

PREGLED SMERNICA EVROPSKOG UDRUŽENJA KARDIOLOGA 2020. ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE ATRIJALNE FIBRILACIJE

REVIEW OF THE GUIDELINES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY 2020 FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Miroslav Mihajlović^{1, 2},
Jelena Simić²,
Milan Marinković^{1, 2},
Nebojša Mujović^{1, 2},
Milica Prostran¹,
Tatjana Potpara^{1, 2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Doc. dr Tatjana Potpara

Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije,
Dr Subotića 13, Beograd, Srbija

tanjapotpara@gmail.com

simptoma (kontrolom srčanog ritma i/ili komorske frekvencije), kao i otkrivanje i lečenje komorbiditeta, kardiovaskularnih faktora rizika i korekciju štetnih životnih navika. Radi lakšeg memorisanja ključnih komponenti dijagnostike i lečenja AF, dijagram je sažet u skraćenicu CC to ABC, prema engleskim nazivima. Cilj ovog rada je da prikaže ključne poruke poslednjih ESC smernica za lečenje i dijagnostiku AF.

Ključne reči: atrijalna fibrilacija, ESC smernice za dijagnostiku i lečenje atrijalne fibrilacije, antikoagulantna terapija

Sažetak

Atrijalna fibrilacija (AF) je kompleksna bolest koja je povezana sa povećanim rizikom od moždanog udara, srčanog popuštanja, ponavljanih hospitalizacija i od smanjenja kvaliteta života, kao i sa povećanim mortalitetom. Lečenje AF je složeno i zahteva angažovanje kako lekara i celokupnog zdravstvenog sistema, tako i samog bolesnika. Sva međunarodna udruženja kardiologa periodično objavljuju smernice za dijagnostiku i lečenje AF koje su usklađene sa najsavremenijim naučnim dokazima.

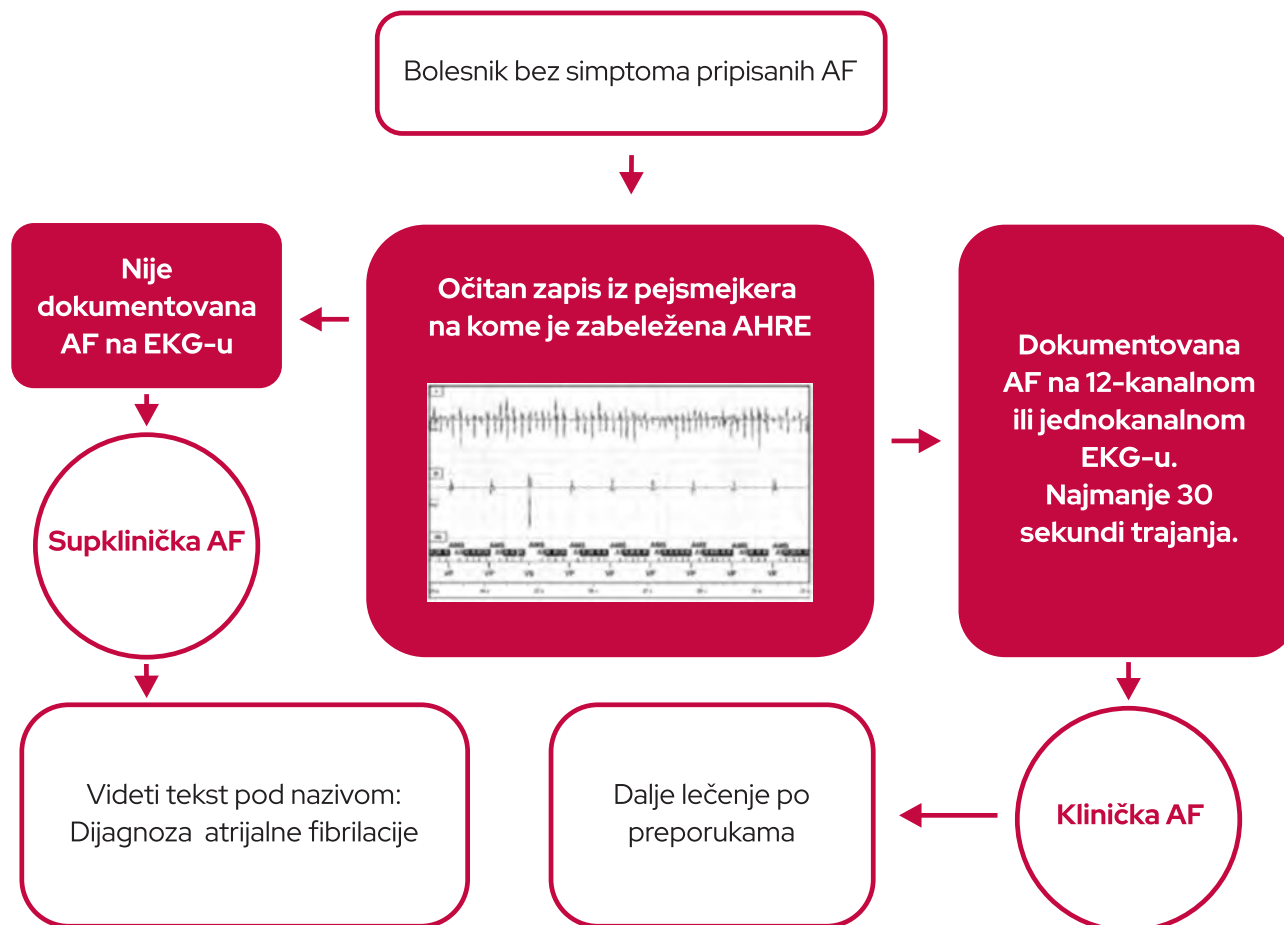
Poslednje smernice Evropskog udruženja kardiologa (ESC) za lečenje i dijagnostiku AF, objavljene 2020. godine, formulisale su dijagram dijagnostike i lečenja AF sa ciljem da se olakša pravovremeno postavljanje dijagnoze AF i optimalno lečenje bolesnika sa ovom aritmijom. Dijagram obuhvata dijagnostičku potvrdu da se radi o AF, strukturisanu karakterizaciju bolesnika sa AF (4S-AF šema) i ABC algoritam koji uključuje primenu antikoagulantne terapije radi prevencije tromboembolijskih komplikacija AF, bolju kontrolu

Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je najučestalija dugotrajna srčana aritmija u kliničkoj praksi, a kontinuirani porast prevalence ove aritmije u opštoj populaciji odraslih pripisuje se produženju životnog veka i sve naprednijim tehnikama za detekciju AF^{1, 2}. Prisustvo AF povezano je sa povećanim rizikom od moždanog udara, srčanog popuštanja, smanjenja kvaliteta života, hospitalizacije, oštećenja kognitivne funkcije/demencije, kao i sa povećanim mortalitetom. Lečenje AF predstavlja značajan izazov ne samo za lekare i zdravstveni sistem generalno, već i za bolesnike, čije aktivno učešće u dugotrajnom lečenju AF značajno smanjuje rizik od negativnih ishoda AF.

Lečenje AF je složeno i zvanične smernice međunarodnih kardioloških udruženja su od velike pomoći lekarima u planiranju dijagnostike i lečenja AF. Evropsko udruženje kardiologa (European Society of Cardiology – ESC) na svake četiri godine objavljuje smernice za dijagnostiku i lečenje AF, koje se zasnivaju na najkvalitetnijim, savremenim naučnim dokazima. Cilj ovog rada je da prikaže ključne poruke novih ESC preporuka za lečenje i dijagnostiku AF, objavljenih 2020. godine³.

Slika 1. Dijagnoza AHRE / supkliničke AF



Adaptirano iz 2020 ESC smernica za AF.

Legenda: AHRE – epizode ubrzane atrijalne frekvencije; AF – atrijalna fibrilacija, EKG – elektrokardiogram.

Dijagnoza atrijalne fibrilacije

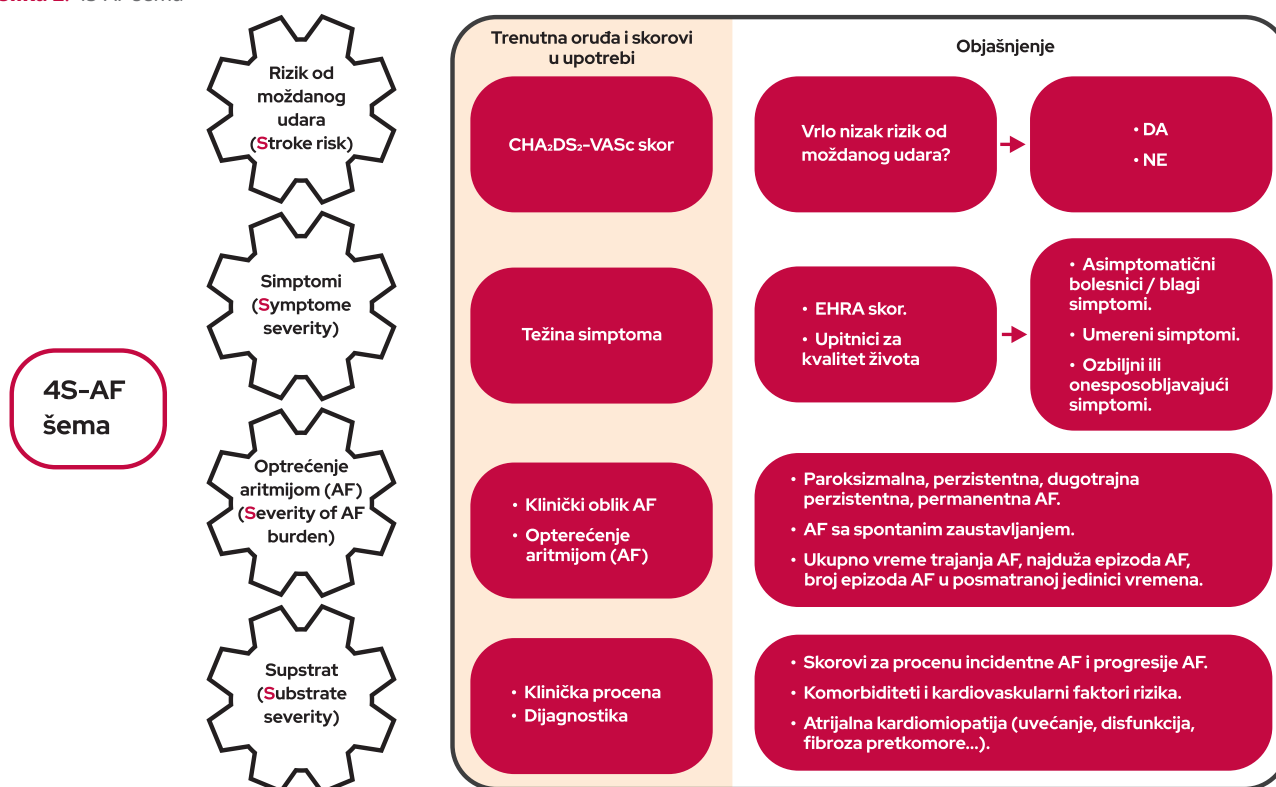
Za postavljanje dijagnoze kliničke AF neophodan je elektrokardiografski (EKG) snimak (ritam traka) od najmanje 30 sekundi AF ili standardni 12-kanalni EKG zapis AF (klasa I preporuke, nivo dokaza B). Pored termina klinička AF, ESC AF smernice 2020. uvele su i izraz supklinička AF, koji opisuje asimptomatsku AF detektovanu intra ili ekstra kardijalnim uređajima za praćenje i snimanje srčanog ritma. Implantabilni elektronski uređaji (pejsmejkeri) koji mogu da beleže epizode brze pretkomorske aktivnosti (*atrial high rate episodes* – AHRE) imaju ugrađene algoritme za prepoznavanje AF, jer AHRE mogu da predstavljaju i druge pretkomorske tahiaritmije ili tehničke smetnje. Mada su ovi algoritmi dosta precizni, za postavljanje dijagnoze supkliničke AF neophodna je vizuelna kontrola zapisa od strane lekara.

Sve randomizovane kliničke studije koje su ispitivale oralne antikoagulantne lekove za prevenciju moždanog udara kod bolesnika sa AF uključivale su isključivo bolesnike sa kliničkom AF, dok su naučni dokazi u vezi sa optimalnim lečenjem supkliničke AF malobrojni i nedovoljno kvalitetni. Bolesnici kod kojih su zabeležene AHRE/supklinička AF, imaju značajno veći rizik od moždanog udara u poređenju sa osobama bez AHRE/supkliničke AF i taj rizik je srazmeran

ukupnom dnevnom trajanju tahiaritmije, kao i individualnom tromboembolijskom riziku koji je procenjen CHA₂DS₂-VASc skorom. U nedostatku visokokvalitetnih naučnih dokaza da je korist od primene oralne antikoagulantne terapije (OAK) kod bolesnika sa dokumentovanim AHRE/supkliničkom AF veća od hemoragijskog rizika usled primene OAK, a imajući u vidu dobro dokumentovanu sklonost supkliničke AF da progredira u kliničku AF⁴, ESC AF smernice 2020 sugerišu da se primena OAK može razmotriti kod bolesnika sa dugotrajnim AHRE/supkliničkom AF (≥ 24 sata) i povišenim vrednostima CHA₂DS₂-VASc skora (> 2 kod muškaraca, > 1 kod žena⁵). U toku su randomizovane kliničke studije (*Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation* – ARTESIA)⁶ i *Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants [NOAC] in Patients With AHRE* – NOAH)⁷, koje ispituju primenu NOAK kod bolesnika sa AHRE.

Važno je napomenuti da je kod bolesnika sa AHRE/supkliničkom AF neophodno sprovediti kompletnu kardiovaskularnu evaluaciju sa procenom tromboembolijskog rizika (koristeći CHA₂DS₂-VASc skor), kao i redovne kliničke kontrole i monitoring srčanog ritma (klasa preporuke I, nivo dokaza B), Slika 1⁴.

Slika 2. 4S-AF šema



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija, EHRA skor – skor Evropskog udruženja za srčani ritam.

Strukturisana karakterizacija AF

Najčešće korišćena klasifikacija AF uključuje 5 kliničkih formi AF (novonastala AF, paroksizmalna, perzistentna, dugotrajna perzistentna i permanentna AF)⁸. Međutim, ova klasifikacija (naročito paroksizmalna i perzistentna AF), ima brojna ograničenja uključujući i relativno slabu korelaciju sa kardiovaskularnim ishodima, simptomima i kvalitetom života. Zbog toga je predloženo da se umesto klasifikacije AF koristi strukturisana karakterizacija, konkretno 4S-AF šema, Slika 2⁹.

Ovakav pristup pruža potpuniju evaluaciju bolesnika sa AF, pomaže u izboru terapijske strategije i potencijalno može smanjiti troškove prekomernih supspecijalističkih konsultacija i dijagnostičkih testova. Takođe, 4S-AF šema može se adaptirati, usvajanjem novih tehnika i skorova za procenu rizika koji bi mogli biti razvijeni u budućnosti. Svakako, primenu 4S-AF šeme u kliničkoj praksi treba proceniti odgovarajućim studijama, a ESC AF smernice 2020 preporučuju strukturisanu karakterizaciju bolesnika sa AF umesto konvencionalne klasifikacije na kliničke forme AF (klasa preporuke IIa, nivo dokaza C).

Skrining AF

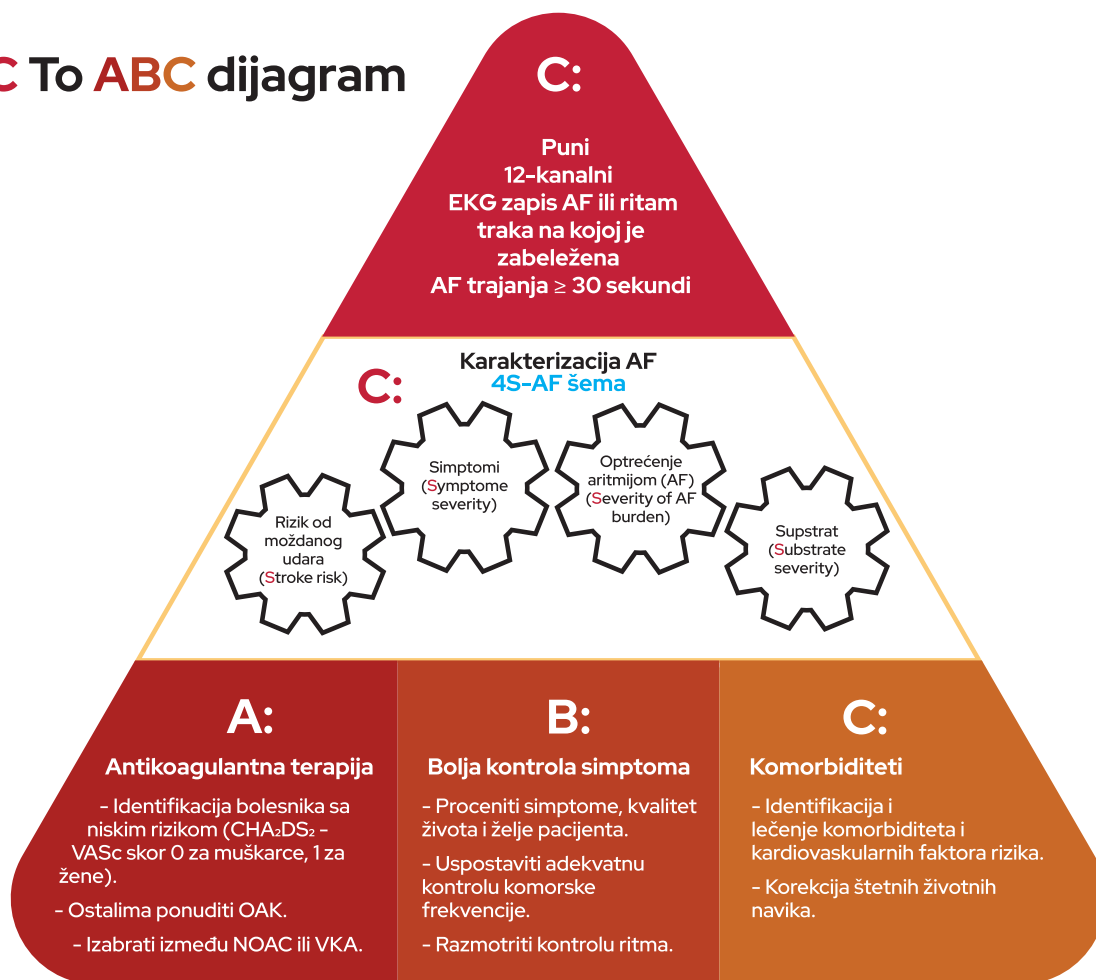
Pravovremeno otkrivanje i lečenje AF je ključno za optimalnu prevenciju tromboembolijskih i drugih komplikacija AF¹⁰⁻¹². Međutim, mnogi bolesnici imaju asimptomatsku AF, a važno je imati u vidu da nedostatak simptoma ne umanjuje

rizik od komplikacija AF i mortalitet^{12, 13}. Takođe, efekti lečenja AF otkrivene skriningom poredbeni su u odnosu na AF detektovanu u kliničkoj praksi¹⁴. Tehnologije za skrining i detekciju AF (pametni satovi i telefoni, konvencionalna kompjuterizovana interpretacija EKG-a, veštačka inteligencija itd.) ubrzano se razvijaju¹⁵⁻¹⁷. Jedno istraživanje je pokazalo da je koristeći veštačku inteligenciju moguće detektovati ranije epizode AF kod bolesnika koji su trenutno u sinusnom ritmu¹⁷. Svakako, skrining može pomoći u ranom otkrivanju AF, ali je EKG snimak na kome je zabeležena AF neophodan za definitivnu dijagnozu. U ESC AF smernicama 2020, oportunistički skrining za AF se preporučuje kod osoba starosti 65 ili više godina (klasa preporuke I, nivo dokaza B), a sistematski skrining kod osoba starosti 75 ili više godina (klasa preporuke IIa, nivo dokaza B)^{18, 19}.

Sveobuhvatno lečenje bolesnika sa AF

Sveobuhvatno (integrisano) lečenje AF je usredsređeno na bolesnika, a podrazumeva aktivno informisano učešće bolesnika u donošenju i sprovođenju terapijskih odluka, kao i interdisciplinarni pristup lečenju AF. Opterećenje bolesnika hroničnom bolešću je nedavno opisan entitet, povezan sa povišenim mortalitetom i morbiditetom^{1, 20}. Opterećenje terapijom procenjeno od strane bolesnika (*treatment burden*) definisano je kao ukupno angažovanje koje bolesnik treba da uloži da bi očuvao ili unapredio svoje zdravlje, uključujući i uticaj takvog angažovanja na svakodnevni život bolesnika²¹. Opterećenje terapijom procenjeno od strane bolesnika

CC To ABC dijagram



Legenda: AF – atrijska fibrilacija; OAK – oralna antikoagulantna terapija; NOAC – ne- vitamin K antagonist oralni antikoagulantni lekovi; VKA – vitamin K antagonist oralni antikoagulantni lekovi.

sa različitim hroničnim oboljenjima može biti veoma veliko i može dovesti do nepridržavanja terapije²²⁻²⁴, učestalijih hospitalizacija, povećanog mortaliteta i morbiditeta, kao i smanjenja kvaliteta života²⁵⁻²⁷. Opterećenje terapijom procenjeno od strane bolesnika može se proceniti validiranim upitnikom, a pokazalo se da je skor od 59 poena ili više neprihvatljiv za bolesnike, koji u tom slučaju najčešće odustaju od terapije²⁸. Prva prospektivna studija o opterećenju terapijom procenjeno od strane bolesnika sa AF ustanovila je da 1 od 5 bolesnika sa AF ima skor opterećenja terapijom od ≥ 59 poena²⁹. Grupa eksperata definisala je 6 domena indikatora za kvalitet lečenja AF (procena bolesnika, antikoagulacija, kontrola frekvencije, kontrola ritma, lečenje faktora rizika i ishodi) sa ciljem da se unapredi lečenje bolesnika sa AF podsticanjem holističkog pristupa, kao i individualizaciji lečenja AF³⁰. Praćenje ishoda prijavljenih od strane bolesnika se preporučuje i u ESC smernicama za lečenje AF iz 2020. godine.

ABC dijagram za sveobuhvatno lečenje bolesnika sa atrijskom fibrilacijom

Jedna od glavnih poruka ESC smernica za lečenje AF 2020 je holistički pristup lečenju bolesnika sa AF koristeći ABC dijagram. Ova šema se sastoji od tri komponente: A – za antikoagulantnu terapiju u cilju prevencije moždanog udara i drugih tromboembolijskih komplikacija AF; B – za bolju kontrolu simptoma; i C – za identifikaciju i lečenje komorbiditeta i kardiovaskularnih faktora rizika, Slika 3³¹.

- A komponenta uključuje identifikaciju bolesnika sa niskim rizikom od moždanog udara (CHA₂DS₂-VASc skor 0 za muškarce i 1 za žene) kod kojih nije indicirana hronična tromboprolifaks, dok svim ostalim bolesnicima sa AF treba propisati OAK ukoliko nema apsolutnih kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju (npr. aktivno veliko krvarenje, teška trombocitopenija < 50 trombocita/uL, teška anemija čiji uzrok još uvek nije utvrđen, skorašnja intrakranijska hemoragija), a na kraju je potrebno odabrati vrstu OAK (tj. NOAC ili vitamin K antagonist oralni

Slika 4. CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skor

CHA ₂ DS ₂ -VASc skor		Poeni
C	Srčana insuficijencija i/ili umerena do teška disfunkcija leve komore, i/ili HCM	1
H	Arterijska hipertenzija i/ili na antihipertenzivnoj terapiji	1
A₂	≥ 75 godina	2
D	Dijabetes melitus	1
S₂	Moždani udar, TIA ili tromboembolizam	2
V	Vaskularna bolest ^a	1
A	65-74 godine	1
Sc	Ženski pol	1

Legenda:

HCM – Hipertrofična kardiomiopatija;

TIA – Tranzitorni ishemijski atak.

^a Angiografski značajna koronarna bolest, prethodni infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, aortni plak.

antikoagulans – VKA) zajedničkom odlukom lekara i bolesnika³².

- B komponenta ABC šeme odnosi se na lečenje simptoma povezanih sa AF, a uključuje kontrolu frekvencije kod svih bolesnika sa AF i kontrolu ritma (odnosno, uspostavljanje i održavanje ritma) kod odabranih bolesnika.
- Na kraju sledi podjednako značajna C komponenta, odnosno otkrivanje i lečenje komorbiditeta, kardiovaskularnih faktora rizika i modifikacija načina života.

Lečenje bolesnika sa AF sveobuhvatnim ABC pristupom povezano je sa smanjenjem ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, hospitalizacije, neželjenih kardiovaskularnih ishoda, kao i sa manjim troškovima lečenja što je i pokazano u prospektivnoj, randomizovanoj studiji mFAA-II (*The Mobile Health Technology for Improved Screening and Optimized Integrated Care in AF*) sa manjim stopama kompozitnog ishoda (moždani udar i/ili sistemski tromboembolizam, ukupni mortalitet i rehospitalizacija), a koja je poredila holistički ABC pristup sa uobičajenom kliničkom praksom u lečenju bolesnika sa AF³³⁻³⁷. Svakako, sveobuhvatni ABC pristup lečenju AF može da pomogne lekaru u donošenju terapijskih odluka i olakšava komunikaciju između lekara različitih specijalnosti, kao i između lekara i bolesnika sa AF.

HAS-BLED skor		Poeni
H	Nekontrolisana arterijska hipertenzija (Sistolni pritisak > 160 mm Hg)	1
A	Abnormalna funkcija bubrega ^a i/ili jetre ^b	Po 1 poen
S	Prethodni ishemijski ili hemoragijski ^c moždani udar	1
B	Prethodno značajno krvarenje ili predispozicija krvarenju ^d	1
L	Labilan INR (TTR < 60%)	1
E	> 65 godina ili ekstremna fragilnost	1
D	Antiagregacioni lekovi ili NSAID i/ili ekscesivna ^e upotreba alkohola	Po 1 poen

Legenda:

TTR – vreme u terapijskom opsegu; **INR** – internacionalni normalizovani odnos; **NSAID** – nesteroidni antiinflamatorni lekovi.

^a Bolesnici na dijalizi, sa transplantiranim bubregom, vrednost kreatinina u serumu > 200 µmol/L.

^b Ciroza jetre, vrednost bilirubina > 2 puta gornje granice normalne vrednosti, AST/ALT/Alkalna fosfataza > 3 puta gornje granice normalne vrednosti.

^c Hemoragijski moždani udar takođe dobija 1 poen u sklopu B kriterijuma.

^d Anemija ili teška trombocitopenija.

^e Preko 14 jedinica nedeljno, gde lekar procenjuje uticaj na krvarenje.

A: Prevencija tromboembolijskih komplikacija AF

Procena rizika od moždanog udara i krvarenja

Procena tromboembolijskog rizika kod bolesnika sa AF obavlja se računanjem CHA₂DS₂-VASc skora, Slika 4³⁸. Bolesnici sa niskom vrednošću skora (CHA₂DS₂-VASc = 0 za muškarce i 1 za žene) imaju vrlo niske godišnje stope moždanog udara (manje od 1%), tako da nikakva hronična tromboprofilaksa nije potrebna jer je kod takvih bolesnika korist od prevencije tromboembolijskih komplikacija manja od hemoragijskog rizika³⁹. Pored CHA₂DS₂-VASc skora postoje i drugi skorovi za procenu tromboembolijskog rizika^{40,41}, na primer, ABC skor⁴² koji uključuje kliničke faktore rizika (godine, prethodni moždani udar/tranzitorni ishemijski atak) i biomarkere (NTproBNP i hs TnT)⁴³, ali se oni ređe koriste jer su manje praktični i suštinski ne doprinose stratifikaciji rizika.

Važno je napomenuti da su i tromboembolijski i hemoragijski rizik izrazito dinamični i menjaju se tokom vremena, usled starenja bolesnika i pojave novih komorbiditeta.

Nekoliko studija je pokazalo da će oko 12,3% bolesnika prvobitno okarakterisanih kao nisko rizični za moždani udar dobiti dodatne faktore rizika za moždani udar u narednih 6 meseci od početne procene^{44, 45}. Stoga, procenu rizika od moždanog udara treba periodično ponavljati, naročito kod bolesnika kod kojih trenutno nije indicirano uvođenje OAK usled veoma niskog tromboembolijskog rizika.

Primena OAK je ključna za prevenciju moždanog udara kod bolesnika sa AF, ali je povezana sa većim rizikom od krvarenja. Među dostupnim skorovima za procenu hemoragijskog rizika usled primene OAK, ESC AF smernice 2020 preporučuju HAS-BLED skor, koji je pokazao najbolji odnos specifičnosti i senzitivnosti za predikciju velikih krvarenja u odnosu na ostale skorove⁴⁶. Svrha HAS-BLED skora je da lekaru olakša uvid u hemoragijske faktore rizika kod datog bolesnika u cilju modifikacije faktora koji su korektibilni (npr. nekontrolisana arterijska hipertenzija, kombinovanje i dužina primene kombinovane antitrombotske terapije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom/perkutanom koronarnom intervencijom, itd.) kao i planiranja češćih kliničkih kontrola za bolesnike sa nekorektibilnim faktorima rizika, kao što je, na primer, starije životno doba, Slika 4. Visoke vrednosti HAS-BLED skora nikako ne treba da budu razlog za odustajanje od ili prekidanje OAK (to je opravdano samo u slučaju da postoje apsolutne kontraindikacije za primenu OAK).

Individualni hemoragijski rizik se vremenom može menjati⁴⁷. U prospektivnoj mAFA-II studiji, primena HAS-BLED

skora radi procene hemoragijskog rizika bila je povezana sa manjom učestalošću krvarenja u poređenju sa uobičajenom kliničkom praksom³⁴. Stoga, hemoragijski rizik treba procenjivati pri svakom kontaktu sa bolesnikom i modifikovati sve identifikovane korektibilne hemoragijske faktore rizika.

Oralna antikoagulantna terapija

Na osnovu rezultata velikih međunarodnih randomizovanih registracionih studija faze III koje su poredile efikasnost i bezbednost NOAC-a u odnosu na VKA u prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemskog tromboembolizma kod bolesnika sa AF, kao i rezultata brojnih postregistracionih opservacionih studija sa velikim kohortama, ESC AF smernice 2020 (kao i sve ostale međunarodne smernice za lečenje AF) preporučuju NOAC kao prvi terapijski izbor u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF kod svih bolesnika sa AF, izuzev onih sa veštačkim mehaničkim srčanim valvulama ili umerenom do teškom mitralnom stenozom, jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u pomenute registracione studije. Ukratko, lekovi iz grupe NOAC imaju poredbeno efikasnost i bolju bezbednost u odnosu na velika krvarenja i intrakranijalnu hemoragiju u odnosu na VKA, znatno ređe interakcije sa drugim lekovima i hranom, a ispoljavaju predvidljiv, dozno-zavisni antikoagulantni efekat koji nije potrebno rutinski kontrolisati u laboratoriji i daju se u fiksnim dnevnim dozama, Slika 5.

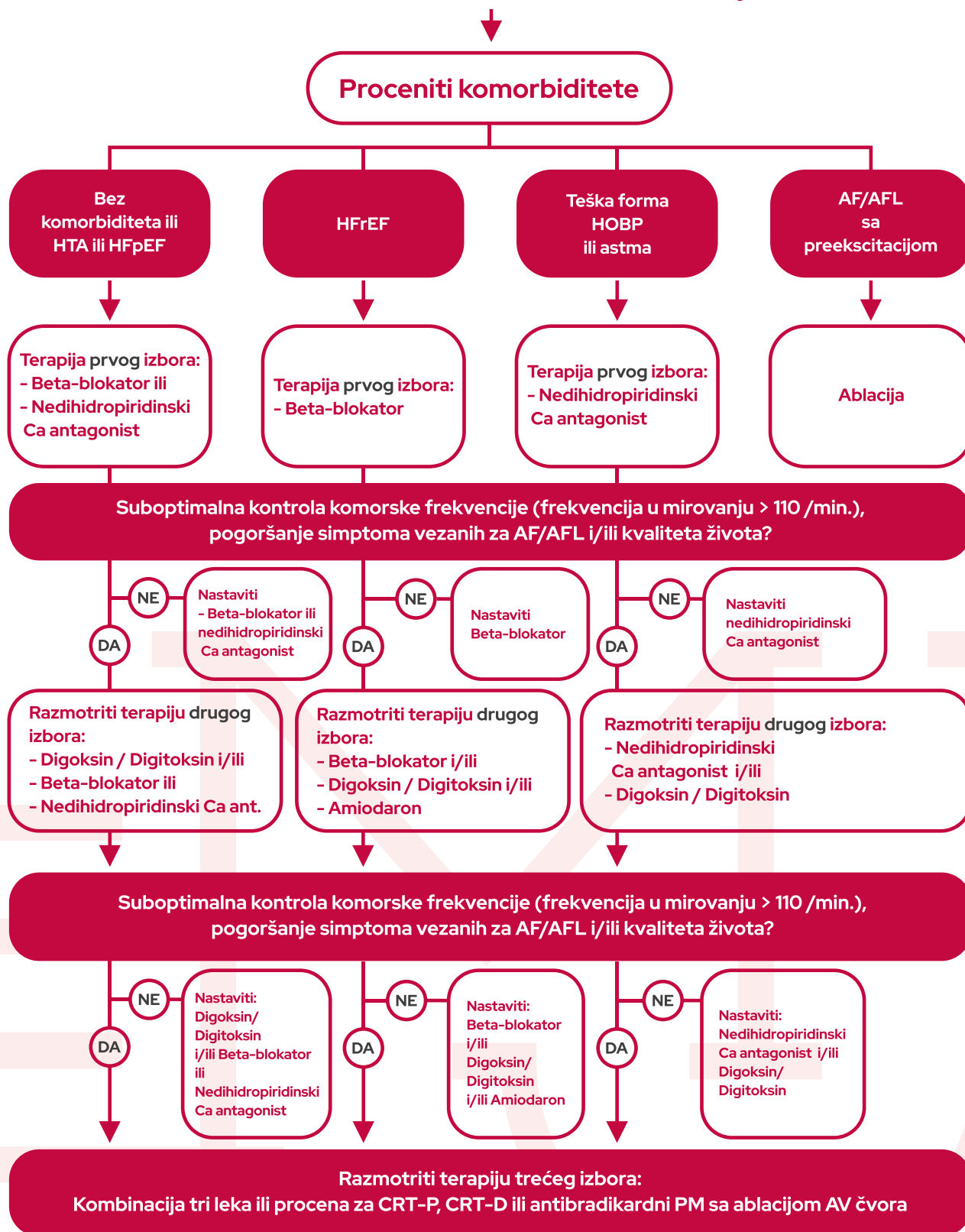
Slika 5. Doziranje NOAC-a

NOAC	Apiksaban	Dabigatran	Rivaroksaban	Edoksaban
Standardna doza	5 mg dva puta dnevno	150 mg (standardna doza) ili 110 mg (manja doza) dva puta dnevno	20 mg jednom dnevno	60 mg jednom dnevno
Kriterijumi za redukciju doze	2,5 mg dva puta dnevno ukoliko su ispunjena 2 od 3 uslova: 1. ≥ 80 godina 2. Kreatinin ≥ 133 mmol/L 3. ≤ 60 kg Ili ukoliko je klirens kreatinina (CrCl) 15-30 ml/min	Kod CrCl 30-50 ml/min. 150 mg ili 110 mg dva puta dnevno, u zavisnosti od faktora rizika za krvarenje	15 mg jednom dnevno ukoliko je CrCl 15-49 ml/min	30 mg jednom dnevno ukoliko: 1. ≤ 60 kg 2. CrCl 15-49 ml/min 3. Upotreba P-Gp inhibitora (npr. verapamil)
Kontraindikacija na osnovu bubrežne funkcije	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 15 ml/min	CrCl < 15 ml/min
Pacijenti na programu hronične hemodijalize				

Legenda: NOAC – ne-vitamin K antagonist oralni antikoagulantni lekovi.

Slika 6. Izbor lekova za kontrolu komorske frekvencije u atrijalnoj fibrilaciji

Izbor lekova za kontrolu komorske frekvencije u AF



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija; HTA – arterijska hipertenzija; HFpEF – srčano popuštanje sa očuvanom ejekcionom frakcijom leve komore; HFrEF – srčano popuštanje sa redukovanom ejekcionom frakcijom leve komore; HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća; AFL – atrijalni flater; Ca – kalcijum; CRT-P – resinhronizaciona terapija miokarda; CRT-D – resinhronizaciona terapija miokarda sa defibrilatorom; PM – pejsmejker; AV – atrioventrikularni.

B: Bolja kontrola simptoma kod bolesnika sa AF

Kontrola komorske frekvencije

Aдекватna kontrola srčane frekvencije u AF može da smanji učestalost komplikacija AF (tj. pojavu ili pogoršanje srčanog popuštanja, razvoj tahikardiomiopatije, simptome vezane za AF) i poboljšava kvalitet života. Optimalna srčana frekvencija kod bolesnika sa hroničnom AF nije precizno određena. U multicentričnoj, prospektivnoj, randomizovanoj, RACE II (*Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation*) studiji nije bilo razlike u kardiovaskularnom mortalitetu i učestalosti hospitalizacije zbog srčanog popuštanja, moždanog udara/sistemskog embolizma, velikih krvarenja, aritmijskih događaja i implantacije intrakardijalnih elektronskih uređaja kod bolesnika sa umerenom (ciljna srčana frekvencija u mirovanju < 100/min)

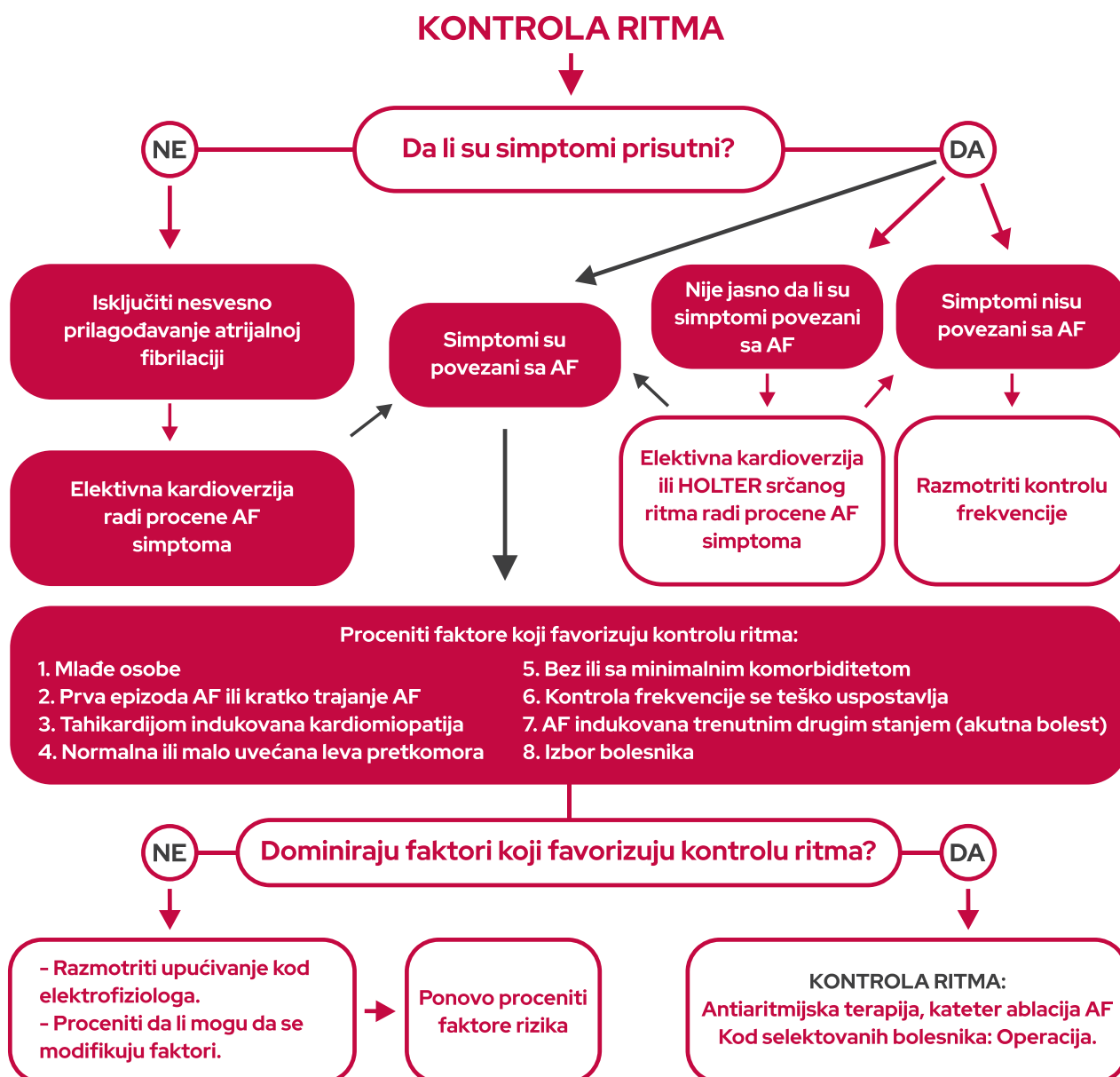
u odnosu na striktnu kontrolu srčane frekvencije (ciljna frekvencija u mirovanju < 80/min i < 100/min pri umerenom fizičkom naporu) kod bolesnika sa permanentnom AF⁴⁸. U kliničkoj praksi, umerena kontrola srčane frekvencije je dovoljna kod većine bolesnika sa AF.

Osnovni principi izbora terapije za kontrolu srčane frekvencije prikazani su na Slici 6. Kontrola srčane frekvencije je integralni segment lečenja svih bolesnika sa AF, uključujući i one kod kojih je planirano lečenje kontrolom srčanog ritma (tj. uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma).

Kontrola srčanog ritma

Više randomizovanih kliničkih studija je pokazalo da terapijska strategija kontrole srčanog ritma značajno smanjuje simptome povezane sa AF i poboljšava kvalitet života

Slika 7. Šema za kontrolu ritma u atrijalnoj fibrilaciji



Legenda: AF - atrijalna fibrilacija

Slika 8. Principi dugotrajne kontrole ritma u atrijalnoj fibrilaciji



Legenda: AF – atrijalna fibrilacija; EF – ejeckiona frakcija; HFrEF – srčano popuštanje sa redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore.

bolesnika, Slika 7, dok su naučni dokazi o efektima kontrole ritma na mortalitet i tromboembolijske komplikacije oskudni i slabijeg su naučnog kvaliteta. Izuzetak su skorašnje randomizovane kliničke studije koje su pokazale da kateter ablacija AF može da smanji mortalitet i ponavljane hospitalizacije bolesnika sa AF, srčanim popuštanjem i redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore (HFrEF)^{49,50}. Kateter ablacija AF je značajno efikasnija u prevenciji rekurentne AF u poređenju sa antiaritmjskim lekovima i indikovana je (u cilju redukcije simptoma i poboljšanja kvaliteta života) kod simptomatskih bolesnika kod kojih se bar jedan antiaritmik pokazao neefikasnim u održavanju sinusnog ritma. Međutim, ablacija AF se može primeniti i kao prva terapijska linija kod simptomatskih bolesnika koji ne žele da uzimaju antiaritmike u dužem periodu.

Kateter ablacija AF u cilju poboljšanja sistolne funkcije leve komore indikovana je kao prva terapijska linija kod bolesnika sa AF i redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore usled vrlo verovatne tahikardijom-indukovane kardiomiopatije, a trebalo bi je razmotriti i kod bolesnika sa HFrEF drugih etiologija, u cilju smanjenja mortaliteta i ponovnih hospitalizacija zbog srčanog popuštanja. Nedavno objavljena EAST-AFNET 4 (*Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation*) studija sugerisala je da bi rana agresivna kontrola srčanog ritma kod bolesnika sa skorašnjom AF i predefinisanim faktorima rizika za moždani udar mogla da smanji kardiovaskularni mortalitet i učestalost moždanog

udara u poređenju sa uobičajenom praksom⁵¹, međutim, potrebno je više kvalitetnih naučnih dokaza da se preciznije definiše uloga kontrole srčanog ritma u smanjenju učestalosti glavnih neželjenih kardiovaskularnih ishoda, uključujući mortalitet i tromboembolijske komplikacije AF. Principi odabira lekova za kontrolu ritma prikazani su na Slici 8.

Faktori rizika za recidiv AF

U načelu, kateter ablacija je efikasnija od antiaritmjske terapije u sprečavanju recidiva AF⁵², mada je kod mnogih bolesnika za postizanje optimalnih rezultata posle izvesnog vremena potrebno ponoviti intervenciju. Klinički tip i prethodno trajanje AF, arterijska hipertenzija, metabolički sindrom, gojaznost i sleep apnea⁵³⁻⁵⁶, kao i brojni drugi faktori, značajno su povezani sa rizikom od ponovne pojave AF nakon kardioverzije ili kateter ablacije AF. Optimalna korekcija ovih faktora rizika smanjuje rizik od recidiva AF⁵⁷. Zbog toga su korekcija komorbiditeta i kardiovaskularnih faktora rizika i modifikacija životnih navika preporučene kao sastavni deo lečenja bolesnika sa AF u cilju poboljšanja efikasnosti kontrole ritma, smanjenja učestalosti rekurentne AF i redukcije simptoma AF.

C: Kardiovaskularni faktori rizika i konkomitantne bolesti: otkrivanje i lečenje

Procena i lečenje komorbiditeta, kardiometaboličkih bolesti i nezdravog životnog stila su sastavni deo lečenja

bolesnika sa AF. Predefinisana analiza sekundarnog ishoda RACE 3 (*Routine Versus Aggressive Upstream Rhythm Control for Prevention of Early Atrial Fibrillation in Heart Failure*) studije kod bolesnika sa AF i srčanim popuštanjem pokazala je da lečenje komorbiditeta značajno poboljšava kvalitet života i održavanje sinusnog ritma u poređenju sa uobičajenom kliničkom praksom⁵⁸. Vođenje zdravog načina života se ohrabruje prema ESC AF smernicama, jer su studije pokazale da su korekcija telesne težine, redukcija konzumacije alkohola i umerena do intenzivna fizička aktivnost povezane sa boljom kontrolom ritma i kvaliteta života kod bolesnika sa AF^{57, 59-61}.

Prevenција tromboembolijskih komplikacija AF kod bolesnika sa povišenim hemoragijskim rizikom

Kod bolesnika sa AF i povišenim hemoragijskim rizikom (npr. stariji i/ili fragilni bolesnici, bolesnici sa anemijom, aktivnim tumorom, bolesnici kod kojih je indikovana istovremena primena OAK i antitrombotične terapije itd.) treba razmotriti primenu oralne antikoagulantne terapije, ukoliko nema apsolutnih kontraindikacija za OAK, jer je ukupna klinička korist od primene OAK kod većine ovih bolesnika pozitivna^{62, 63}.

U poslednjih nekoliko godina, mnoge studije bezbednosti su ispitivale različite kombinacije OAK, aspirina i P2Y₁₂ inhibitora (uglavnom clopidogrela) kod bolesnika sa AF i akutnim koronarnim sindromom sa ili bez PCI, i pokazale su da je kombinacija OAK i jednog antitrombotičnog leka (tj. P2Y₁₂ inhibitor) bezbednija u odnosu na kombinaciju OAK plus dva antitrombotična leka (aspirin i P2Y₁₂ inhibitor), kao i da je primena NOAC bezbednija u odnosu na VKA u bilo kojoj kombinovanoj antitrombotičnoj terapiji. Sa druge strane, izostavljanje aspirina iz terapije u prvim danima ili nedeljama posle PCI može da poveća rizik od rekurentnih ishemijskih događaja kao što su tromboza stenta ili re-infarakt miokarda^{64, 65}. Stoga odluku o dužini trajanja i tipu kombinacije antitrombotične terapije treba doneti na osnovu individualne procene ishemijskog, tromboembolijskog i hemoragijskog rizika, kao i preference samog bolesnika. Kod većine bolesnika sa AKS/PCI dovoljno je primenjivati aspirin, P2Y₁₂ inhibitor i NOAC u prvih nedelju dana od AKS/PCI ili do otpusta iz bolnice, a zatim nastaviti sa dvojnog terapijom (P2Y₁₂ i OAK). Trajanje trojne terapije može da se produži kod bolesnika sa visokim ishemijskim rizikom (najčešće je dovoljno mesec dana), dok se kod bolesnika sa niskim ishemijskim rizikom ili veoma povišenim rizikom od krvarenja aspirin može isključiti dan posle PCI. Kod bolesnika bez novih ishemijskih događaja tokom godinu dana od AKS/PCI, dalje lečenje se nastavlja OAK monoterapijom.

Centralna ilustracija

Centralna ilustracija ESC smernica za lečenje AF naglašava multidisciplinarni i sveobuhvatni pristup lečenju AF, kao i uključivanje bolesnika u donošenje odluke o dijagnostičkom i terapijskom planu, Slika 3.

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a complex disease associated with an increased risk of stroke, heart failure, repeated hospitalizations and reduced quality of life, as well as increased mortality. The treatment of AF is complex and requires the involvement of both, the doctor and the entire health system, as well as the patient himself. All international associations of cardiologists periodically publish guidelines for the diagnosis and treatment of AF that are in line with the latest scientific evidence. The latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) for the treatment and diagnosis of AF, published in 2020, have formulated a diagram of diagnosis and treatment of AF with the aim of facilitating timely diagnosis of AF and optimal treatment of patients with this arrhythmia. The diagram includes diagnostic confirmation that it is AF, structured characterization of patients with AF (4S-AF scheme) and ABC algorithm that includes anticoagulant therapy to prevent thromboembolic complications of AF, better control of symptoms (control of heart rate and / or ventricular rate) as well as detection and treatment of comorbidities and cardiovascular risk factors and correction of harmful life habits. To make it easier to remember the key components of the diagnosis and treatment of AF, the diagram is summarized in the abbreviation CC To ABC, according to English names. The aim of this paper is to present the key messages of the latest ESC guidelines for AF treatment and diagnosis.

Keywords: atrial fibrillation, ESC 2020 Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation, anticoagulant therapy

Literatura

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129(8): 837-47.
2. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017; 120(9): 1501-17.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020.
4. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, De Melis M, Mangoni DI, Sesti M, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm*. 2018; 15(3): 376-83.

5. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(12): 701–14.
6. Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *Am Heart J*. 2017; 189: 137–45.
7. Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J*. 2017; 190: 12–8.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893–962.
9. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidebuchel H, et al. The 4S-AF Scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A Novel Approach to In-Depth Characterization (Rather than Classification) of Atrial Fibrillation. *Thromb Haemost*. 2020.
10. Jaakkola J, Mustonen P, Kiviniemi T, Hartikainen JE, Palomaki A, Hartikainen P, et al. Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0168010.
11. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016; 388(10046): 806–17.
12. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005; 149(4): 657–63.
13. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015; 128(5): 509–18 e2.
14. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2014; 112(2): 276–86.
15. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(21): 2381–8.
16. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch Performance for the Detection and Quantification of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12(6): e006834.
17. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019; 394(10201): 861–7.
18. Jacobs MS, Kaasenbrood F, Postma MJ, van Hulst M, Tieleman RG. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace*. 2018; 20(1): 12–8.
19. Engdahl J, Andersson L, Mirkaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013; 127(8): 930–7.
20. Wang Z, Chen Z, Wang X, Zhang L, Li S, Tian Y, et al. The Disease Burden of Atrial Fibrillation in China from a National Cross-sectional Survey. *Am J Cardiol*. 2018; 122(5): 793–8.
21. Dobler CC, Harb N, Maguire CA, Armour CL, Coleman C, Murad MH. Treatment burden should be included in clinical practice guidelines. *BMJ*. 2018; 363: k4065.
22. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(5): 331–42.
23. Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians. *Ann Fam Med*. 2016; 14(5): 415–21.
24. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002; 288(22): 2880–3.
25. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006; 166(17): 1836–41.
26. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007; 297(2): 177–86.
27. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2016; 315(16): 1735–49.
28. Tran VT, Montori VM, Ravaud P. Is My Patient Overwhelmed?: Determining Thresholds for Acceptable Burden of Treatment Using Data From the ComPaRe e-Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(3): 504–12.
29. Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N, Marinkovic M, Kovacevic V, Simic J, et al. Self-reported treatment burden in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants, and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace*. 2020.
30. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace*. 2020.
31. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(11): 627–8.
32. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017; 117(7): 1230–9.
33. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018; 131(11): 1359–66 e6.
34. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH, m AFAITI. Regular Bleeding Risk Assessment Associated with Reduction in Bleeding Outcomes: The mAFA-II Randomized Trial. *Am J Med*. 2020; 133(10): 1195–202 e2.
35. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019; 119(10): 1695–703.
36. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(7): 1261–7.
37. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med*. 2019; 132(7): 856–61.
38. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137(2): 263–72.
39. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Using the CHA₂DS₂-VASC score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(16): 1658–65.
40. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017; 7(12): e017157.
41. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA₂DS₂-VASC for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 436–42.
42. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37(20): 1582–90.
43. ABC-Scores for Reduction of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation - The ABC-AF Study.
44. Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of Risk for Stroke During Follow-up of Patients With Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2019; 170(9): 663–4.
45. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incident Co-Morbidities in Patients with Atrial Fibrillation Initially with a CHA₂DS₂-VASC Score of 0 (Males) or 1 (Females): Implications for Reassessment of Stroke Risk in Initially 'Low-Risk' Patients. *Thromb Haemost*. 2019; 119(7): 1162–70.
46. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018; 118(12): 2171–87.

47. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018; 118(4): 768–77.
48. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010; 362(15): 1363–73.
49. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018; 378(5): 417–27.
50. Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, et al. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018; 53(1): 19–29.
51. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1305–16.
52. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014; 7(5): 841–52.
53. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(7): 661–7.
54. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19(7): 668–72.
55. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(14): 1295–301.
56. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015; 1(3): 139–52.
57. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(21): 2222–31.
58. De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijs B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace.* 2019; 21(4): 563–71.
59. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 310(19): 2050–60.
60. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020; 382(1): 20–8.
61. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, Sibillitz KL, Lindschou J, Gluud C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD011197.
62. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(5): 857–64.
63. Atterman A, Friberg L, Asplund K, Engdahl J. Net benefit of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and active cancer: a nationwide cohort study. *Europace.* 2020; 22(1): 58–65.
64. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019; 40(46): 3757–67.
65. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace.* 2020; 22(1): 33–46.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 18.03.2022.

Prihvaćeno: 28.03.2022.

Onlajn: 30.03.2022.