OR за која било ПФ била 0.78 (95% CI 0.67-0.90; $p=0.001$) и 0.66 (95% CI 0.51-0.84; $p=0.001$) за новопоявена ПФ во корист на статините. Забележан е дозо зависен ефект на статините.

Секундарна превенција

Статините е објавено дека се најефикасни за превенција од пароксизмална ПФ или скорешна појава на ПФ отколку кај пациенти со перзистентна ПФ која се повторува или по ЛП аблација. Рандомизирани контролирани студии покажале отсуство на корист од терапија со

статини по кардиоверзија. Како резултат на тоа, мета-анализите на ефикасноста на статините во превенција од ПФ во различни клинички ситуации дале различни резултати во зависност од типот на студиите и популацијата опфатена со студиите. Најголем ефект е забележан во пораните, опсервациони студии.

Во заклучок, доказите за поддршка на користење на статини за примарна или секундарна превенција од ПФ, освен за постоперативна ПФ, се недоволни да произведат робустни препораки. Се уште не постои консензус во однос на интензитетот и траењето на третманот, како и типот на статинот.

Полинезаситени масни киселини (polyunsaturated fatty acids, PUFA)

Омега-3 или n-3 PUFA (главно еикосапентоична киселина и докосахексаноична киселина) се универзални состојки на миолошките мембрани, каде тие произведуваат стабилизаторен ефект, делуваат спротивно на со оптегнување предизвиканото скратување на срцевата рефрактерност, намалуваат флуоресцентна анизотропија на мембраната со зголемување на мембранската флуидност и го намалуваат оксидативниот стрес. Дополнително, PUFA продуцираат директен електрофизиолошки ефект врз неколку јонски канали, вклучително врз натриумски и ултра-брзи калиумски струи и натриум-калциум изменувачот. Во експериментите, PUFA го намалуваат преткоморното електрично ремоделирање и ги намалуваат структурните промени во преткомората.

Примарна превенција

Општа популација. Извештаите од епидемиолошките студии се контроверзни. Додека во студиите Cardiovascular Health Study и Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study е пријавено значајно намалување на ризикот од ПФ од 30-35% поврзано за поголем внес на PUFA, други големи, популационо засновани студии не успеале да ги репродуцираат овие резултати. Постојат ограничени докази кои сугерираат дека превентивниот ефект од ПФ би можел да зависи од користење на специфична киселина, на пример докосахексаноична киселина.

Постоперативна ПФ. Иако иницијалните извешати од две отворени студии сугерирале дека третманот со PUFA бил поврзан со значајно помала инциденција на ПФ по коронарна бајпас графт хирургија, овие резултати не биле репродуцирани во дупло-слепи, плацебо-контролирани, рандомизирани и контролирани студии. Не постоела разлика меѓу групите во времето поминато во ПФ и должината на престојот во болница.

Секундарна превенција

Постојат ограничени докази за ефикасноста на PUFA во секундарната превенција од ПФ и резултатите се контроверзни. Една ретроспективна анализа покажала дека користењето на PUFA суплементи било поврзано со помала инциденција на повторна појава на ПФ по изолација на БВ. Прелиминарните резултати од две мали по големина рандомизирани контролирани студии покажале отсуство на ефект на третман со PUFA почнувајќи 1-4 недели пред електрична кардиоверзија врз фреквенцијата на последователна повторна појава на ПФ за време на 6 месеци и 1 година следење. Неколку проспективни, рандомизирани клинички студии се во тек. Сега, не постои робустен доказ да се изготват препораки за користење на PUFA во примарна или секундарна превенција од ПФ.

Препораки за примарна превенција од ПФ со „узводна терапија”.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
АКЕИ и АРБ треба да се земат предвид за превенција од нова појава на ПФ кај пациенти со срцева слабост и редуцирана ејекциона фракција.	IIa	A
АКЕИ и АРБ треба да се земат предвид за превенција од нова појава на ПФ кај пациенти со хипертензија, особено со ЛК хипертрофија.	IIa	B
Статини треба да се земат предвид за превенција од нова појава на ПФ по коронарна бајпас графт хирургија, изолирана или во комбинација со валвуларни интервенции.	IIa	B
Статини би требало да се земат предвид за превенција од нова појава на ПФ кај пациенти со основно срцево заболување, особено срцева слабост.	IIb	B
Узводна терапија со АКЕИ, АРБ и статини не се препорачува за примарна превенција од ПФ кај пациенти без кардиоваскуларно заболување.	III	C

АКЕИ=ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор; АРБ=ангиотензин рецептор блокатор; ЛК=левокоморна; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Препораки за секундарна превенција од ПФ со „узводна терапија”.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Пред-третман со АКЕИ и АРБ би можел да се земе предвид кај пациенти со повторувачка ПФ кои се на терапија со антиаритмични лекови.	IIb	B
АРБ и АКЕИ би можеле да бидат корисни за превенција од повторна појава на пароксизмална ПФ или кај пациенти со перзистентна ПФ кај кои ќе се изведува електрична кардиоверзија во отсуство на значајно структурно срцево заболување ако овие лекови се индицирани за други причини (На пример: хипертензија).	IIb	B

ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

СПЕЦИФИЧНА ПОПУЛАЦИЈА

Срцева слабост

Неколку механизми кои делуваат во срцевата слабост може да предиспонираат било со креирање на супстрат или со активација за оваа аритмија. ПФ претставува силен и независен ризик фактор за развој на срцева слабост и обете состојби често се истовремено присутни, делумно поради заеднички ризик фактори.

Развој на ПФ кај пациент со срцева слабост често води до симптоматско влошување, предиспонирајќи епизоди на влошувачка срцева слабост, го зголемува ризикот од тромбоемболични епизоди и ја влошува долгорочната прогноза. Во иницијалниот период кон пациенти со срцева слабост и ПФ, следниве прашања треба да се земат предвид:

(1) Потенцијалните преципитирачки фактори и секундарни причини треба да бидат идентификувани и ако е можно коригирани.

(2) Основниот третман на срцева слабост треба да биде оптимизиран.

што се однесува на другите услови во кои контрола на коморната фреквенција е потребна, бета-адренорецепторски блокатори се преферираат пред дигиталис гликозиди поради нивниот ефект врз контролата на фреквенцијата за време на физичко оптоварување наместо само во мирување. Комбинацијата на digoxin и бета-блокатор би можела да биде повеќе ефикасна отколку еден лек за контрола на фреквенцијата во мирување. Терапијата само со бета-блокатор или во комбинација со digoxin била поврзана со пониска честота на смртност во споредба со третман само со digoxin. Бета-блокатори имаат поволни ефекти врз смртноста и морбидитетот кај пациенти со систолна срцева слабост. Поновата мета-анализа исто така покажала 27% намалување на инциденцијата на новопоявена ПФ кај пациенти со систолна срцева слабост кои биле под терапија со бета-блокатори.

Иако diltiazem ефикасно ја контролира ексцесивната срцева фреквенција за време на физичко оптоварување, тој дополнително ја спречува миокардната контракција и го зголемува ризикот од срцева слабост. Покрај тоа, за пациенти со срцева слабост и сочувана ејекциона фракција, овие лекови користени во комбинација со digoxin се чини се повеќе ефикасни во контролата на срцевата фреквенција во тек на 24 часа и за време на физичко оптоварување во однос на digoxin или недихидропиридинските калциум канал антагонисти како монотерапија.

Стратегијата за контрола на ритам не се покажала повеќе супериорна во однос на контролата на срцевата фреквенција кај пациентите со срцева слабост и ПФ.

Присуство на срцева слабост која се должи на систолна дисфункција сама за себе е ризик фактор за мозочен удар и тромбоемболизам, и ОАК терапија генерално е индицирана кога ПФ е присутна. Користење на аспирин не е препорачано затоа што е зголемен ризикот од крвање во комбинација со терапија со ОАК, а постојат и некои докази дека аспирирот би можел да го зголеми ризикот од хоспитализации поради срцева слабост.

Катетер аблација

Преткоморна фибрилација со придружна срцева слабост со намалена ЛКЕФ останува предизвикувачка комбинација кога е потребна терапија за контрола на ритамот. Обновените препораки од 2012 година за антиаритмична терапија со лекови го оставаат amiodarone како единствен достапен антиаритмичен лек за овие услови (Графикон 11). Многу од пациентите се доведени до состојба на немање симптоми или незнатни симптоми (EHRA I или II) со ваквата терапија, особено кога срцевата слабост и срцевата фреквенција се добро контролирани. Кај пациентите кои се лекуваат со амиодароне и кај кои повторно се јавува симптоматска ПФ, катетер аблацијата останува како единствен избор за терапија која има за цел контрола на ритамот. Главниот принцип на терапијата за контрола на ритамот применета на оваа група пациенти, специфично што терапијата за контрола на ритамот е индицирана за подобрување на симптомите поврзани со ПФ (EHRA скор II-IV) и дека ОАК терапија треба да се одржува, е фактот дека аритмијата веројатно ќе се јави повторно. Треба да се нагласи дека веројатноста за одржување на синусен ритам по катетер аблација е пониска и дека ризиците од процедурата би можеле да бидат повисоки кај пациентите со срцева слабост. Дополнително, коректната проценка на симптомите кои се врзани со ПФ би можела да биде потешка со препокривање на симптомите од срцевата слабост, потенцирајќи ја потребата од индивидуална и информирана одлука за катетер аблација кај пациентите со срцева слабост. Кај селектирани пациенти со срцева слабост третирани во центри со големо искуство, катетер аблацијата на ПФ би можела да доведе до подобрување на левокоморната функција. Овие препораки се сумирани на Графикон 12.

Препораки за контрола на срцевата фреквенција за време на ПФ со срцева слабост.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Бета-блокатори се препорачани како терапија од прва линија за контрола на коморна фреквенција кај пациенти со срцева слабост и ниска ЛКЕФ.	I	A
Каде монотерапија не е адекватна за контрола на срцевата фреквенција, digoxin треба да се додаде.	I	B
Кај хемодинамски нестабилни пациенти со акутна срцева слабост и ниска ЛКЕФ, amiodarone се препорачува како иницијален третман.	I	B
Ако се исклучи постоење на помошни патишта, digoxin е препорачан како алтернатива на amiodarone за контрола на срцевата фреквенција кај пациенти со ПФ и акутна систолна срцева слабост.	I	C
Аблација на ПК јазол треба да се земе предвид за контрола на срцева фреквенција кога другите мерки се неуспешни или контраиндирани кај пациенти со перманентна ПФ и индикација за CPT (NYHA класа III-IV, ЛКЕФ < 35% и QRS ширина од > 130 ms).	IIa	B
Кај пациенти со срцева слабост и сочувана ЛКЕФ, недихидропиридински калциум канал антагонисти би можеле да се земат предвид.	IIb	C
Бета-блокатори би можеле да се земат предвид како алтернатива на недихидропиридински калциум канал антагонисти во срцева слабост со сочувана ејекциона фракција.	IIb	C
Недихидропиридински калциум канал антагонисти не се препорачуваат за контрола на срцева фреквенција кај пациенти со систолна срцева слабост.	III	C

АП=ангина пекторис; ЛКЕФ=левокоморна ејекциона фракција; NYHA= New York Heart Association; ПК=преткоморно-коморен; ПФ=преткоморна фибрилација; CPT= срцева ресинхронизирана терапија.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Препораки за контрола на ритмот при ПФ во срцева слабост.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
ДЕК е препорачна со кога брза коморна фреквенција не одговара на фармаколошки мерки кај пациенти со ПФ и миокардна исхемија во тек, симптоматска хипотензија или симптоми на белодробна конгестија.	I	C
Кај пациенти со ПФ и изразена (NYHA класа III или IV) или неодамнешна (< 4 недели) нестабилна срцева слабост, користење на антиаритмична терапија за одржување на синусен ритам треба да биде ограничена на amiodarone.	I	C
Давање на amiodarone е разумна опција за фармаколошка конверзија на ПФ или за да се олесни електричната кардиоверзија на ПФ.	IIa	B
Кај пациенти со ПФ и стабилна срцева слабост (NYHA класа I, II) dronedarone треба да се земе предвид за намалување на кардиоваскуларни хоспитализации.	IIa	C
За пациенти со срцева слабост и симптоматска перзистентна ПФ и покрај соодветна контрола на фреквенцијата, електрична кардиовезија и контрола на ритмот би можеле да се земат предвид.	IIb	B
Катетер аблација (изолација на белодробна вена) би можела да се земе предвид кај пациенти со срцева слабост со рефрактерна симптоматска ПФ.	IIb	B

ДЕК=директна електрична кардиоверзија; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Спортисти

Во популационо засновани студии, интензитетот на физичката активност покажува У обликуван однос со инвиденцијата на ПФ, што би можело да укажува дека позитивните антиаритмични ефекти на физичката активност делумно се негирани кога физичкото оптоварување е премногу напорни. Постои зголемен број на податоци кои покажуваат дека ПФ е 2-10 пати повеќе превалентна кај активните или бивши конкуритивни спортисти и кај оние кои практикуваат интензивни рекреативни спортови на издржливост. Причината на оваа поврзаност е веројатно како функционална (зголемена симпатичка активност, волуменско оптоварување за време на физички напор, ваготонија во мирување) и структурна (преткоморна хипертрофија и дилатација). Улогата на лековите кои ги зголемуваат перформансите е непозната.

Терапевтската цел на контролата на фреквенцијата е тешко да се достигне кај спортистите: бета-блокаторите не се поднесуваат добро (или дури се забранети кај некои конкуритивни спортови), и digoxin или недихидропиридински калциум антагонисти нема да бидат доволно потентни за да ја забават срцевата фреквенција за време на ПФ која се јавува при физичко оптоварување. Кога срцевата фреквенција за време на ПФ е прифатлива при максимално физичко оптоварување за даден спортист, без знаци на хемодинамско нарушување (вртоглавица, синкопа, ненадеен замор), (конкуритивниот) спорт може да се продолжи.

Потребна е претпазливост кај спортисти со ПФ кога се користат лекови блокатори на натриумови канали како монотерапија. Овие лекови би можеле да водат до (бавен) преткоморен флатер со 1 према 1 спроведување кон коморите за време на изразен симпатички тонус. Поради тоа, аблација на флатерскиот круг би можела да биде потребна кај спортисти со документиран флатер. Продолжување на терапија со лекови за ПФ често ќе биде потребно и покрај успешната аблација (“хибридна терапија”).

Кај некои спортисти со пароксизмална ПФ, флекаиниде или пропafenоне може да бидат користени за акутна конверзија (“таблетка в џеб” терапија). Овие пациенти треба да се воздржат од спортови онолку долго колку што аритмијата трае и додека два полуживоти на антиаритмичните лекови не поминат. Кај другите, нефармаколошки опции како што е катетер аблација може да се земе предвид.

Антикоагулацијата би можело да биде потребна во зависноста од пристсвото на ризик фактори за треомбоемболиски збиднувања. Меѓутоа, антикоагулацијата не може да биде користена кај индивидуи кои учествуваат во спортски активности кои носат ризик од телесни судири.

Препораки за ПФ кај спортисти.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Кога приодот “таблетка в џеб” со блокатори на натриумски канали се користи, прекин на спортување треба да се земе предвид сè додека перзистира аритмијата и додека не помине 1-2 полуживоти на антиаритмичниот лек која се користи.	IIa	C
Аблација на истмусот треба да се земе предвид кај конкуритивни или реакреативни спортисти со документиран преткоморен флатер, особено кога постои намера за давање на терапија со flecainide или propafenone.	IIa	C
Кога е соодветно, аблација на ПФ треба да се земе предвид за превенција од повторна појава на ПФ кај спортистите.	IIa	C
Кога кај спортистите е идентификувана специфична причина за ПФ (како што е хипертиреоидизам), не се препорачува продолжување на учество во конкуритивен или реакреативен спорт сè до корекцијата на причината.	III	C
Не се препорачува да се дозволи физичка спортска активност кога се присутни симптоми кои се должат на хемодинамско нарушување (како што е вртоглавица).	III	C

ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Валвуларни срцеви заболувања

Преткоморна фибрилација (ПФ) често ги придружува валвуларните срцеви заболувања. Дистензијата на ЛП е рана манифестација на прогресијата на митралната валвуларна болест и присуството на пароксизмална или перманентна ПФ е прифатена индикација за рана перкутана или хируршка митрална интервенција. ПФ исто така често се гледа во поднежните стадиуми на аортна валвуларна болест кога ЛК дилатација и зголемениот крајно-дијастолен притисок доведува до секундарни ефекти врз ЛП функција.

Третманот на ПФ ги следи конвенционалните препораки во услови на валвуларни срцеви заболувања, иако стратегијата за контрола на фреквенцијата е вообичаено прифатена поради ниската веројатност од долгорочно одржување на синусниот ритам. Главната загриженост се однесува на високиот ризик од тромбоемболизам кај субјектите со валвуларни срцеви заболувања и поради тоа е препорачан низок праг за антикоагулација.

Препораки за ПФ кај валвуларни срцеви заболувања.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
ОАК терапија (INR 2.0-3.0) е индицирана кај пациенти со митрална стеноза и ПФ (пароксизмална, перзистентна или перманентна).	I	C
ОАК терапија (INR 2.0-3.0) е препорачана кај пациенти со ПФ и клинички значајна митрална регургитација.	I	C
Перкутана митрална балон валвулотомиија треба да се земе предвид за асимптоматски пациенти со умерена или изразена митрална стеноза и соодветна валвуларна анатомија кои имаат новопоявена ПФ во отсуство на тромб во ЛП.	IIa	C
Рана митрална валвуларна хирургија треба да се земе предвид при изразена митрална регургитација, сочувана ЛК функција и нова појава на ПФ, дури и во отсуство на симптоми, особено кога е возможна поправка на валвулата.	IIa	C

INR= international normalized ratio; ЛК= лева комора; ЛП=лева преткомора; ОАК= орална антикоагулантна терапија; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Акутни коронарни синдроми

Преткоморна фибрилација (ПФ) се јавува кај 2-21% на пациенти со акутен коронарен синдром (АКС). Широката употреба на перкутани коронарни интервенции (ПКИ), особено за време на акутната фаза, е поврзана со опаѓање на инциденцијата на ПФ. Слично, користењето на АКЕИ, АРБ или бета-блокаторите рано по акутен миокарден инфаркт најверојатно ја намалија инциденцијата на ПФ. ПФ е вообичаено повеќе поврзана со АКС кај постари пациенти и оние со срцева слабост, повисока срцева фреквенција при прием и со ЛК дисфункција, а е независна од типот на реперфузна терапија (ништо, тромболиза или ПКИ). ПФ која се јавува како компликација при АКС е поврзана со зголемена интрахоспитална и долгорочна смртност и со зголемен ризик од исхемичен мозочен удар за време на хоспитализацијата и следењето. Специфичните препораки за третман на пациенти со ПФ во

услови на АКС се засновани примарно врз консензус, со оглед на тоа што податоци од соодветни студии не постојат.

Итна ДЕК би можела да се земе предвид кај пациенти со АКС и ПФ кои имаат нерешлива исхемија или хемодинамска нестабилност. Терапија со и.в. бета блокатор или недихидропиридински калциум антагонист би можела да биде индицирана за контрола на фреквенцијата кај пациенти со АКС за да се намалат миокардните кислородни потреби. Digoxin и/или и.в. amiodarone се соодветни алтернативи за пациенти со АКС поврзани со изразена ЛК дисфункција и срцева слабост. За деталите на антикоагулантниот третман на ПФ кај пациенти со АКС, како и препораките, види го текстот погоре за третман.

Препораки за ПФ кај акутен коронарен синдром.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
ДЕК е препорачана кај пациенти со изразена хемодинамска компромитација или нерешлива исхемија или кога соодветна контрола на фреквенцијата не може да се достигне со фармаколошки средства кај пациенти со АКС и ПФ.	I	C
Интравенско давање на амиодароне е препорачано за забавување на коморен одговор на ПФ кај пациенти со АКС.	I	C
Интравенски бета-блокатори се препорачани за забавување на брзиот коморен одговор на ПФ кај пациенти со АКС.	I	C
Интравенско давање на недихидропиридински калциум канал антагонисти (verapamil, diltiazem) треба да се земат предвид за забавување на брз коморен одговор на ПФ кај пациенти со АКС и без клинички знаци за срцева слабост.	IIa	C
Интравенско давање на digoxin би можело да се земе предвид за забавување на брзиот коморен одговор кај пациенти со АКС и ПФ поврзана со срцева слабост.	IIb	C
Давање на flecainide или propafenone не е препорачано кај пациенти со ПФ во услови на АКС.	III	B

АКС=акутен коронарен синдром; ДЕК=директна електрична кардиоверзија; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Дијабетес мелитус

Дијабетес и ПФ често се придружени поради поврзаноста како што е коронарната артериска болест, хипертензијата и ЛК дисфункција, а е најверојатно последица на автономна дисфункција и јонска каналопатија. Студии на заедници покажале присуство на дијабетес кај 13% на пациенти со ПФ. Дијабетесот е независен ризик фактор (RR 1.4-1.8) за инциденцијата на ПФ. Присуството на дијабетес доведува до лоша прогноза кај ПФ со зголемена смртност и кардиоваскуларни збиднувања. Современиот приод во третман на ризиците, пожелно е да вклучува контрола на крвниот притисок, терапија со статини и др. Значењето на дијабетесот е признаено во секоја стратификациона шема за ризик од мозочен удар и антитромботична терапија е препорачана кај дијабетични субјекти.

Препораки за дијабетес мелитус.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Кај пациенти со ПФ и дијабетес се препорачува комплетна проценка и третман на сите кардиоваскуларни ризик фактори, вклучително крвен притисок, масти и др.	I	C

ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Возрасни

Преваленцијата на ПФ е ~10% на возраст од 80 години и 18% кај оние на возраст ≥ 85 години. Во услови на примарна здравствена заштита, студијата Screening for AF in the Elderly (SAFE) нашла дека соодветниот скрининг на матичниот лекар со последователен ЕКГ кога пулсот е нерегуларен, е исто ефикасен како и систематски скрининг со ЕКГ.

Сите пациенти на возраст > 75 години со ПФ имаат индивидуален годишен ризик од тромбоемболизам од $> 4\%$, ниво над кое давањето на витамин К антагонисти (ВКА) се преферираат освен ако не постои многу висок ризик од крвање. Од индивидуалните компоненти на CHADS₂ скорот, возраста ≥ 75 години носи најлоша прогноза на мозочен удар и смрт во однос на хипертензијата, дијабетесот или срцевата слабост (види погоре во текстот за CDA₂DS₂VASc скор).

Општо земено, третманот со ВКА разумно се поднесува од страна на возрасните. Рандомизирани контролирани студии со ВКА и ПФ покажале опстојувачко намалување на исхемични мозочни удари и кардиоваскуларни збиднувања со само мало зголемување на сериозни крвавења, што довело до јасни позитивни нето ефекти на ВКА во споредба со аспирирот кај возрасните. Спротивно на ова, корисниот ефект на анти тромбоцитната терапија врз исхемичниот мозочен удар се чини дека се намалува со возраста и повеќе не е очигледна на возраст од 77 години.

Директна електрична кардиоверзија (ДЕК) малку се користи кај возрасни поради тоа што одржувањето на синусниот ритам е често тешко. За контрола на фреквенцијата, бета-блокатори и недихидропиридински калциум канал антагонисти се ефективни. Бета-блокатори може да се користат внимателно кај возрасни пациенти со ХОББ.

Возрасните пациенти со ПФ значително се разликуваат од помладите пациенти:

- Кревки, повеќе придружни заболувања, вклучително кардиоваскуларни и несрцеви заболувања.
- Висока инциденција и преваленција на честота на ПФ.
- Висок ризик од тромбоемболизам и крвање.
- Најчесто перманентна и која не се повторува (пароксизмална и/или перзистентна) ПФ.
- Вообичаени се атипични симптоми и жалби.
- Помалку сензитивни на сепматичките ефекти врз коморниот одговор кај ПФ (“стар” спроводен систем)
- Повеќе сензитивни кон проаритмиски ефекти на лекови (намалена бубрежна и функција на црн дроб).
- Почесто недиагностицирани отколку помалдите пациенти.

Препораки за ПФ кај возрасни.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Секој пациент на 65 години и постар кој се јавува кај својот матичен лекар треба да биде испитан со проверка на пулсот следено со правење на ЕКГ во случај на нерегуларност.	I	C

ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Бременост

Преткоморната фибрилација (ПФ) е ретка за време на бременост кај жени без претходно тдетектирана ПФ и без претходно постоечко срцево заболување. Кај пациенти со претходно дијагностицирана ПФ, 52% подижуваат нови епизоди за време на бременост, дополнително повеќе фетални компликации се јавуваат кај оние жени кои развиваат аритмии за време на бременост. ПФ за време на бременост добро се поднесува кај повеќето пациенти без конгенитални или валвуларни болести.

Лекови за контрола на фреквенцијата

Бета-блокаторите ја поминуваат плацентата и се поврзани со различни несакани ефекти вклучително ретардација на интраутериниот раст на плодот, неонатална респираторна депресија, брадикардија и хипогликемија, особено ако третманот е започнат рано во бременост (На пример, 12-24 недели). Во бременоста комплицирана со хипертензија и третирана со propranolol, не се видени конгенитални аномалии, но има известувања за ретардација на растот на плодот. Atenolol даден првиот триместар, но не подоцна, е поврзан со ретардација на феталниот раст. Мета-анализа кај пациенти со хипертензија која го проценувала ризикот од бета-блокатори во бременост, нашла граничен пораст на доенчиња со “мала гестациона возраст”. Digoxin ја поминува плацентата слободно, и интоксикација со дигиталис кај мајката е поврзана со фетална смрт. Ограничени податоци постојат за verapamil и diltiazem, но нивната орална употреба за контрола на фреквенцијата генерално е безбедна.

Лекови за конверзија на преткоморна фибрилација

Flecainide се користи за конверзија на фетална аритмија без негеативни ефекти. Amiodarone покажал негативни фетални ефекти кога се користи кај бремени жени и треба да се користи само во ургентни ситуации. Сите лекови треба, ако е возможно, да се избегнуваат за време на органогенезата во првиот триместар од бременоста.

Директна електрична кардиоверзија

Неколку извештаи на случаи покажале успешна кардиоверзија на ПФ кај мајката без да се повреди фетусот. Енергетските потреби кај бремена и жена која не е бремена се слични.

Антикоагулација

Витамин К антагонисти (ВКА) може да се тератогени и во многу случаи треба да бидат заменети со НФХ или НМХ во првиот триместар. Во еден систематичен прегледе, феталните малформации поврзани со warfarin се јавиле кај 6.4% од случаите кога е даван за време на бременост, во споредба без збиднувања кога третманот е променет и е даван хепарин меѓу 6-та и 12-та недела. Warfarin слободно ја минува плацентата и фетусот би можел да биде предозиран дури и кога INR на мајката е во терапевтски рамки.

Нискомолекуларениот хепарин (НМХ) не ја минува плацентарната бариера и широко се користи за третман и профилакса од венски тромбоемболизам за време на бременост, без несакани фетални ефекти. Во третиот триместар, чести лабораториски проверки за адекватност на антикоагулацијата (На пример, секој 10-14 дена) и соодветни приспособувања на дозата се советувани, имајќи предвид дека кај некои жени високи дози на ВКА и хепарин дадени заено би можеле да бидат потребни за одржување на соодветна антикоагулација.

Бремени пациенти со ПФ и механички протези на валвули кои се избрани за прекин на ВКА третман меѓу 6 и 12-та недела од гестацијата, треба да примаат континуирана интравенска инфузија со НФХ, приспособена доза на НФХ или приспособена доза на субкутан НМХ и може да се започне со ВКА во вториот триместар со само лесно зголемен тератоген ризик.

Препораки за ПФ во бременост.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
ДЕК може да се изведе безбедно во кое било време од бременоста и е препорачана кај пациенти кои се хемодинамски поради ПФ, и секогаш кога ризикот на постоечката ПФ се смета за висок за мајката и за фетусот.	I	C
Заштита од тромбоемболизам е препорачана низ целата бременост кај пациенти со ПФ со тромбоемболиски ризик; изборот на лекот (хепарин или warfarin) треба да се направи во зависност од стадиумот на бременоста.	I	C
Давање на орални ВКА е препорачано од вториот триместар до 1 месец пред очекуваното породување.	I	B
Субкутана давање на терапевтски дози на НМХ приспособено на телесната тежина е препорачано за време на првиот триместар и за време на последните месеци од бременоста. Алтернативно, НФХ би можел да се дава, за пролонгирање на активнирано парцијално тромбoplastинско време за 1.5 пати од контролата.	I	B
Ако е неопходна контрола на фреквенцијата, бета-блокатори или недихидропиридински калциум канал антагонисти треба да се земат предвид. За време на првиот триместар од бременоста, користењето на бета-блокатори мора да се измери во однос на потенцијалната корист од негативните фетални ефекти.	IIa	C
Кај хемодинамски стабилни пациенти со структурно нормални срца, флекаиниде или ибутилиде дадени интравенски за прекинување на новопоявена ПФ би можеле да се земат предвид, ако конверзијата на аритмијата е задолжителна а ДЕК се смета за несоодветна.	IIb	C
Ако е индицирана контрола на фреквенцијата и бета-блокаторите или недихидропиридински калциум канал антагонисти се контраиндицирани, digoxin би можел да се земе предвид.	IIb	C

АКС= акутен коронарен синдром; ВКА= витамин К антагонисти; ДЕК= директна електрична кардиоверзија; НМХ= ниско молекуларен хепарин; НФХ= нефракциониран хепарин; ПФ= преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa= треба да се земе предвид; Класа IIb= може да се земе предвид; Класа III= не се препорачува.

Постоперативна преткоморна фибрилација

Преткоморна фибрилација (ПФ) е највообичаена компликација по срцева хирургија [30% по коронарен артериски байпас графт (КАБГ), 40% по валвуларна хирургија и 50% по комбинирана КАБГ/валвуларна хирургија]. Врвот на инциденција на постоперативната ПФ е меѓу вториот и четвртиот постоперативен ден. Систематичен преглед на 58 студии кај 8565 пациенти покажал дека интервенциите за превенција и/или третман на постоперативна ПФ со

бета-блокатори, sotalol или amiodarone и, помалку убедливо, преткоморна електростимулација, се поволни во однос на прогнозата (ПФ, мозочен удар и должина на болнички престој) (OR 0.43; 95%CI 0.37-0.51).

Превенција од постоперативна преткоморна фибрилација

Терапија со **бета-блокатори** е најмногу ефикасна кога е спроведена пред и по срцева хирургија споредена со кога е дадена само пред или по хирургија. Прекин на бета-блокатори е значаен ризик фактор за развој на постоперативна ПФ и треба да се избегнува. Третманот треба да започне најмалку 1 недела пред хирургија со бета-блокатори без интринзичко симпатомиметичка активност.

Профилактички даден **amiodarone** ја намалува инциденцијата на постоперативна ПФ (OR 0.50; 95%CI 0.42-0.59) и значајно го скратува престојот во болница, ја намалува инциденцијата на мозочен удар и постоперативната коморна тахикардија, но не и постоперативната смртност. ПФ се јавува помалку кај со amiodarone-третираните пациенти отколку кај со плацебо-третираните пациенти (OR 0.52; 95%CI 0.34-0.69), кај пациенти на возраст < 65 или ≥65 години, само со КАБГ или кај валвуларна хирургија со или без КАБГ, и кај пациенти кои примале или не предоперативно бета-блокатори. Несаканите ефекти на периоперативниот профилактички и.в. amiodarone вклучуваат зголемена веројатност на постоперативна брадикардија и хипотензија. Мета-анализата на 14 рандомизирани контролирани студии не успеала да идентификува каква било врска меѓу постоперативната ПФ супресија и вкупната доза на amiodarone. Корисниот ефект на amiodarone е доследно покажан во друг систематичен преглед.

Sotalol е известно дека ја намалува инциденцијата на постоперативната ПФ за 64% во споредба со плацебо, но тој немал ефект врз должината на болничкиот престој, ризикот од мозочен удар или смртноста. Сепак, користењето на sotalol го поставува пациентот на ризик од брадикардија и торсаде де поинтес, особено оние со електролитни нарушувања, така што неговата употреба кај постоперативна ПФ е ограничена.

Хипомагнезимија е независен ризик фактор за постоперативна ПФ. Мета-анализата на 20 рандомизирани студии вклучително 2490 пациенти покажала дека профилактички даден **интравенски магнезиум** ја намалува веројатноста на постоперативната ПФ (OR 0.54; 95%CI 0.38-0.75). Клиничкото влијание не е доволно востановено.

Користењето на **статици** е поврзано со 22-34% помал ризик од постоперативна ПФ.

Неколку ретроспективни студии покажале отсуство на ефект на **АКЕИ** и **АРБ** врз појавата на ПФ која следи по срцева хирургија. Постои загриженост за безбедноста околу потенцијалниот ризик за бубрежна дисфункција поврзана со АКЕИ и АРБ рано по хирургија.

Кортикостероиди имаат потентни анти-воспалителни ефекти и нивната употреба во превенцијата од ПФ се испитува во контекст на кардиоторакалната хирургија. Мета-анализите покажуваат дека терапијата со кортикостероиди била поврзана со 26-45% на намалување на постоперативна ПФ и покус престој во болница. Ефектот бил поголем кај пациенти кои примале интермедиерни дози (50-210 mg dexamethasone еквиваленти). Благодарение на потенцијални несакани ефекти врз гликоза метаболизмот, здравувањето на раните и инфекцијата, нивната употреба во превенцијата на ПФ е контроверзна.

Една мета-анализа на осум студии покажала дека профилактичката **преткоморна електростимулација** ја намалува инциденцијата на постоперативна ПФ без оглед на местото на преткоморната електростимулација или искористениот алгоритам за електростимулација (OR 0.57; 95%CI 0.38-0.64; p=0.0005), но другите студии не успеаја да го потврдат ова. Нарушено функционирање на преткоморните електроди или несоодветен сензинг би можеле да доведат до проаритмогена преткоморна екстра-стимулација која ја зголемува веројатноста на ПФ.

Други терапии

Лекови кои се испитувани во мали популации со контроверзни резултати вклучуваат digoxin, verapamil, diltiazem, and naproxen.

Третман на постоперативна преткоморна фибрилација

Во хемодинамски стабилни пациенти, повеќето ќе се конвертираат спонтано во синусен ритам во рамки од 24 часа. Иницијалниот третман вклучува корекција на предиспонирачки

фактори (како што се третман на болка, хемодинамска оптимизација, одвикнување од и.в. инотропни лекови, корекција на електролитни и метаболни абнормалности и справување со анемија и хипооксија) каде е можно.

Кај пациент кој е со изразени симптоми или каде контролата на фреквенцијата е тешко да се достигне, кардиоверзија би можела да се изведе. ДЕК е 95% успешна, но фармаколошка кардиоверзија многу почесто се користи. Покажано е дека amiodarone и ibutilide биле поефикасни од плацебо во конверзијата на постоперативната ПФ во синусен ритам.

Краткоделувачки бета-блокатори (На пример, esmolol) е нарочито корисен кога хемодинамската нестабилност е грижа. Други лекови за блокада на преткоморно-коморниот јазол, како што се недихидропиридински калциум канал антагонисти, може да бидат искористени како алтернативи, но digoxin е помалку ефикасен кога адренергичниот тонус е висок. Лекови користени за контрола на фреквенцијата при ПФ по срцева хирургија се наведени на Табела 11.

Голем број на студии покажале зголемен ризик од мозочен удар кај пациенти по срцева хирургија. Антикоагулација со хепарин или ВКА е соодветен кога ПФ перзистира подолго од 48 часа. Стандардни мерки на претпазливост во врска со антикоагулацијата во време на кардиоверзија треба да се употребат.

Хипертиреозидизам

Преткоморна фибрилација (ПФ) се јавува кај 10-25% од пациенти со хипертиреозидизам, особено кај мажите и кај повозрасните. Третманот има за цел примарно да ја востанови еуритеотичната состојба што може да биде поврзана со спонтанa реверзија на синусниот ритам. Ако се избере стратегија за контрола на ритамот, тиреоидната функција треба да биде нормализирана пред кардиоверзијата за да се намали ризикот од повторна појава. Антиаритмични лекови и ДЕК се генерално неуспешни додека тиреотоксикозата перзистира.

Бета-блокаторите би можеле да бидат ефикасни во контролата на коморната фреквенција и и.в. бета-блокатори се корисни во случаи на тиреоидна бура, кога високи дози би можеле да бидат потребни. Недихидропиридински калциум канал антагонисти, како што се diltiazem и verapamil се алтернативи.

И покрај недостаток на специфичен доказ, ОАК терапија е препорачана за превенција од системски емболизам, и во присуство на ризик фактори од мозочен удар. Останува контроверзно дали пациентите со ПФ кои претходно имале (лекувана) тиреотоксикоза се со ризик од тромбоемболизам, во отсуство на ризик фактори.

Појавата на хипертиреозидизам (како и асимптоматски промени на тиреоидните функционални тестови) по третман со amiodarone често се сретнува во клиничката практика. Постојат два типа на со amiodarone индуциран хипертиреозидизам: тип I, каде постои вишок на со јодици индуцирана продукција на T4 и T3; и тип II, каде постои деструктивен тиреоидитис со транзиторно ослободување на T4 и T3 во вишок, и подоцна намалена тиреоидна функција.

Иако amiodarone би можел да се продолжи откако хипотиреозидизмот успешно е третиран со заменска терапија, неопходно е да се прекине amiodarone ако се разие хипертиреозидизам. Тиреотоксикоза би можела исто така да се појави по прекин на терапија со amiodarone.

Препораки за ПФ во хипертиреозидизам.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Кај пациенти со активна тиреоидна болест, антиромботична терапија е препорачана засновано врз присуството на другите ризик фактори за мозочен удар.	I	C
Давање на бета-блокатори е препорачано за контрола на фреквенцијата на коморниот одговор кај пациенти со ПФ компликувани со тиреотоксикоза, освен ако не се контраиндирани.	I	C
Кога бета-блокаторите не може да бидат употребени, давање на недихидропиридински калциум канал антагонисти (diltiazem или verapamil) е препорачано за контрола на коморната фреквенција кај пациенти со ПФ и тиреотоксикоза.	I	C
Ако стратегија за контрола на ритмот е пожелна, неопходно е да се нормализира тиреоидната функција пред кардиоверзијата, затоа што инаку ризикот од релапс останува висок.	I	C
Штом се востанови еутиреодна состојба, препораките за антиромботична профилакса се исти како за пациентите без хипертиреозидизам.	I	C

ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Wolff-Parkinson-White синдром

Како повеќето дополнителни патишта (ДП) имаат недостиг од забавувачките карактеристики на спроведувањето низ преткоморно-коморниот јазол (ПКЈ), пациентите со очигледна преексцитација и ПФ се со ризик од брзо спроведување низ ДП што води до брза коморна фреквенција и можна ненадејна срцева смрт (НСС) поради дегенерација во коморна фибрилација. Ова ја прави ПФ кај ваква група на пациенти потекцијално животозагрозувачка аритмија.

Ненадејна срцева смрт и ризик стратификација

Инциденцијата на ННС кај пациенти со Wolff-Parkinson-White синдром се движи од 0.15 до 0.39% за време на 3-22 години следење. Бројни маркери ги идентификуваат пациентите со зголемен ризик, вклучително: најкраток преексцитациски RR интервал < 250 ms за време на спонтано индуцирана ПФ, анамнеза за симптоматска тахикардија и присуство на повеќе ДП или Ebstein-ова аномалија.

Преексцитациската тахикардија која се јавува кај пациенти со други преткоморни аритмии како што се преткоморна тахикардија или преткоморен флатер со присутен ДП би можела да биде присутна со еден према еден спроведување низ ДП што води до брза коморна активација со ризик од дегенерација во коморна фибрилација.

Како ефикасноста на катетер аблацијата на ДП е ~95%, ова е третман од избор за пациенти со докази за антеградно спроведување низ ДП и ПФ. Пациенти кои преживеале ННС во присуство на очигледен ДП треба да имаат итна аблација на ДП. Успешна катетер аблација кај тие пациенти го елиминира ризикот од ННС, и имплантацијата на имплантибилен дефибрилатор по успешна аблација не е потребна. Пациентите со очигледна преексцитација и висок ризик од ПФ, или пациенти со високоризични професии како што се возачи во јавниот превоз, пилоти и компетитивни спортисти треба да се земат предвид за аблација.

Индикацијата за катетер аблација на очигледен ДП кај асимптоматски пациент е сè уште контроверзна (особено кај деца). Повеќето од пациентите со асимптоматска преексцитација имаат добра прогноза; ННС е ретко прва манифестација на болеста. Околу 20% на

асимптоматски пациенти ќе покажат брз коморна фреквенција за време на ПФ индуцирана за време на електрофизиолошко тестирање. За време на следење само неколку пациенти развиваат симптоматски аритмии или ННС. Позитивната предиктивна вредност на инвазивното електрофизиолошко тестирање се смета дека е многу ниска за да се оправда рутинската употреба кај асимптоматски пациенти. Катетер аблацијата на асимптоматски очигледен ДП треба да остане одлука која ќе зависи од случај до случај со детално советување со пациентот (и семејството) во врска со природниот тек и ризиците од ННС од една страна и ризикот од процедурата на аблација од друга страна.

Препораки за ПФ во Wolff-Parkinson-White синдром.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Катетер аблација кај очигледен ДП кај пациенти со ПФ е препорачана за превенција од ННС.	I	A
Непосредно упатување во центар со искуство за катетер аблација препорачано е за пациенти кои преживеале ННС и имаат докази за очигледен ДП.	I	C
Катетер аблација е препорачна за пациенти со високоризични професии (На пример: пилоти, возачи во јавен превоз) и очигледен, но асимптоматски ДП на површинско ЕКГ.	I	B
Катетер аблација е препорачана кај пациенти со висок ризик од развој на ПФ во присуство на очигледен, но асимптоматски ДП на површинско ЕКГ.	I	B
Асимптоматски пациенти со докази за очигледен ДП треба да се земат предвид за катетер аблација на ДП само откако сè ќе се објасни и се изведе внимателно советување.	IIa	B

ДП=дополнителен пат; ЕКГ=електрокардиограм; ННС=ненадејна срцева смрт; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Хипертрофична кардиомиопатија

Пациенти со хипертрофична кардиомиопатија (ХКМ) се со најголем ризик од развој на ПФ во споредба со општата популација, и околу 20-25% развиваат ПФ со годишна инциденција од 2%. ПФ е главната детерминантна за клиничкото влошување. Електрична или фармаколошка кардиоверзија е индицирана во отсуство на преткоморен тромб кај пациенти кои имаат акутна појава на ПФ.

Amiodarone би можел да биде најефикасен лек за намалување на појавата на пароксизмална ПФ и за превенција од нејзина повторна појава. Вредноста на dronedarone е непозната. Disopyramide комбиниран со бета-блокатори има дополнителна корист во намалувањето на градиентот на ниво на истечниот тракт. Во хронична ПФ, контролата на фреквенцијата може вообичаено да се достигне со бета-блокатори и verapamil. Аблација на преткоморно-коморниот јазол со перманентна коморна електростимулација (за промоција на доцна септална активација) би можела да биде од помош кај селектирани пациенти. Освен ако не е контраиндицирана, ОАК терапијата треба да се дава кај пациенти со ХКМ и пароксизмална, перзистентна или перманентна ПФ.

Прогнозата по аблацијата на ПФ кај пациентите со ХКМ е поволна, но не така успешна како кај неселектирана популација, Аблација на ЛП е значајно подобра кај пароксизмална ПФ отколку кај перзистентна ПФ. Покрај тоа, пациентите со изразена дилатација на ЛП и изразена

дијастолна дисфункција се со висок ризик од повторна појава. Користењето на радиофреквентна катетер аблација за рефрактерна, симптоматска ПФ кај ХКМ и покрај терапијата со различни антиаритмични лекови вклучително и amiodarone, доведува до синусен ритам кај 67% од пациентите со значително подобрување на NYHA функционална класа во тек на 3 години следење по изведување на процедурата.

Неколку податоци постојат во однос на хируршката аблација на ПФ кај пациенти со ХКМ. Најголемата серија се однесува на 10 пациенти кај кои била изведена maze-III процедурата комбинирана со миектомија во случаи кога постоела опструкција на ЛК истечен тракт. Не постоел пораст во оперативната смртност и голем дел од пациентите останал во синусен ритам во тек на средно следење од 15 месеци. И покрај конфликтни податоци, изгледа постојат корисни податоци за ефектите на миектомија во намалувањето на оптоварувањето со ПФ кај пациентите со ХКМ.

Одлуката за имплантација на кардиовертер-дефибрилатор кај пациенти со ПФ треба да се преземе со внимание со оглед на тоа што е поврзана со повисок ризик од несоодветни шокови, особено во првата година од следењето по имплантацијата.

Препораки за ПФ во хипертрофична кардиомиопатија.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Повторно востановување на синусниот ритам со ДЕК или фармаколошка кардиоверзија е препорачано кај пациенти со ХКМ со неодамнешно појавена ПФ.	I	B
ОАК терапија (INR 2.0-3.0) е препорачано кај пациенти со ХКМ кои развиле ПФ, освен ако не е контраиндицирана.	I	B
Amiodarone (или алтернативно disopyramide плус бета-блокатор) треба да се земе предвид со цел да се достигне контрола на ритмот и да се одржи синусен ритам кај пациенти со ХКМ.	IIa	C
Катетер аблација на ПФ треба да се земе предвид кај пациенти со симптоматска ПФ рефрактерна на фармаколошка контрола.	IIa	C
Аблациона процедура (со придружна септална миектомија ако е индицирана) би можела да се земе предвид кај пациенти со ХКМ и рефрактерна ПФ.	IIa	C

ДЕК=директна електрична кардиоверзија; ОАК= орална антикоагулантна; ПФ=преткоморна фибрилација; ХКМ=хипертрофична кардиомиопатија.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.

Белодробна болест

Преткоморна фибрилација (ПФ) е вишбичаена кај пациенти со хронична белодробна болест и има негативно прогностичко значење во контекст на акутна егзацербација поврзана со хипооксија. Третманот на основното белодробно заболување и корекцијата на метаболниот дебаланс се примарни размислувања со оглед на тоа што антиаритмичната терапија и електричната кардиоверзија веројатно е да не бидат ефикасни сè додека не се коригира респираторната декомпензација. Мултифокална преткоморна тахикардија е вообичаена во изразена белодробна опструктивна болест (ХОББ) и би можела да се замени за ПФ.

Лекови кои се користат за ослободување од бронхоспазма, особено theophylline и бета-адренергични агонисти, би можеле да ја преципитираат ПФ, и контрола на фреквенцијата на коморниот одговор би можел да биде тежок во ваква ситуација. Неселективни бета-блокатори, sotalol, propafenone и adenosine се генерално контраиндицирани кај пациенти со бронхоспазма, и недихидропиридински калциум канал антагонисти се преферирани алтернативи. Бета-1

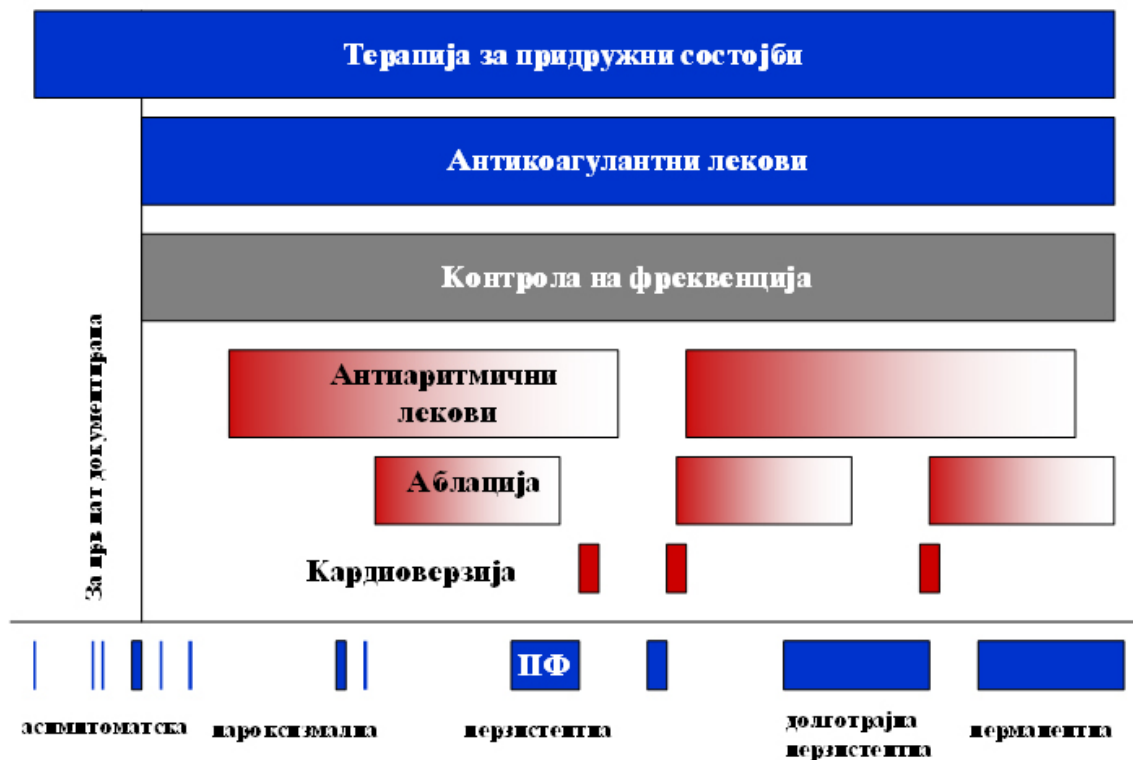
селективни блокатори (На пример: bisoprolol) во мали дози често се поднесува и е ефикасен. Интравенски flecainide би можел да се користи за повторно воспоставување на синусен ритам, а ДЕК треба да се земе предвид кај оние кои се хемодинамски нестабилни. Во резистентни случаи, аблација на преткоморно-коморниот јазол и коморна електросимулација би можеле да бидат неопходни за контрола на коморна фреквенција.

Препораки за ПФ во белодробна болест.

Препораки	Класа*	Ниво на доказ
Корекција на хипоксемија и ацидоза е препорачана како иницијален третман за пациенти кои развиваат ПФ за време на акутна белодробна болест или егзацербација на хронична белодробна болест.	I	C
Треба да се направи обид за ДЕК кај пациенти со белодробна болест кои станале хемодинамски нестабилни како резултат на ПФ.	I	C
Недихидропиридински калциум канал антагонисти (diltiazem или verapamil) треба да се земат предвид за контрола на коморната фреквенција кај пациенти со опструктивна белодробна болест кои развиле ПФ.	IIa	C
Бета-1 селективни блокатори (На пример: bisoprolol) во мали дози треба да се земе предвид како алтернативна за контрола на коморната фреквенција.	IIa	C
Theophylline и бета-адренергични агонисти не се препорачани кај пациенти со бронхоспастичка белодробна болест кои развиваат ПФ.	III	C
Неселективни бета блокатори, sotalol, propafenone и adenosine не се препорачани кај пациенти со опструктивна белодробна болест кои развиваат ПФ.	III	C

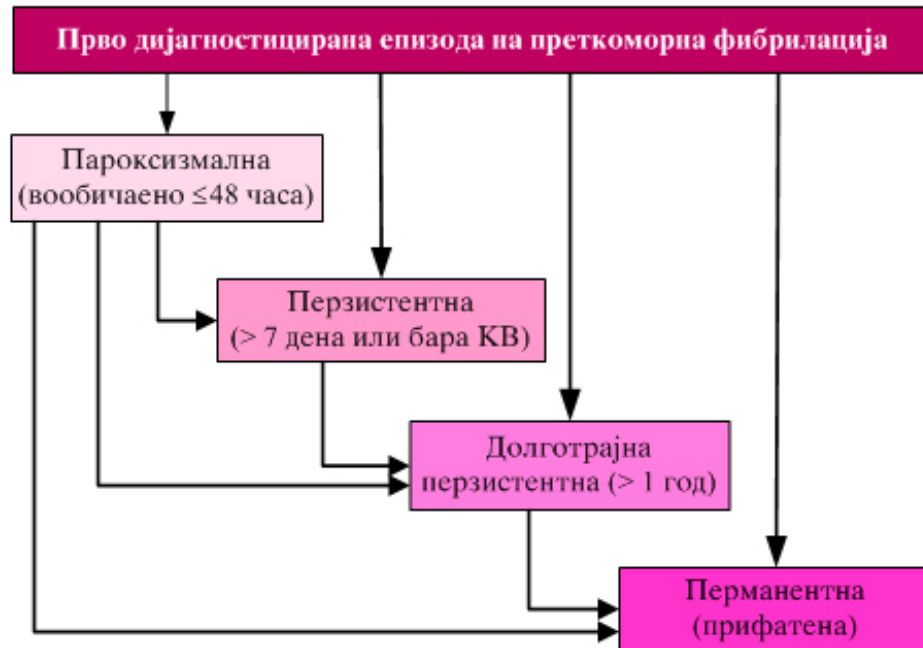
ДЕК=директна електрична кардиоверзија; ПФ=преткоморна фибрилација.

* Класа на препорака: Класа I= е индицирано, се препорачува; Класа IIa=треба да се земе предвид; Класа IIb=може да се земе предвид; Класа III=не се препорачува.



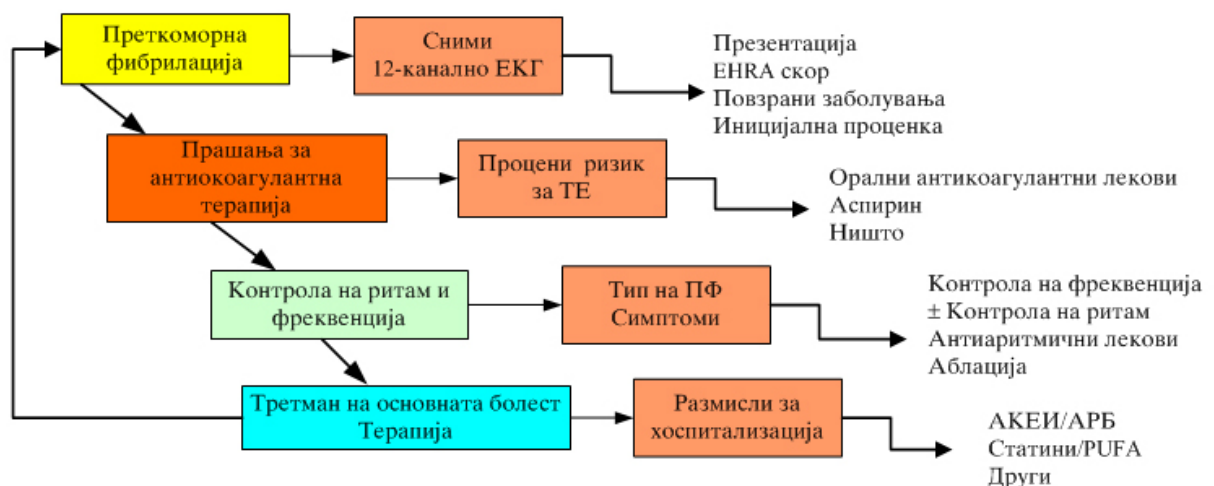
Графикон 1. Природен тек на преткоморна фибрилација.

Темно сините квадрати покажуваат типична секвенца на периоди со ПФ во споредба со заднината во синусен ритам и ја илустрираат прогресијата на ПФ од асимптоматска и недијагностицирана до пароксизмална и хронична форма, а со време и симптоматска. Горните барови индицираат терапевтски мерки кои можат да бидат воведени. Светло сините квадрати укажуваат на терапите кои имаат докажан ефект на "тврдите збиднувања(исходи)" при ПФ, како што се мозочен удар и акутна срцева слабост. Црвените квадрати индицираат терапија која моментално се користи за ослободување од симптоми, но би можела во иднина да придонесе кон намалување на компликации поврзани со ПФ. Контролата на фреквенцијата (сивите квадрати) е вредна за ослободување од симптоми и би можела да ја подобри кардиоваскуларната прогноза.



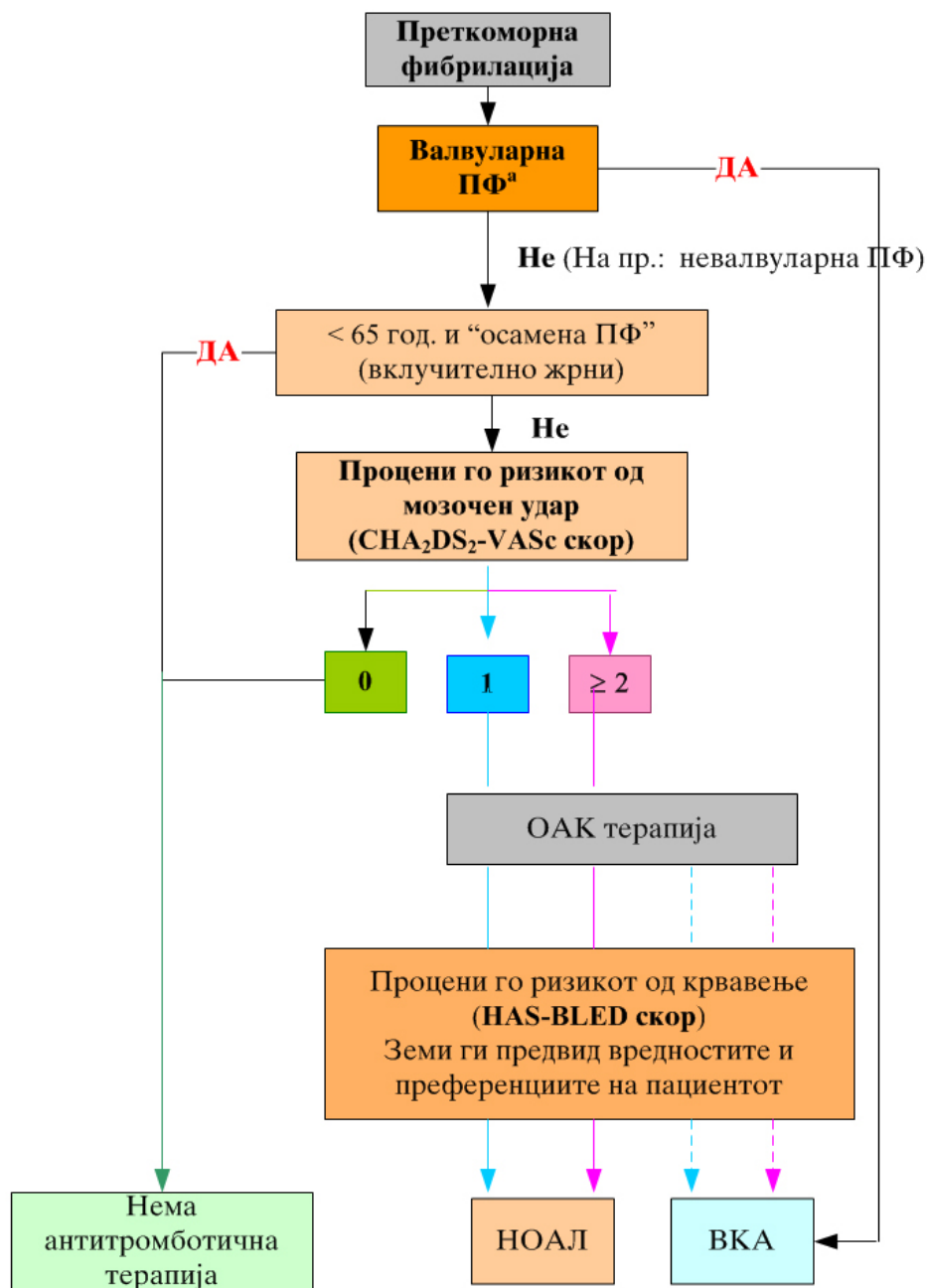
Графикон 2. Различни типови на преткоморна фибрилација.

Аритмијата има тенденција кон прогресија од пароксизмална (само-прекинувачка, вообичаено < 48 часа) до перзистентна која не е само-прекинувачка или бара кардиоверзија (CV), долготрајно перзистентна (која трае подолго од 1 година) и евентуално до перманентна (прифатена) ПФ. Првата појава на ПФ би можела да биде прв од повторувачките напади или веќе се смета за перманентна.



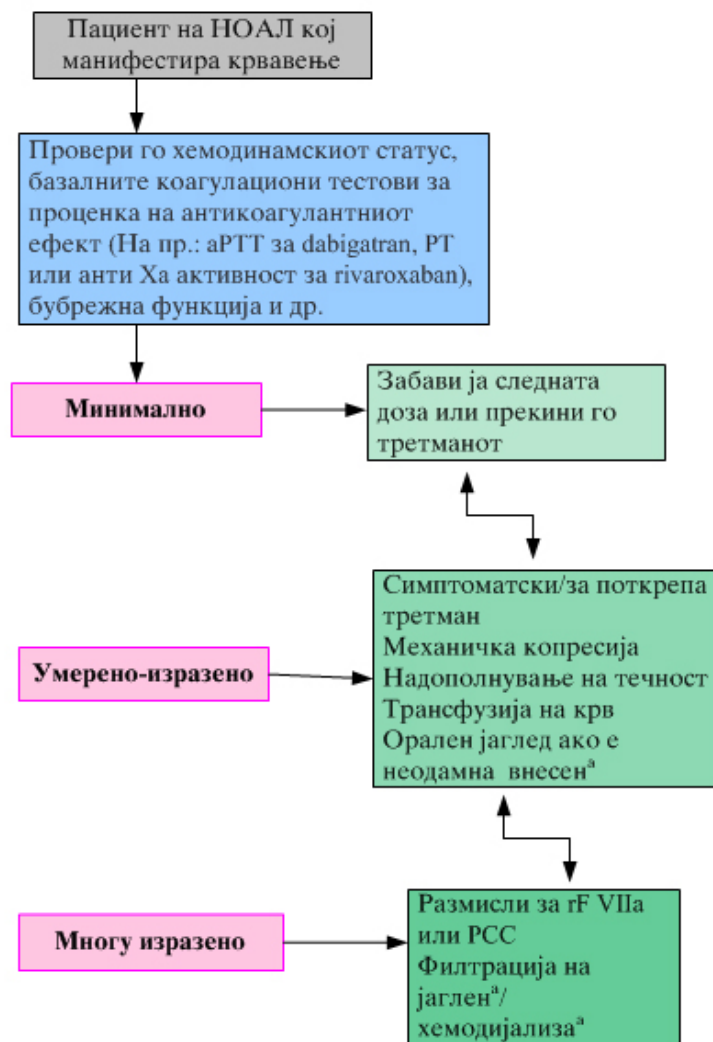
Графикон 3. Каскадата на третман на пациентите со ПФ.

АКЕИ=ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори; АРБ = ангиотензин рецептор блокатори; ПФ=преткоморна фибрилација; PUFA= полинезаситени масни киселини (polyunsaturated fatty acid); ТЕ=тромбоемболизам



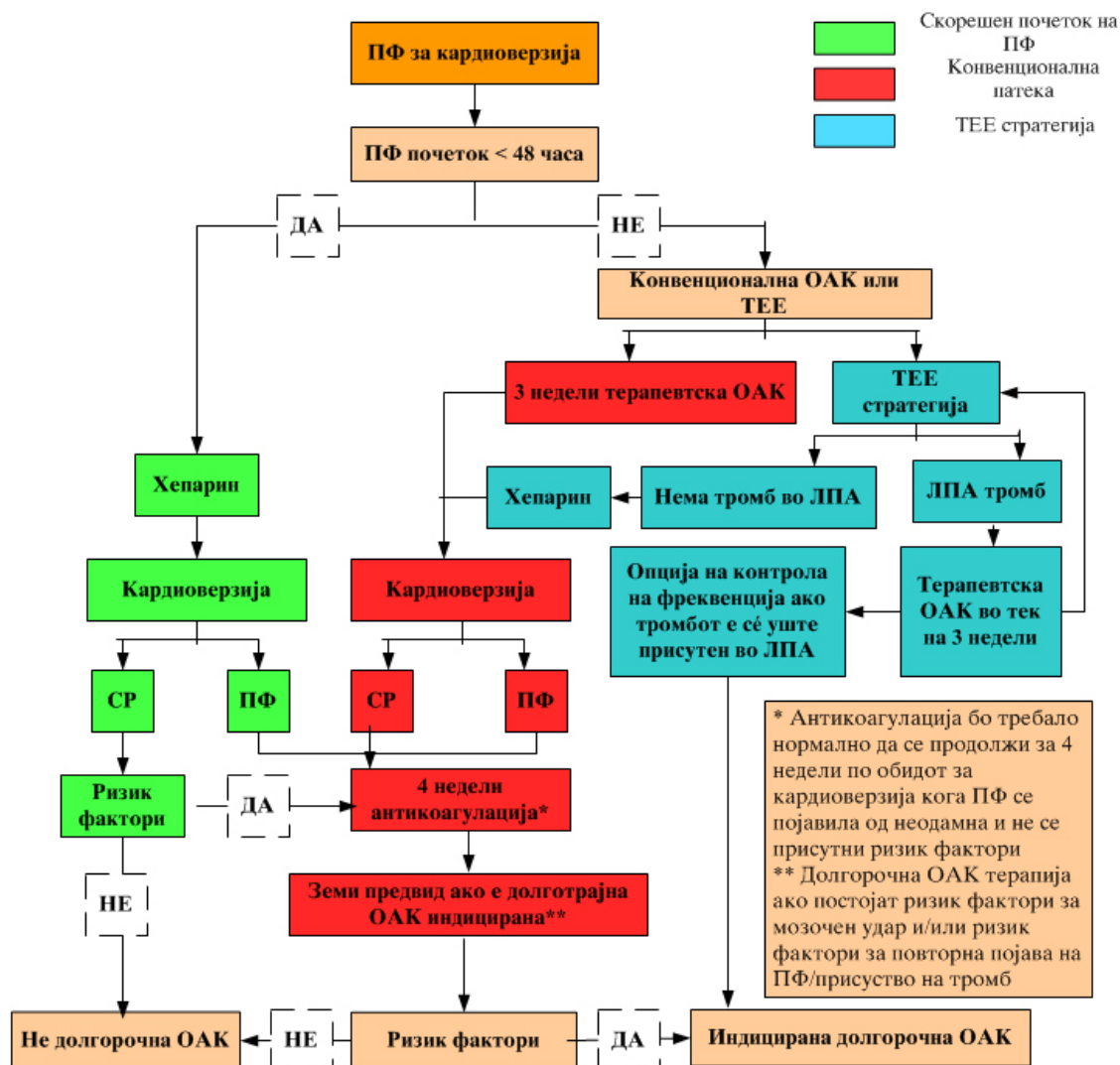
Графикон 4. Избор на антикоагулант.

Антитромбоцитна терапија со аспирин плус clopidogrel, или – помалку ефикасно-само аспирин, треба да се земе предвид кај пациенти кои одбиваат ОАК лекови или не можат да поднесат антикоагулантни од причини неврзани за крвање. Ако постои контраиндикација за ОАК или антитромбоцитна терапија, би можело да се земе предвид затворање или ексцизија на ЛПА. Бои: CHA₂DS₂-VASc; зелена = 0, сина = 1, црвена ≥2. Линии: солидна = најдобра опција; испрекината = алтернативна опции. ВКА – витамин К антагонист; НОАЛ – нови антикоагулантни лекови.



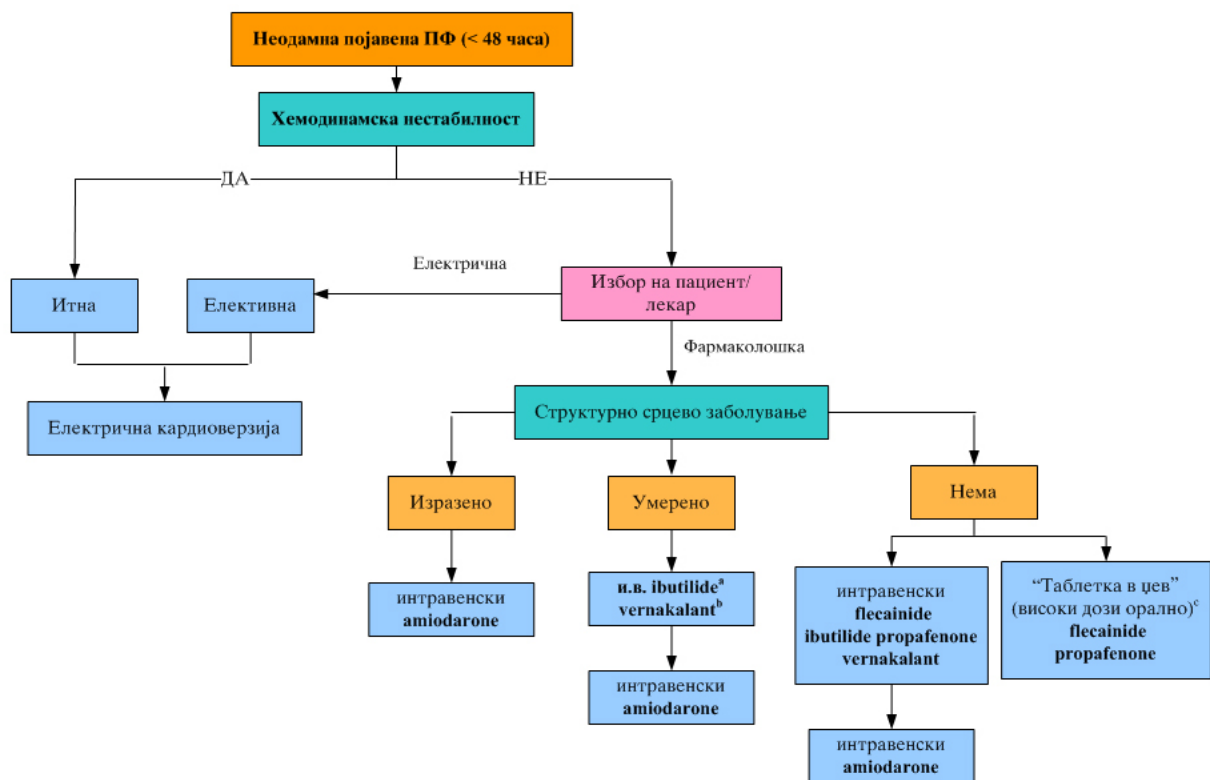
Графикон 5. Третман на крвање кај пациенти кои се лекуваат со нови орални антикоагулантни лекови.

aPTT = активирано парцијално тромбoplastинско време; НОАЛ = нови орални антикоагулантни лекови; PT = протромбинско време; PCC = протромбин комплекс концентрат; rFVIIa = активиран рекомбинантен фактор VII.
a- со dabigatran.



Графикон 5. Кардиоверзија на хемодинамски стабилна ПФ, улогата на кардиоверзија раководена со ТЕЕ и последователна антикоагулантна стратегија.

DCC= direct current cardioversion; ЛП= лева преткомора; ЛПА=левопреткоморен апендикс; ОАК=орални антикоагулантни лекови; ПФ=преткоморна фибрилација;СР=синус ритам; ТЕЕ= трансезофагеална ехокардиографија



Графикон 7. Индикации за електрична и фармаколошка кардиоверзија и избор на антиаритмичен лек за фармаколошка кардиоверзија кај пациенти со неодамна појавена ПФ.

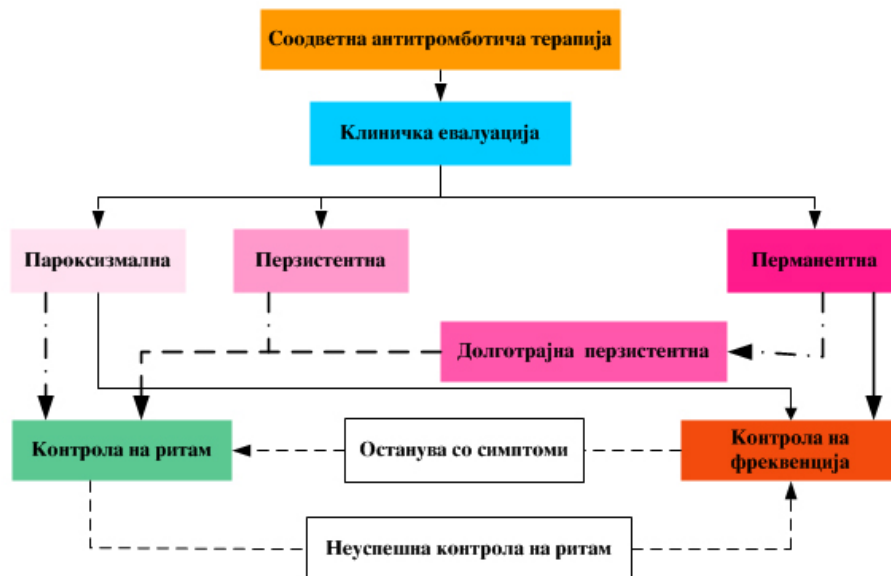
ПФ=преткоморна фибрилација.

* Ibutilide не треба да се дава кога постои значајна левокоморна хипертрофија (≥ 1.4 cm).

^b Vernakalant не треба да се дава при постоење на умерена или изразена срцева слабост, аортна стеноза, акутен коронарен синдром или хипертензија.

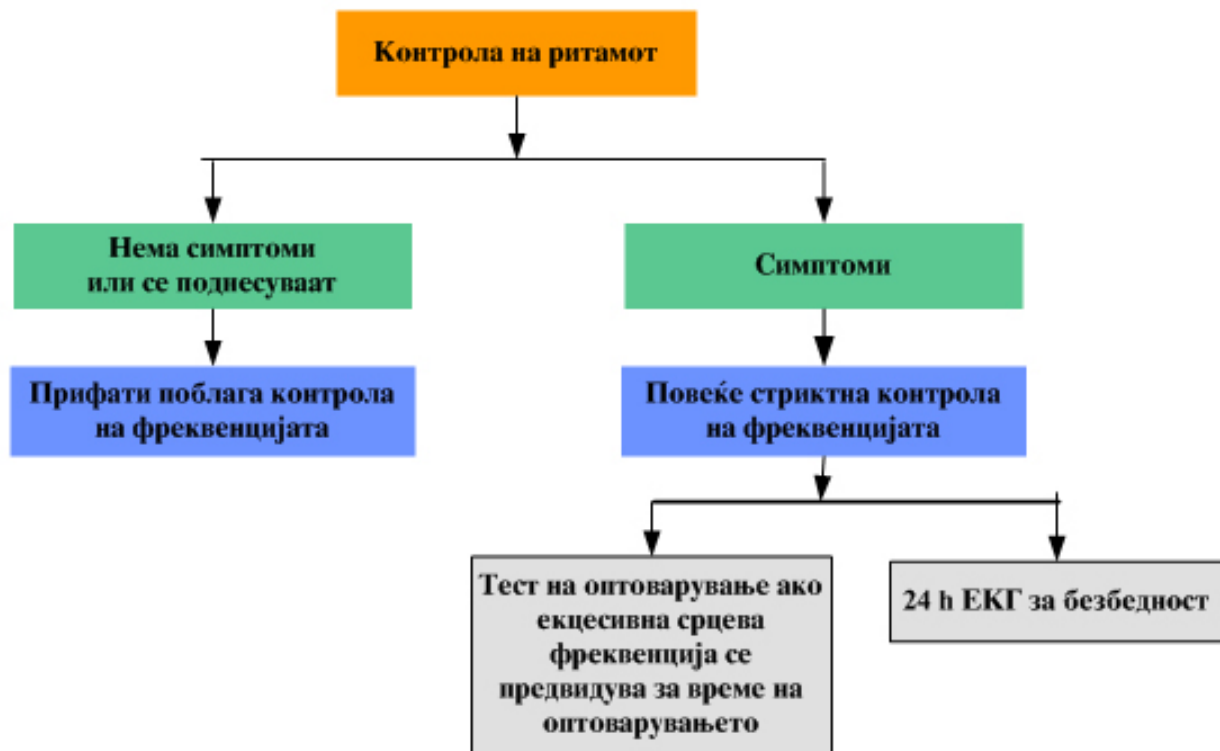
Треба претпазливост при лесна срцева слабост.

^c Техника на “Таблетка в џеб” - прелиминарна проценка во медицински безбедна средина и потоа користење од страна на пациент во амбулантски услови.



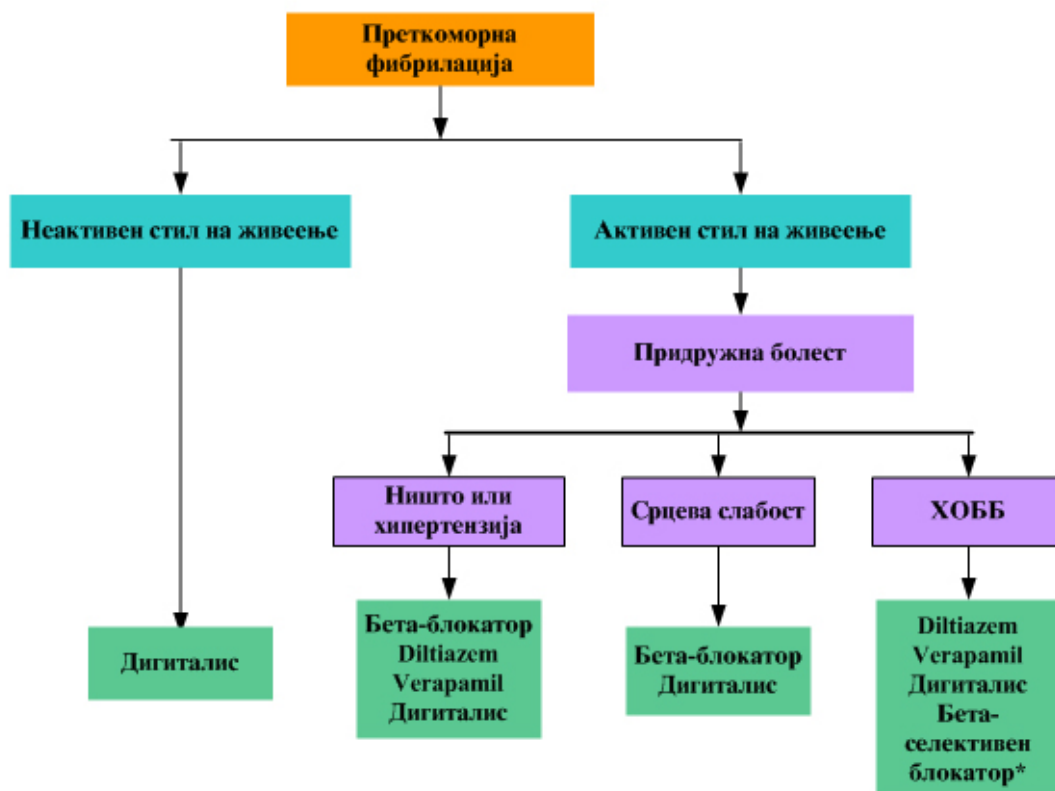
Графикон 8. Избор на стратегија за контрола на фреквенција и ритам.

Контрола на фреквенција е потребна кај повеќето пациенти со ПФ сè додека срцевата фреквенција за време на ПФ е природно бавна. Контрола на ритмот може да се додаде на контрола на фреквенцијата кај пациенти кои се со симптоми и покрај соодветна контрола на фреквенцијата, или ако стратегијата за контрола на ритам е избрана поради фактори како што се степен на симптоми, помлада возраст, поголемо ниво на активност. Перманентна ПФ се третира со контрола на фреквенција сè додека се смета за можно повторно да се востанови синусен ритам кога ПФ категоријата се редијајнира како “долгорочно перзистентна”. Пароксизмална ПФ почесто се третира со стратегија за контрола на ритам, особено ако е симптоматска и ако не постои или е малку изразено основно срцево заболување. Солидните линии индицираат стратегија на третман од прва линија. Испрекинатите линии ги покажуваат јасните почетни цели и линиите со точки индицираат алтернативен приод кој би можел да се користи кај селектирани пациенти.



Графикон 9. Оптимално ниво за контрола на фреквенцијата.

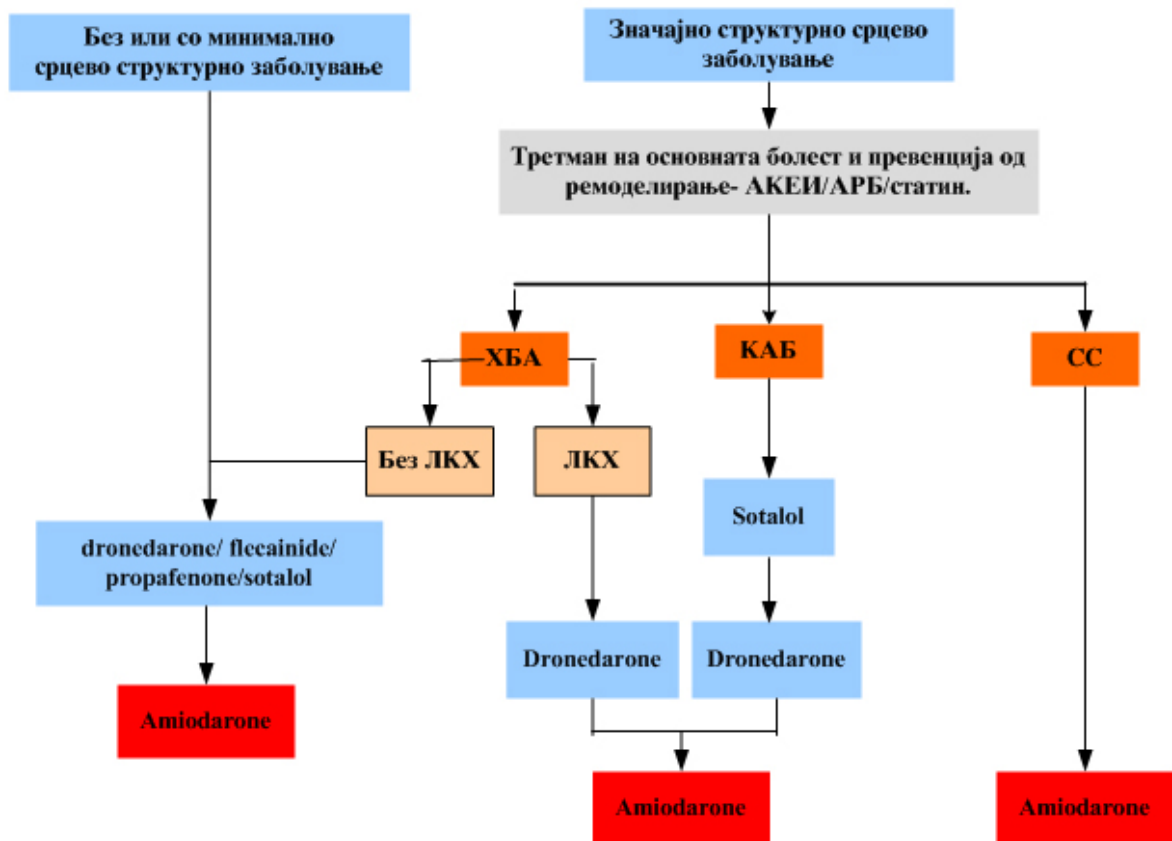
ЕКГ- електрокардиографија.



Графикон 10. Контрола на фреквенција.

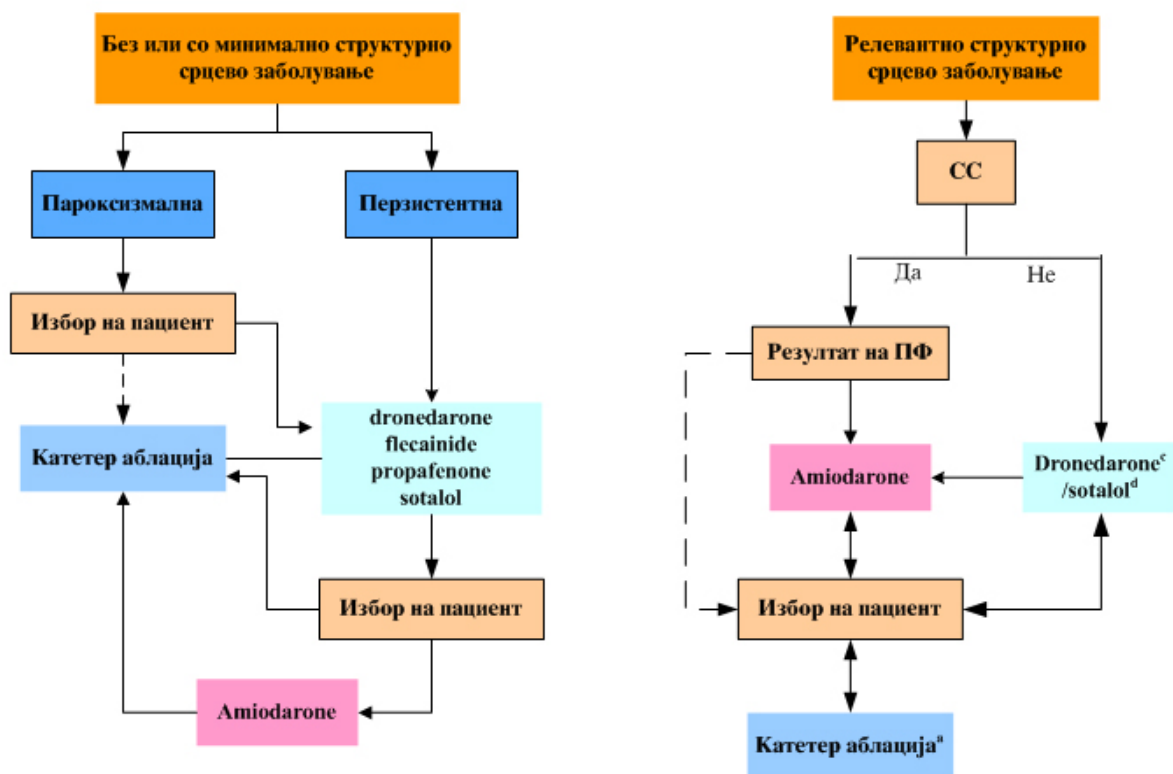
ХОББ = хронична опструктивна белодробна болест.

* Мали дози на селективни бета1-блокатори би можеле да се користа при ХОББ ако контролата на фреквенцијата не е соодветна со недихиропиридински калциум канал антогонисти и digoxin. Amiodarone исто се користи за контрола на фреквенцијата кај пациенти кои не реагираат на гликозиди, бета-блокатори или недихиропиридински калциум канал антогонисти. Dronedarone би можел да се користи за контрола на фреквенцијата кај пациенти со повторувачки епизоди на преткоморна фибрилација



Графикон 11. Избор на антиаритмичен лек врз основа на основната патологија.

АКЕИ= ангиотензин конвертирачки ензим инхибитори; АРБ= ангиотензин рецептор блокатор;
КАБ=коронарна артериска болест; ЛКХ=левокоморна хипертрофија; СС=конгестивна срцева слабост;
ХБС=хипертензивна болест на срцето.



Графикон 12. Антиаритмична терапија и/или левопреткоморна аблација за контрола на ритам кај ПФ.

ПФ=преткоморна фибрилација; СС=конгестивна срцева слабост.

^a- Вообичаено изолација на белодробна вена е соодветна; ^b- повеќе екстензивна аблација би можело да биде потребна

^c- Претпазливост со коронарна артериска болест; ^d- Не е препорачан при левокоморна хипертрофија. Срцева слабост која се должи на ПФ-тахикардиомиопатија.

РЕФЕРЕНЦИ

1. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2012; www.escardio.org, пристапено на 01.06.2012.
2. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association; www.escardio.org, пристапено на 01.08.2012.
3. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2-3 години.
4. Предвидено следно ажурирање до декември 2015 година.