



УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ

пкк др Ивица Р. Ђурић

ТИПОВИ АТРИЈАЛНЕ ФИБРИЛАЦИЈЕ КАО ПРЕДИКТОРИ

ХОСПИТАЛНОГ МОРТАЛИТЕТА У ПЛУЋНОЈ

ТРОМБОЕМБОЛИЈИ – РАЗЛИКА МЕЂУ ПОЛОВИМА И

ГОДИНАМА СТАРОСТИ

Докторска дисертација

Београд, 2024. год.



UNIVERSITY OF DEFENCE  
MEDICAL FACULTY OF  
THE MILITARY MEDICAL ACADEMY

Lt.Col. MD Ivica R. Đurić

TYPES OF ATRIAL FIBRILLATION AS  
PREDICTORS OF HOSPITAL MORTALITY IN  
PULMONARY THROMBOEMBOLIC DISEASE  
- DIFFERENCE BETWEEN SEX AND AGE

Doctoral disertation

Belgrade, 2024.

Име и презиме: Ивица Ђурић
Наслов: Типови атријалне фибрилације као предиктори хоспиталног морталитета у плућној тромбоемболији – разлика међу половима и животној доби
Установа где је рад израђен: Војномедицинска академија у Београду
Ментор: пук проф др сци мед Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије у Београду, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста кардиолог
Комисија за оцену теме и тезе: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. вс доц др Немања Ђенић</li> <li>2. пк доц др Зоран Јовић</li> <li>3. проф др Јован Матијашевић</li> </ol>
Комисија за оцену готове докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. доц др сци мед Немања Ђенић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста кардиолог, председник комисије</li> <li>2. проф др Јован Матијашевић, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, специјалиста интерне медицине, члан комисије</li> <li>3. пук доц др Зоран Јовић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, специјалиста интерне медицине, субспецијалиста кардиолог, члан комисије</li> </ol>

*Захваљујем се својој породици на огромном стрпљењу и подршци коју су ми  
пружили током израде дисертације.*

*Посебна захвалност мом ментору пк проф др Слободану Обрадовићу на несебичној  
подршци не само у изради ове дисертације већ у целој мојој едукацији и  
усавршавању.*

*За моју Соњу, Лену и Нађу.*

## САДРЖАЈ

Сажетак	6
Summary	7
1. Увод	10
1.1 Епидемиологија	10
1.1.1. Епидемиологија плућне тромбоемболије	10
1.1.2. Епидемиологија атријалне фибрилације	15
1.1.3. Епидемиологија атријалне фибрилације у плућној тромбоемболији	16
1.2. Фактори ризика за плућну тромбоемболију и атријалну фибрилацију	16
1.2.1. Фактори ризика за венски тромбоемболизам	16
1.2.1. Фактори ризика за атријалну фибрилацију	16
1.3. Патофизиологија плућне тромбоемболије и атријалне фибрилације	23
1.3.1. Патофизиологија венског тромбоемболизма	23
1.3.2. Патофизиологија атријалне фибрилације	29
1.3.3. Патофизиологија плућне тромбоемболије у атријалној фибрилацији и атријалне фибрилације у плућној тромбоемболији	29
1.4. Биомаркери у плућној тромбоемболији и атријалној фибрилацији	29
1.5. Стратификација ризика у плућној тромбоемболији и атријалној фибрилацији	37
2. Хипотезе	41
3. Циљеви истраживања	42
4. Методологија	43
4.1. Врста студије	43
4.2. Студијска популација	45
4.3. Дијагноза плућне тромбоемболије	45
4.4. Дијагноза атријалне фибрилације	45
4.4.1. Пароксизмална атријална фибрилација	45
4.4.2. Перзистентна/перманентна атријална фибрилација	45
4.5. Снага студије	46
4.6. Статистичка обрада података	46
5. Резултати	46
5.1. Резултати утицаја типова атријалне фибрилације на хоспитални морталитет у плућној тромбоемболији у односу на пол	46
5.2. Резултати утицаја типова атријалне фибрилације на хоспитални морталитет у плућној тромбоемболији у односу на старосну доб	60
6. Дискусија	60
7. Закључци	70
8. Литература	71

## Сажетак

Увод. Плућна тромбоемболија (ПЕ) је глобално трећи по учесталости кардиоваскуларни узрок смрти у свету са годишњом стопом инциденце од 39-115 на 100.000 болесника. Инциденца ПЕ је скоро 8 пута виша у особа старијих од 75 година од оних у петој деценији живота. Атријална фибрилација (АФ) са друге стране представља најчешћу одрживу нерегуларну суправентрикуларну тахикардију чија инциденца и преваленца глобално расту и попримају размере глобалне пандемије. Повезаност плућне тромбоемболије и атријалне фибрилације је комплексна и није довољно разјашњена. Ова докторска дисертација је заснована на запажањима током лечења болесника са акутном ПЕ где је уочено да присуство АФ потенцијално утиче на хоспитални морталитет и да је утицај појединих типова атријалне фибрилације различит у односу на пол и старосну доб.

Методологија. Ради се о клиничкој ретроспективној студији пресека. У студији су анализирани болесници укључени у Регионални регистар за плућну тромбоемболију (РЕПЕР). Укупно је укључено 1600 болесника у анализу утицаја типова АФ у односу на пол и 1894 болесника у анализу утицаја типова АФ у односу на старосну доб. Болесници су подељени по полу, а у другој групи по старосном добу на оне са 75 година и млађе и групу старијих од 75 година. Потом су у оквиру ових група подељени на подгрупе у односу на срчани ритам и то на подгрупу у синусном ритму, подгрупу у пароксизму АФ и подгрупу болесника са перзистентном/перманентном АФ.

Резултати. У оквиру анализиране популације нису нађене значајне разлике у присутности различитих типова АФ код мушкараца и жена односно у предефинисаним старосним групама. Нађено је да пароксизмална атријална фибрилација код жена и код болесника старијих од 75 година има статистички значајан утицај на хоспитални морталитет (прилагођени HR 2,072, 95%CI 1,274-3,371, p=0,003). Додавање пароксизмалне атријалне фибрилације у ЕСЦ (European Society of Cardiology) моделу ризика од морталитета није довело до рекласификације болесника у другу групу ризика од укупног морталитета али је значајно допринело појачању дискриминаторне снаге предиктора у постојећем моделу код болесника женског пола (NRI not significant, IDI 0.022 (95%CI 0.004-0.063), p=0.013).

Закључак. Новонастали пароксизам АФ у току акутне епизоде ПЕ је независни предиктор укупног хоспиталног морталитета код болесника женског пола и болесника старијих од 75 година.

## Summary

**Background.** Introduction. Pulmonary thromboembolism (PE) is globally the third most frequent cardiovascular cause of death in the world with an annual incidence rate of 39-115 per 100,000 patients. The incidence of PE is almost 8 times higher in people over 75 years of age than in those in their fifth decade of life. Atrial fibrillation (AF), on the other hand, represents the most common sustained irregular supraventricular tachycardia, whose incidence and prevalence are increasing globally and reaching the proportions of a global pandemic. The relationship between pulmonary thromboembolism and atrial fibrillation is complex and not sufficiently clarified. This doctoral dissertation is based on observations during the treatment of patients with acute PE, where it was observed that the presence of AF potentially affects hospital mortality and that the impact of certain types of atrial fibrillation is different in relation to gender and age.

**Methodology.** It is a clinical retrospective cross-sectional study. In the study, patients included in the Regional Registry for Pulmonary Thromboembolism (REPER) were analyzed. A total of 1600 patients were included in the analysis of the influence of AF types in relation to gender and 1894 patients in the analysis of the influence of AF types in relation to age. The patients were divided by gender, and in the second group by age, those aged 75 years and younger in one group and the group older than 75 years. Then, within these groups, they were divided into subgroups in relation to heart rhythm, the subgroup in sinus rhythm, the subgroup in paroxysmal AF, and the subgroup of patients with persistent/permanent AF.

**Results.** Within the analyzed population, no significant differences were found in the presence of different types of AF in men and women and in predefined age groups. Paroxysmal atrial fibrillation in women and in patients older than 75 years was found to have a statistically significant effect on hospital mortality (adjusted HR 2.072, 95%CI 1.274-3.371,  $p=0.003$ ). The addition of paroxysmal atrial fibrillation to the ESC (European Society of Cardiology) mortality risk model did not lead to the reclassification of patients into another risk group of total mortality, but it significantly contributed to the strengthening of the discriminatory power of the predictor in the existing model in female patients (NRI not significant, IDI 0.022). (95%CI 0.004-0.063),  $p=0.013$ ).

**Conclusion.** New-onset paroxysm of AF during an acute episode of PE is an independent predictor of overall hospital mortality in female patients and patients older than 75 years.

## Скраћенице

ПЕ – плућна тромбоемболија

АФ – атријална фибрилација

ВТЕ – венски тромбоемболизам

ДВТ – дубока венска тромбоза

*PIOPED - Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*

БМИ – индекс телесне тежине (*Body mass index*)

*FHS- Framingham Heart Study*

*LEGACY - Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort*

*CARDIO-FIT - Cardiorespiratory Fitness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation*

МЕТ – метаболічки еквивалент

*HIIT - high-intensity interval training*

ОСА – *obstructive sleep apnea*

*CPAP - continuous positive airway pressure*

*ORBIT-AF - Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF*

ХТА – артеријска хипертензија

ДМ тип 2 – *Diabetes Mellitus tip 2*

ХЛП – хиперлипидемија

*HUNT Study - The Trøndelag Health Study*

ПЕСИ - *Pulmonary Embolism Severity Index*

сПЕСИ – *Symplified Pulmonary Embolism Severity Index*

*RE-LY - The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*

*ARISTOTEL - Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial*



*BNP - brain natriuretic peptide*

*NT-proBNP – N terminal-pro brain natriuretic peptide*

*CRP - C reactive protein*

*h-FABP - heart-type fatty acid binding protein*

РЕПЕР – Регионални регистар за плућну тромбоемболију

ЕСЦ - European Society of Cardiology

ВМА – Војномедицинска академија

пАФ – пароксизмална атријална фибрилација

*NRI – net reclassification index*

*IDI – integrated discrimination index*

## 1. УВОД

### 1.1 Епидемиологија

#### 1.1.1. Епидемиологија плућне тромбоемболије

Венски тромбоемболизам (ВТЕ) који обухвата дубоку венску тромбозу (ДВТ) и/или плућну тромбоемболију (ПЕ) сматра се трећим најчешћим кардиоваскуларним обољењем после инфаркта миокарда и можданог удара.(1,2) Инциденца ВТЕ варира у односу на регион/државу и креће се од 1-2 на 1000 особа-година у „западним“ регионима до 1 на 1000 особа-година у „источним“ регионима. Као илустрацију инциденце у европским земљама можемо искористити Норвешку где је процењено да је инциденца ВТЕ 1,43 на 1000 особа-година , инциденца ДВТ 0,93 на 1000 особа-година а инциденца ПЕ 0,5 особа-година.(2)

Држава	Инциденца ВТЕ	Инциденца ДВТ	Инциденца ПЕ
Норвешка	1.43	0.93	0.50
Италија	-	-	0.41–0.55
Француска	1.84	1.198	0.64
Шпанија	1.54	-	0.33
Немачка	1.4–3.2	1.1–2.9	0.8–1.6
Велика Британија	0.75–1.31	0.40	0.34
Данска	1.15	0.65	0.51
Сад	1.17	0.48	0.69
Канада	1.22–1.38	0.78	0.45
Аустралија	0.83	0.52	0.31
Тајван	0.16	-	-
Хонг Конг	0.08	0.17	0.04
Кореја	0.14	0.05	0.07
Аргентина	1.65	1.30	0.69

ВТЕ: венски тромбоемболизам, ДВТ: дубока венска тромбоза, ПЕ: плућна тромбоемболија

Табела 1. Инциденца на 1000 особа-година, венског тромбоемболизма (ВТЕ), дубоке венске тромбозе (ДВТ) и плућне тромбоемболије (ПЕ) у државама из различитих региона(2)

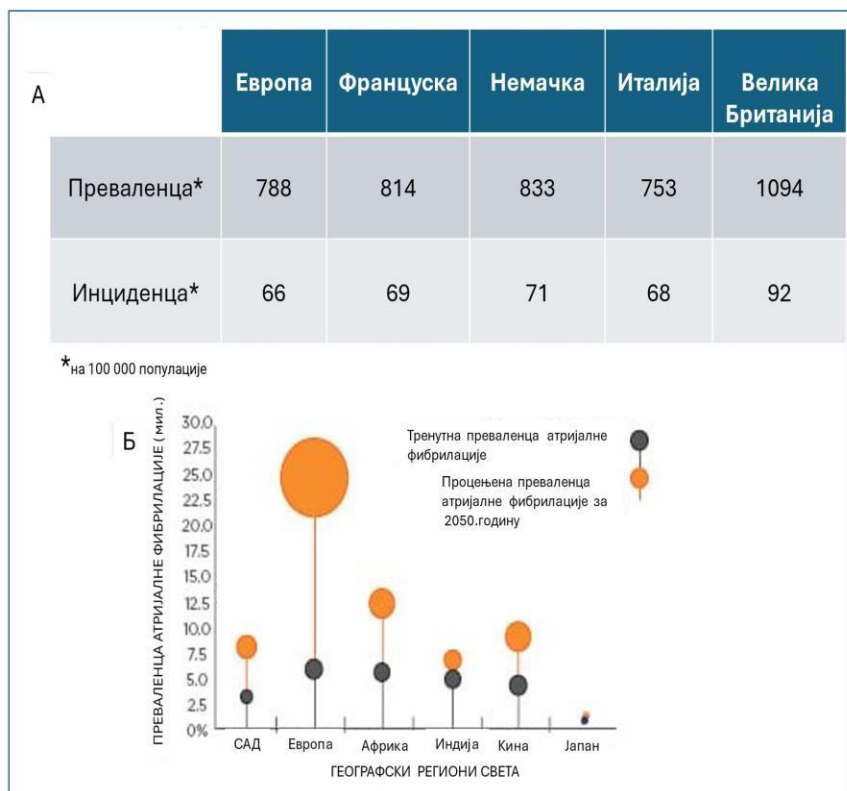
Осим по регионима инциденца ВТЕ се разликује у зависности од пола и старосне доби. У погледу старости особе у животној доби од 30 до 39 година имају два пута већи ризик да доживе ВТЕ у односу на млађе особе али ако упоредимо са групом болесника у животном добу старијем од 75 година добијамо да је ризик од обољевања већи за 18 до 28 пута.(1) Ако овај ризик преведемо на инциденцу добијамо да је она у популацији 40-49 година 1,4 на 1000 људи док је за старије од 80 година инциденца чак 11,3 на 1000 људи.(1) Инциденца обољевања се практично дуплира за сваку декаду након 40 година живота.(3) Уколико посматрамо укупну инциденцу не постоји разлика у обољевању у погледу полова али ако инциденцу посматрамо кроз године живота онда можемо уочити разлику у појединим раздобљима живота. Код болесника у животној доби од 20 до 40 година жене имају скоро два пута већу инциденцу обољевања од мушкараца, инциденца код жена 16 на 100000 особа-година док је код мушкараца 7 на 100.000 особа-година. Са друге стране ако погледамо животну доб од 60 до 80 година мушкарци имају инциденцу обољевања за 20 до 25% већу у односу на жене.(4) Тачну инциденцу можемо само приближно одредити јер заправо велики број болесника остаје недијагностикован због нетипичне или непознате клиничке слике или зато што болесник има асимптоматску болест. Инциденца у многоме зависи и од развијености дијагностике и појединим земљама или регионима једне земље, тако да у оним земљама где је ниво едукације већи и доступност дијагностике већа тамо ће и инциденца тромбоемболије плућа бити веће. Још један битан фактор који утиче на инциденцу је и степен превенције дубоке венске тромбозе који се опет разликује од земље до земље или од региона до региона. Током последње декаде бележи се линеарни пад у морталитету са 12,8 на 6,5 на 100.000 људи вероватно као последица напретка у дијагностици и лечењу.(5) Са аспекта морталитета код болесника са ПЕ ризик од умирања је највиши у првих месец дана и у каснијем току се приближава стопи морталитета у општој популацији. Једногодишњи морталитет од свих узрока код болесника са ПЕ на основу ПИОПЕД студије износи 24% али као битније показатеље издвајамо 30-то дневни морталитет и хоспитални морталитет ( у појединим публикацијама седмодневни).(6) Укупни тридесетодневни морталитет од ПЕ износи око 9,7% али морталитет битно варира тако да код болесника у ниском ризику износи 2,3% док је код болесника са високим ризиком просечно 41,4%.(7)

На 30-то дневни морталитет такође значајно утичу и коморбидитети па би осим атријалне фибрилације о којој ћемо посебно писати издвојили морталитет код болесника са ПЕ и малигном болешћу који износи 19,1% у односу на болеснике без

малигне болести код којих износи 3,1%. хоспитални морталитет износи око 7,4% процењен као смртност од свих узрочника. Петогодишње преживљавање код болесника са ДВТ се процењује на 73% док је код ПЕ процењено на 47%.(8)

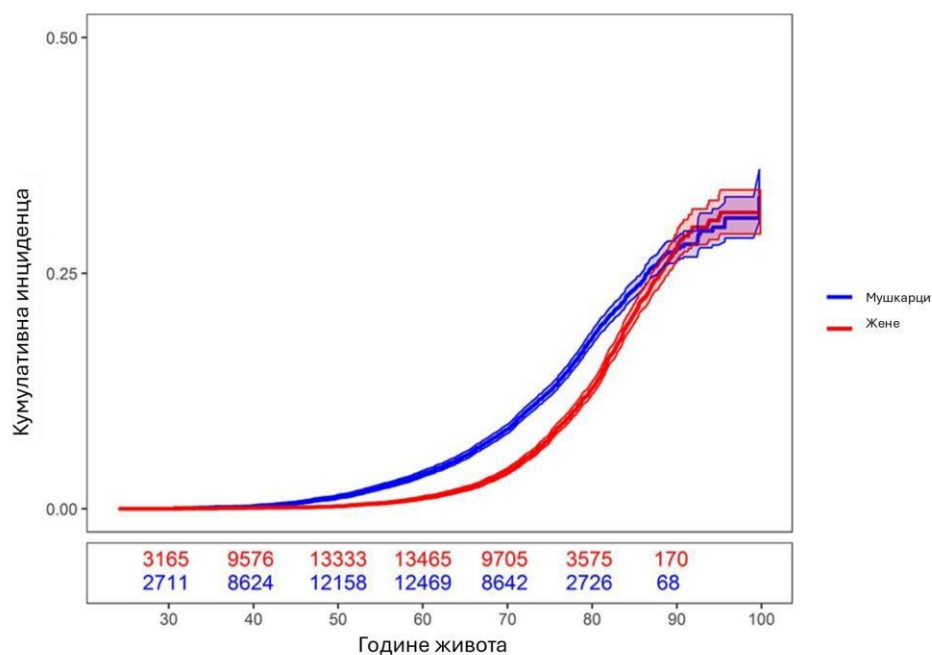
### 1.1.2. Епидемиологија атријалне фибрилације

Атријална фибрилација преставља најчешћу одрживу аритмију по досадашњим сазнањима. Инциденца атријалне фибрилације је добно зависна и код болесника у животној доби од 40 до 49 година она износи 0,9 на 1000 особа-година док код болесника старијих од 70 година она износи 17,7 на 1000 особа-година.(9) Према скорашњим подацима атријална фибрилација се јавља код једног од 4 особа млађих од 40 година а код 8 од 10 особа старијих од 65 година.(10) Према подацима из 2019 године у Европи од атријалне фибрилације болује више од 11 милиона болесника, највеће европске земље попут Немачке, Француске и Велике Британије имају по више од милион болесника од АФ. Број ново дијагностикованих болесника од АФ у Европи на годишњем нивоу премашује 885 000. По својој учесталости у општој популацији атријална фибрилација се приближила болестима попут можданог удара и малигнитета. Европска популација рапидно расте у последњој декади и у наредних 11 година предвиђа се пораст новооболелих за 70%.(11) Према предвиђањима у 2050. години Европа ће имати највећи пораст у односу на друге регионе света што може да доведе до нових 280 000 до 360000 можданих удара, да повећа број хоспитализација због АФ за 3,5 до 4 милиона и број амбулантних прегледа за 100 до 220 милиона прегледа.(11) Слика 1. Поражавајућа је чињеница да се код 1 од 4 болесника дијагноза АФ поставља након прележаног можданог удара.(12)



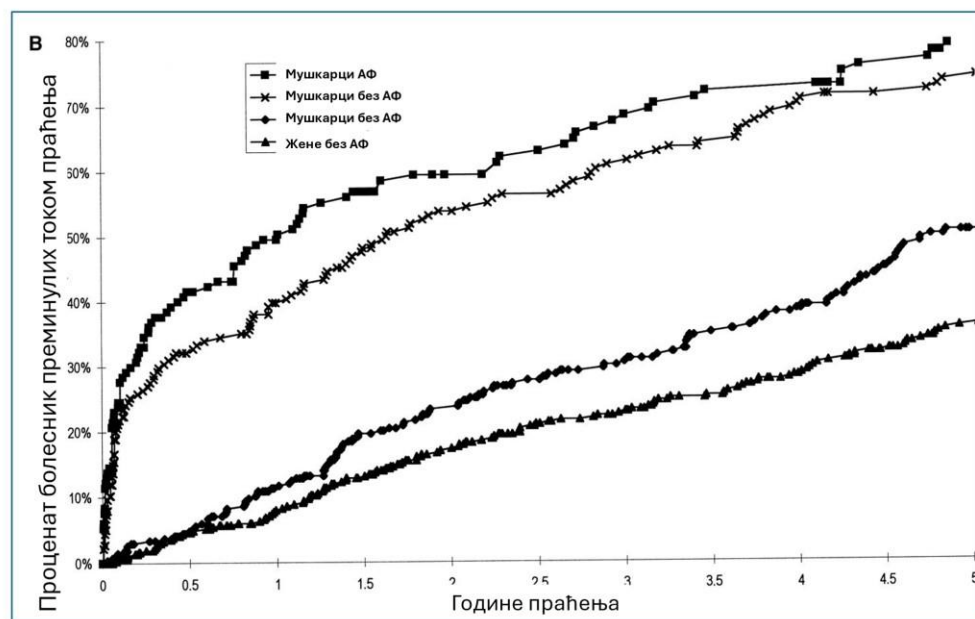
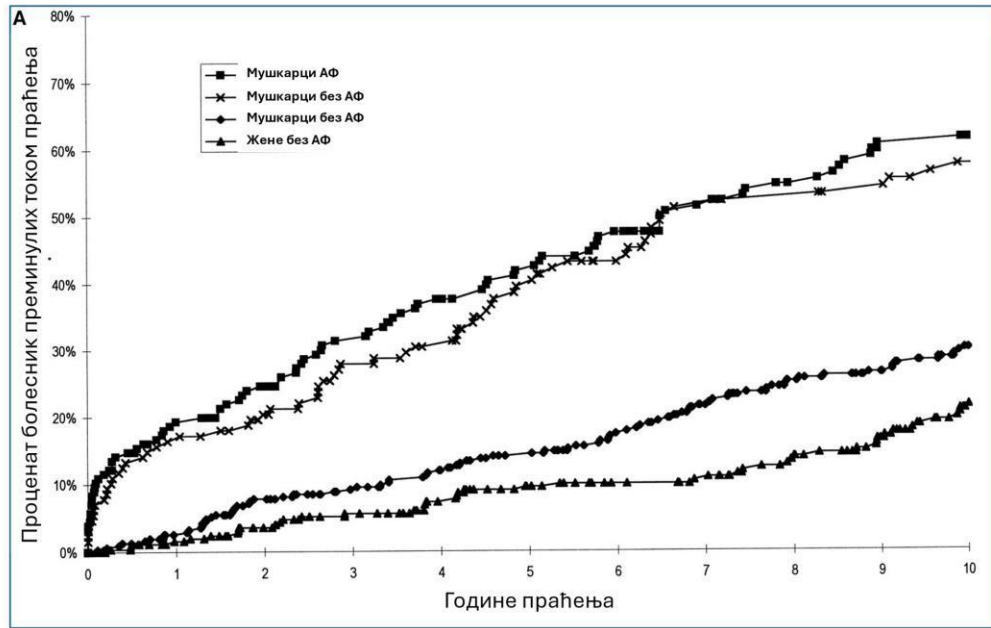
Слика 1. Преваленца и инциденца АФ у Европи и највећим европским земљама (А) предвиђања преваленце у појединим регионима света за 2050. годину (Б)(11)

Атријална фибрилација је чешћа код мушкараца у односу на жене и сматра се да у популацији старијој од 40 година мушкарци имају 13% већи ризик да развију АФ од жена. Пораст инциденце АФ кроз године је сличан код мушкараца и жена с тим што код жена касни једну деценију да би се у деведесетим годинама живота инциденца изједначила код мушкараца и жена. Слика 2.



Слика 2. Пораст инциденце атријалне фибрилације кроз године старости код мушкараца и жена (11)

Атријална фибрилација представља значајан фактор за рани морталитет. У оба пола АФ је повезана са 3,5 пута већим морталитетом и не постоје значајне разлике међу половима. На слици 3. ( Слика 3.) приказан је морталитет кроз време где уочавамо да болесници мушког и женског пола у животном добу од 55. до 74. година (А) као и болесници оба пола у животном добу од 55-74. година (Б) уколико имају АФ имају већу смртност али да не постоји значајна разлика у морталитету по половима.(13)



Слика 3. *Kaplan - Meier* криве морталитета код болесника са атријалном фибрилацијом (АФ) у животном добу 55-74. година (А) и животном добу 75-94. година (Б) по половима(13)

### 1.1.3. Епидемиологија атријалне фибрилације у плућној тромбоемболији

Подаци о епидемиологији атријалне фибрилације у плућној тромбоемболији су доста оскудни. У складу са скорашњим студијама преваленца атријалне фибрилације у плућном тромбоемболизму износи 15 до 21 % у зависности од доступних података, што је много чешће од преваленце АФ у општој популацији.(14) Епизоде атријалне фибрилације представљају значајан ризик за појаву дубоке венске тромбозе у првих 6 месеци након првог прележаног пароксизма АФ (*hazard ratio* [HR], 1.71 [95% CI, 1.32–2.22]).(15) Са друге стране епизода ПЕ носи ризик за појаву АФ у будућности (HR, 1.63; 95% CI, 1.22–2.17) а нарочито у првих 6 месеци.(16) Подаци о утицају АФ на морталитет ПЕ такође нису широко доступни и подаци се и у доступним студијама значајно разликују. У доступним подацима тридесетодневни морталитет варира од 6,5 до 30,1 % за пароксизмалну атријалну фибрилацију и од 19,4 до 25% за перманентну атријалну фибрилацију.(17)

## 1.2. Фактори ризика за венски тромбоемболизам и атријалну фибрилацију

### 1.2.1. Фактори ризика за венски тромбоемболизам

Венски тромбоемболизам је комплексна болест коју могу да провоцирају наследни и стечени фактори ризика. Идентификовани фактори ризика за венски тромбоемболизам су многобројни: године старости, етичка припадност, трудноћа, орални контрацептиви(естрогенски пре свега), хормонска терапија у менопаузи, висина, гојазност, имобилизација и дуготрајно седење/лежање, веће хируршке интервенције, пушење, малигнитети, инфламаторна болест црева, буревна инсуфицијенција, хипотиреоидизам, фактор *V Leiden*, протромбинска варијанта G20210A, протеин Ц и С. Овако набројане факторе ризика је јако тешко систематизовати а за 20-30% ВТЕ и не можемо наћи ниједан познати фактор ризика па их често називамо идиопатским а овакве епизоде ВТЕ непровоцираним. У складу са препорукама Европског удружења кардиолога фактори ризика се деле на транзиторне и перманентне и приказани су кроз табелу подељено у три групе на основу *odds ratio* (однос вероватноће догађаја) Табела 2. Постоје и фактори ризика који показују већу повезаност са појединим презентацијама ВТЕ, тако да се сматра да је фактор *V Leiden*, индекс телесне тежине и трудноћа снажнији фактор ризика за ДВТ него за ПЕ а са друге стране анемија српастих ћелија, хронична опструктивна болест плућа и пнеумонија су снажнији фактори ризика за ПЕ него за ДВТ.(18)



СНАЖНИ ФАКТОРИ РИЗИКА (OR>10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Прелом кука или ноге</li> <li>- Замена кука или колена</li> <li>- Велики општи хируршки захват</li> <li>- Велика траума</li> <li>- Повреда кичмене мождине</li> </ul>
УМЕРЕНИ ФАКТОРИ РИЗИКА (OR=2-9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Артроскопска операција колена</li> <li>- Централни венски катетер</li> <li>- Конгестивна срчана слабост</li> <li>- Хормонска или контрацептивна терапија</li> <li>- Малигнитет</li> <li>- Инфламаторна болест црева</li> <li>- Паралитички мождани удар</li> <li>- Постпартални период</li> <li>- Предходна ВТЕ</li> <li>- Тромбофилија</li> </ul>
СЛАБИ ФАКТОРИ РИЗИКА (OR=1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Лежање у кревету дуже од 3 дана</li> <li>- Дуга путовања ( дуго седење)</li> <li>- Старење</li> <li>- Ларингоскопска хирургија</li> <li>- Гојазност</li> <li>- Дијабетес мелитус</li> <li>- Трудноћа</li> <li>- Варикозне вене</li> </ul>

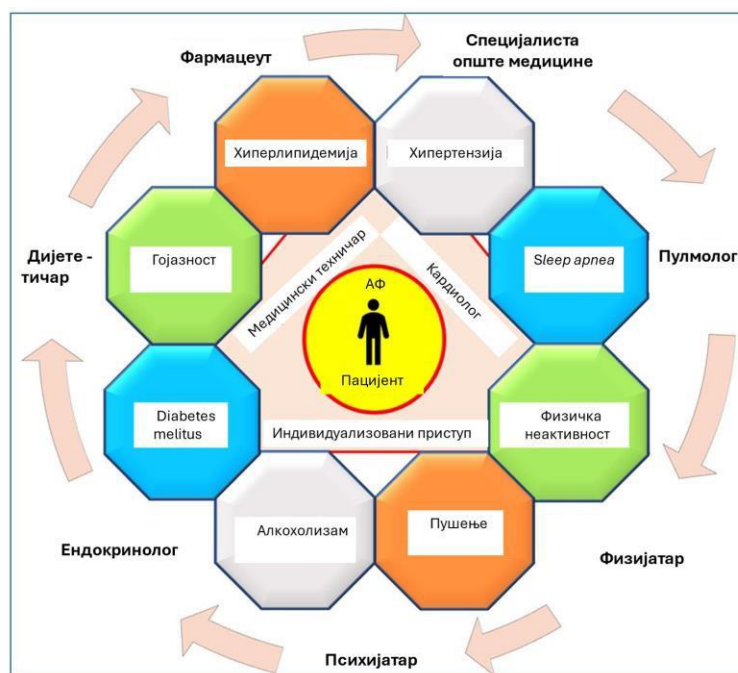
Табела 2. Најчешћи фактори ризика за ПЕ

Једну групу фактора ризика можемо назвати специфичним за пол као што су орални контрацептиви, хормонска терапија постменопаузе, трудноћа и постпартални период. Са аспекта ове дисертације занимљиво је детаљније погледати факторе ризика за пол и то у популацији болесника где су малигнитети као фактор ризика искључени. Када је у питању женски пол у мултиваријабилном моделу прилагођеном за животну доб као значајни фактори ризика за ДВТ издвојили су се телесна тежина, БМИ, обим струка, обим кука, провенат масног ткива, мишићна тежина, али се као фактори за ПЕ али не и за ДВТ прикључују систолни артеријски притисак, пушење и дијабетес мелитус. У групи мушкараца се такође добијају занимљиви подаци јер се као фактори ризика за ДВТ издвајају од антропометричких варијабли само обим струка и обим кукова док се

као фактор ризика за ПЕ код мушкараца придружују године старост, висина и брачно стање док на значајности губе фактори попут пушења, дијабетеса мелитуса, телесне тежине, конзумација алкохола и други антропометрички подаци.(19)

### 1.2.2. Фактори ризика за атријалну фибрилацију

Један од начина смањења инциденце атријалне фибрилације која је у експоненцијалном расту свуда у свету је смањење фактора ризика за АФ. На Слици 4. су илустративно приказани неки од најзначајнијих фактора ризика за АФ.



Слика 4. Илустративни модел интегрисаног приступа у модификацији начина живота/фактора ризика у лечењу болесника са атријалном фибрилацијом(20)

Собзиром на њихову значајност у појави и еволуцији АФ о сваком од њих ћемо понаособ изложити најбитнија сазнања.

Гојазност је битан фактор ризика у многим кардиоваскуларним болестима па и у атријалној фибрилацији. Закључци изведени из студија су многобројни али издвајамо најбитније:

- *Framingham Heart Study*: гојазност подиже ризик за 1,5 пута од АФ; пораст БМИ код болесника код којих је већи од  $>25 \text{ kg/m}^2$  за једну јединицу подиже ризик за 4% од АФ.(21)
- Мета-анализа: инциденца АФ је већа за 29% за свако повећање БМИ за 5 јединица.(22)
- Ризик од АФ је повезан са епикардним и абдоминалним наслагама масног ткива.(22)
- Гојазност и већи БМИ су повезани са већим оптерећењем од АФ укључујући и прогресију са пароксизмалне у перманентну АФ.(23)
- Флукуације у телесној тежини могу повећати ризик од АФ и перзистентност АФ. (24)
- При порасту БМИ за 5 јединица вероватноћа постоперативне АФ расте за 10% а након аблације за 13%. (24)

У студији *LEGACY (Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort)* гојазни болесници су праћени 4 године и нађено је да су болесници који су смањили тежину за 10% и одржавали је на том нивоу имали 6 пута дуже време без аритмије у односу на оне који су тежину смањили за 3%. Флукуације у телесној тежини у распону од 5% су независно биле предиктор рекурентне АФ. У оквиру *LEGACY* студије учињена је субанализа на основу које се дошло до закључка да болесници који су имали минимално снижење телесне тежине имали најбржу прогресију из пароксизмалне у перзистентну АФ а да су болесници са губитком телесне тежине већом од 10% у групи перзистентне АФ чак 88% прешло у групу пароксизмалне или уопште више нису имали епизоде АФ.(20)

Физичка активност односно неактивност је један од фактора ризика за који се сматрало да доприноси индиректно на појаву АФ преко других фактора ризика али новије студије доказују да је то заправо један независан фактор ризика за АФ.(25) У погледу физичке активности као фактора ризика за кардиоваскуларне болести па и за атријалну фибрилацију постоји више недоумица пре свега због тога што нивои физичке активности имају различит утицај. Физичка неактивност се сматра за значајан фактор ризика за појаву АФ, бржу прогресију пароксизмалне ка перзистентној и перманентној АФ као и за вишу фреквенцу комора у перманентној АФ. Према резултатима *CARDIO-FIT (Cardiorespiratory Fitness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation)* студије која је процењивала

утицај умерене физичке активности на оптерећење АФ код гојазних болесника са неперманантном АФ дошло се до закључка да повећање физичке утренираности за 1 MET ( метаболички еквивалент) доводи до смањења оптерећења од АФ за 9% и то код болесника који нису губили у телесној тежини односно код болесника који су имали губитак телесне тежине и повећење утренираности за 2 MET доводило за 2 пута мање оптерећење атријалном фибрилацијом.(26) Под физичком активношћу сматрало се 150 минута/недељно умереног физичког вежбања или 75 минута/недељно интензивног физичког вежбања. Са друге стране лествице су професионални спортисти и рекреативци који практикују интензивну физичку активност и код њих је парадоксално ризик од АФ већи него у општој популацији. Као илустрацију наводимо занимљиву студију *Baldesberger et all* која је поредила професионалне бициклисте и контролну групу (рекреативни голфери) и нађена је за 10% већа инциденца АФ код бициклиста који су изложени великим напорима.(27) Значајна контроверза постоји код особа које практикују такозвани *high-intensity interval training (HIIT)* за који је доказано да доприноси бољем психофизичком здрављу и поправља кардиореспираторне параметре попут ејекционе фракције леве коморе, дијастолне дисфункције и ендотелоно/васкуларне функције а због краћег времена трајања, веће потрошње енергије и бољег индекса време/ефикасност има бољу адхеренцу пре свега код младих али постоје докази да може да повећа инциденцу АФ.(28) У контексту физичке активности као фактора ризика можемо да донесемо закључке да треба охрабривати болеснике да се баве умереном физичком активношћу што може довести до смањења инциденце АФ а помаже у третману болесника са већ дијагностикованом АФ. Особе које се професионално баве спортома или су рекреативци који практикују велика физичка оптерећења или *HIIT* треба упознати са могућим последицама у кардиоваскуларном статусу.

Поремећаји дисања у току сна међу којима је најчешћа обструктивна *sleep apnea* (ОСА) имају све већу преваленцу која достиже већ милијарду оболелих.(29) Повезаност ОСА и АФ је успостављена до сада преко заједничких фактора ризика попут година старости, мушког пола, гојазности, хипертензије и срчане слабости, међутим новије студије показују да постоји могућност независног утицаја ОСА на АФ. Новија мета анализа показује да постоји два пута већи ризик за АФ уколико особе имају ОСА.(30) Преваленца болесника са АФ који имају ОСА се креће од 21-87%.(31) Студије показују да што је степен ОСА већи то је ризик за АФ већи, а код

болесника са већ дијагностикованом АФ, ОСА значајног степена упућује на то да ће мање одговорити на антиаритмијску терапију и у смислу контроле ритма и у смислу контроле фреквенце, а такође имају већу стопу рекурентности након аблације АФ. Из тренутних сазнања можемо закључити да код болесника адекватно лечених од ОСА имамо побољшање у лечењу АФ, тако да рецимо болесници који користе *CPAP (continuous positive airway pressure)* након кардиоверзије АФ имају мању рекуренцију од оних који не користе терапију за ОСА.(32) Из података студије *ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF)* сазнајемо да болесници са ОСА који користе *CPAP* имају мању и спорију прогресију из пароксизмалне у перзистентну и перманентну форму.(33) Битан закључак је да требамо да учинимо адекватан скрининг на ОСА код болесника са АФ.

Дијабетес мелитус (ДМ) и атријална фибрилација показују јаку повезаност. И у највећим кардиоваскуларним студијама попут *FHS (The Framingham Heart Study)* показано је да постоји значајна веза ДМ и АФ након прилагођавања за ко-факторе ризика, *odds ratio* у овој студији износи 1,4 за мушкарце и 1,6 за жене.(34) Већи ризик од АФ је примећен код дуже еволуције ДМ и код болесника са лошијом контролом гликемије што подржава теорију да континуирано хипергликемијско оштећење прави аритмогену подлогу а гликозилирани продукти појачавају фиброзу.(35) Агресивнија контрола гликемије може да нам пружи мањи ризик од настанка АФ, мању стопу рекурентности и да успори прогресију АФ ка перзистентним и перманентним формама АФ.

Хипертензија (ХТА) је значајан фактор ризика доказан у многим и великим студијама до сада. Због високе преваленце ХТА овај фактор ризика доприноси највише развоју АФ. Већи допринос појави АФ има нерегулисана артеријска тензија и постоји такозвани линеарни однос ХТА и АФ „што ниже то боље“.(36) У примарној превенцији АФ као циљна вредност користи се вредност систолног крвног притиска <130 mmHg, чиме се ризик од АФ може редуковати за 40% док даља редукција притиска испод 125 mmHg нема додатне користи на појаву АФ.(37) Новије студије потенцирају и улогу прехипертензије и њен утицај на АФ али за сада докази нису широко прихваћени.(38) У погледу лекова који се користе за лечење ХТА још увек постоје недоумице о њиховом утицају на АФ. Антагонисти минералкортикоидних рецептора се повезују са смањеним ризиком од АФ према доказима из мета анализа.(39) При употреби инхибитора ангиотензин

конвертујућих ензима и ангиотензин рецептор блокатора као антихипертензивне терапије још увек нису добијени конзистентни подаци о њиховом утицају на преваленцу и прогресију АФ.(40)

Хиперлипидемија (ХЛП) се такође као фактор ризика може повезати са атријалном фибрилацијом мада подаци из студија не показују конзистентност. Статини као најкоришћенији лекови у ХЛП имају антиоксидансно и антиинфламаторно дејство и као такви потенцијално могу утицати и на АФ али за сада студијама није децидно доказано. У појединим студијама постоје докази да употреба статина смањује рекурентност АФ након кардиоверзије.(41) У недостатку доказа о улози ХЛП у АФ водичи препоручују контролу липидног статуса у складу са генералним препорукама за кардиоваскуларна обољења.

Пушење се повезује са повећаним ризиком од појаве АФ.(42) Мета анализом је нађено дозно зависна повезаност пушења и ризика од АФ која је више изражена код актуелних пушача у односу на бивше.(43) Постоје докази да пушење негативно утиче на исход аблације АФ.(44) Свакако саветовање престанка пушења треба да буде део превентиве и лечења АФ.

Употреба алкохола може бити тригер или одржавајући фактор за АФ преко механизма атријалног ремоделовања и аутономних ефеката. (45,46) Овај ефекат може бити више изражен код жена.(47) Норвешка *HUNT Study* показала је асоцијацију са уносом алкохола и ризика од АФ, према њеним резултатима унос мање од 7 пића недељно не утиче значајно на АФ али унос преко 14 пића недељно носи значајан ризик од АФ. Ризик није доказан за мање од једног пића код жена и мање од 2 пића код мушкараца.(48) У скорашњим резултатима абстиненција код болесника који су уносили више од 10 пића се повезује бољом контролом ритма у односу на болеснике који су наставили да конзумирају алкохол.(49) У примарној превенцији и у току лечења болесника који умерено и прекомерно конзумирају алкохол треба саветовати престанак узимања алкохола.

Хипертиреозидизам је доказан реверзибилни фактор за развој атријалне фибрилације. Око 15% болесника са АФ има поремећај рада штитне жлезде.(50) Атријална фибрилација је чешћа код мушкараца са хиперфункцијом штитне жлезде и код болесника са тиреотоксикозом. Могући механизам настанка АФ у хипертиреози је могућност да хормони штитне жлезде мењају јонске струје

кардиомиоцита и смањују време трајања акционог потенцијала. На анималном моделима је доказан утицај хормона штитне жлезде на кардиомиоците у језичцима миокарда плућних вена у смислу појачања спонтане активности.

### 1.3. Патофизиологија атријалне фибрилације у плућној тромбоемболији

#### 1.3.1 Патофизиологија плућне тромбоемболије

Плућна тромбоемболија је једна од најчешћих кардиоваскуларних обољења а атријална фибрилација најчешћа одржива аритмија тако да је очекивано да их дијагностикујемо код једног болесника у исто време. Да ли ове болести коегзистирају или међусобно утичу једна на другу је још увек отворено питање.

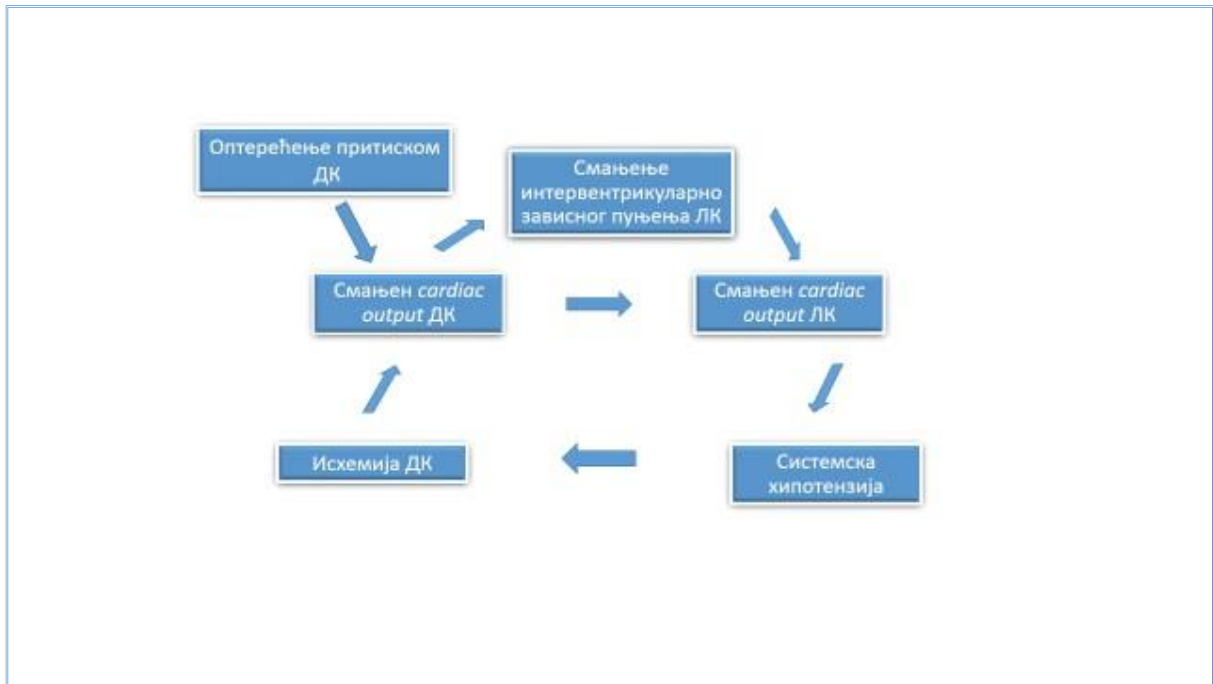
Патофизиолошки гледано тромбоза представља формирање тромба унутар крвног суда. Услови неопходни за настанак тромба најбоље су описани преко Вирховљеве (*Virchow*) тријаде која обухвата: ендотелно оштећење, хиперкоагуабилно стање и алтерацију у кретању крви у крвним судовима. Здрав ендотел крвног суда омогућава антикоагулантну и антиагрегациону површину највише захваљујући присуству површинских гликозаминогликана и могућношћу да ослободи различите антикоагулантне молекуле.(51) Многобројни фактори могу довести до оштећења површинских гликопротеина и/или промена у синтези/ослобађању антикоагулантних молекула што може довести до покретања тромбозе. Оштећења ендотела крвног суда може довести до промена и у динамици тока крви. Турбулентни ток крви у оквиру крвног суда повећава брзину протока крви кроз захваћени суд и на тај начин повећава фрикцију унутар крвног суда. У случају поремећаја у ламинарном току крви кроз крвни суд ствара се могућност да се крвне ћелије попут моноцита и тромбоцита приближе ендотелном зиду и да дође до адхезије и активације као почетка тромбозе. Процес атеросклерозе односно формирање плака у крвном суду један је од најчешћих узрока промене у динамици кретања крви кроз крвне судове а руптура плака један од најчешћих узрока почетка тромбозе. Хиперкоагуабилно стање је трећа компонента Вирховљеве тријаде која је неопходна за почетак тромбозе и представља појачани тенденцију крви ка стварању тромба. Коагулација представља нормалан и здрав одговор организма на крварење, са друге стране хиперкоагуабилност је патолошко стање пренеглашене коагулације или коагулације без присуства крварења. Хиперкоагуабилност може бити урођена и стечена. Најчешћа урођена стања која доводе до хиперкоагуабилности су генетске мутације попут мутације на фактору

*Laiden V* и мутација протромбина G2021А који спадају у такозване слабије факторе ризика за тромбозу али и ретка генетска стања узрокована дефицијенцијама Протеина Ц, протеина С и антитромбина који представљају високо ризичне факторе за тромбозу. Стечена хиперкоагуабилна стања су повезана са хируршким интервенцијама, трудноћом, хормонском терапијом, контрацепцијом, малигнитетима, инфламацијама, инфекцијама и хепарином индукованим тромбоцитопенијама.(52) Формирање венских тромбова одговорних за плућну тромбоемболију је најчешће у дубоким венама доњих екстремитета. Најчешће су то вене потколеница, потом феморопоплитеалне вене а много ређе илијачне.(53) Тромбоза у овим венама најчешће креће на листићима венских валвула и бифуркацијама а онда прогредира услед повећања хиперкоагуабилности због хипоксије и хемоконцентрације. Много ређе тромбни емболуси само у око 6% случајева потичу из вена горњих екстремитета и обично су повезани са присуством централних венских катетера, интракардијалних уређаја као што су водичи срчаног ритма и дефибрилатори као и активношћу малигне болести.(54) Пелвичне вене такође могу бити место порекла емболуса и обично су повезане са трудноћом, инфекцијом карличних органа и хируршким интервенцијама у тој регији. Када се емболус одвоји од свог места порекла он путује системском циркулацијом до десне преткоморе и коморе и потом улази у плућну циркулацију где се смешта у гране плућне артерије. Клинички одговор на једно овакво дешавање може да варира од асимтоматске плућне тромбоемболије до хемодинамског колапса и смрти. Присуство тромба у артеријској плућној циркулацији доводи до абнормалности у размени гасова и хипоксемије као и до хемодинамских промена које су доминантно одговорне за морталитете и морбидитет у ПЕ. Хипоксемија је најуобиченија физиолошка последица ПЕ при чему нормалан парцијални притисак кисеоника у гасним анализама артеријске крви не искључује ПЕ.(54) Најчешћи механизми који доводе до хипоксемије су неуједначеност вентилације-перфузије и венско артеријски шантови. Током епизоде ПЕ долази до редистрибуције протока из делова захваћених обструкцијом у незахваћене делове што доводи до стварања регија са ниским односом вентилација-перфузија у односу на друге регије код којих је обрнут однос вентилација-перфузија што доводи до хипоксемије. У масивној ПЕ смањује се *cardiac output* што последично доводи до смањења сатурације кисеоником у венској крви. Ниска сатурација венске крви је удружена са мисмечом у односу на вентилација-перфузија што погоршава хипоксемију јер абнормално десатурисана крв нема довољно времена да се сатурише док пролази кроз делове са ниском перфузијом. Васкуларна опструкција повећава



такозвани „ мртви простор“ у ком нема довољно могућности за сатурисање кисеоником. Уколико размишљамо патофизиолошки кроз повећање „мртвог простора“ очекивали би поремећај у елиминацији угљен диоксида и хиперкапнију што се заправо ретко дешава услед активације медуларних рецептора који региструју повећање концентрације угљен диоксида и повећавају минутни волумен вентилације услед чега се одржава нормалан елиминација  $CO_2$ . Због оваквог механизма многи болесници имају респираторну алкалозу. Други механизам хипоксемије је стварање венско артеријских шантова који могу настати услед интрапулмоналних или интракардијалних промена. Шантовима доприносе делови плућа који задржавају проток крви али без адекватне вентилације попут делова захваћених ателектазом услед недостатка сурфактанта као и делови захваћени евентуалним хеморагијама и инфарктима плућа. Повећање притиска у десној преткомори може довести до отварања потентног форамена овале што може довести до десно левог шанта и додатне десатурације артеријске крви кисеоником што потенцира предходно описани механизам. Поремећаји у гасној размени су свакако битан део патофизиологије ПЕ али хемодинамске промене су те које су одговорне за морбидитет и морталитету ПЕ. Хемодинамски ефекти директно зависе од величине и локализације емболуса али и од присуства коморбидитета. Стратификација ризика се врши независно од оптерећења тромбним масама већ у зависности од њиховог хемодинамског оптерећења са фокусом на оптерећење десне коморе. Болесници са не-масивном ПЕ су они са нормотензијом и нормалном функцијом десне коморе. Масиван плућна тромбоемболија је она са хемодинамском нестабилношћу и са дисфункцијом десне коморе а интермедијарно ризичне ПЕ оне код којих су болесници нормотензивни али имају доказе за дисфункцију десне коморе доказану на УЗ срца или компјутеризованом скенерском томографијом. Оваква стратификација болесника нам омогућава да одаберемо прави терапијски модалитет и да адекватно проценимо морбидитет и ризик од морталитета. Смештањем тромба у плућне артеријске крвне судове долази до повећања плућне васкуларне резистенције услед механичке обструкције али и услед ослобађања вазоконстрикторних медијатора највише из тромбоцита потом и из крвне плазме али и околних ткива.(55) Такође долази и до појачања симпатичког одговора аутономног нервног система што додатно доводи до вазоконстрикције. Најчешће ослобођени медијатори су из тромбоцита и то: серотонин и тромбоксан  $A_2$  а из крвне плазме : тромбин и из околног ткива: хистамин и ендотелин.(24) Десна комора је навикнута на релативно ниске притиске и на нагло повећање притиска се тешко акомодира,

првенствено због много тањег и слабијег зида у односу на леву комору. Десна комора код жена је значајно мање масе него код мушкараца. Оптерећење десне коморе доводи до интервентрикуларно зависног поремећаја у дијастолном пуњењу леве коморе што доводи до смањења *cardiac outputa*. Уколико је опструкција мала плућна васкуларна резистенција и притисак у плућним артеријама остају нормални на рачун дистензије крвних судова. Код умереног степена опструкције плућна васкуларна резистенција и притисак у плућној артерији расту тако да иницијално ударни волумен десне коморе и *cardiac output* остају очувани на рачун повећања фреквенције и контрактилитета. Максимални притисак који може да генерише десна комора је око 40 mmHg и то код болесника који немају коморбидитете односно нека ранија кардиоваскуларна обољења. Уколико је проценат опструкције велики десна комора се нагло дилатира, расте тензија зида ДК, пада притисак перфузије у коронарној циркулацији, долази до исхемије и дисфункције десне коморе уз пад *cardiac outputa* десне коморе. Тако дилатирана десна комора потискује интервентрикуларни септум и преко интервентрикуларно зависног ефекта доводи до смањења дијастолног пуњења леве коморе и смањеног *cardiac outputa* леве коморе. ( Слика 5.)



Слика 5. Шематски приказ утицаја дисфункције десне коморе (ДК) на *cardiac output* леве коморе (ЛК)

Предходно описан патофизиолошки процес код болесника без предходних кардиоваскуларних обољења је директно завистан од величине емболуса и његовог положаја у артеријској плућној циркулацији али код болесника са претходним кардиоваскуларним обољењима који имају на неки начин смањену плућну васкуларну резерву и мање опструкције у плућној циркулацији могу довести до диспропорционалног бржег пораста притиска у плућним артеријама и бржег хемодинамског колапса.

### 1.3.2. Патофизиологија атријалне фибрилације

Вероватно постоји широки дијапазон патофизиолошких механизма који утичу на развој атријалне фибрилације и у основи свих је највероватније ремоделовање срчаног мишића било у структурном или електричном смислу. Један мањи број болесника има вероватно генетски изазвану АФ. До сада је доказано да мутација гена на хромозому 10 (10q22-q24) који кодира алфа субјединицу срчаног Ик5 који учествује у грађи пора на мембрани кардиомиоцита доводи до развоја атријалне фибрилације.(56) Оваква мутирана субјединица уграђена у поре кардиомиоцита доводи до појачане активности јонских канала чиме нарушава електричну стабилност кардиомиоцита и доводи до

скраћења рефракторног времена. Само код малог броја болесника су идентификовани генетски узроци АФ, много је чешћа АФ узрокована кардиоваскуларним поремећајима. Кључну улогу у развоју АФ имају највероватније плућне вене односно језичци миокарда који улазе у остијум плућне вене. Највероватнији доказ ове тврдње је да аблација остијума плућних вена супримира атријалну фибрилацију у 60% случајева. Акциони потенцијал кардиомиоцита у плућним венама има специфичности које се разликују од кардиомиоцита у остатку леве преткоморе и то у погледу вишег мембранског потенцијала у мировању као и ниже амплитуде и краћег трајања акционог потенцијала. (57) У складу са новијим сазнањима започиње механизмом фокалног ектопичног „фајеринга“ у језичцима миокарда на улазу у плућне вене а одржава се *re-entry* механизмом у ремоделованом ткиву атријума. Ектопични „фајеринг“ у језичцима миокарда у плућним венама је тригерован дијастолним цурењем  $Ca^{2+}$  из саркоплазматског ретикулума, који заправо одређује деполаризацију миоцита. Са друге стране *re-entry* механизам је подстакнут споријом брзином спровођења деполаризационог таласа и скраћењем рефракторног периода миоцита.(58) Архитектоника мишићних влакана у завршним деловима плућних вена на прелазу ка ткиву леве преткоморе је таква да промовише успорено кретање акционог потенцијала и даје већу могућност за настанак *re-entry* тахикардије.(59) Неуромодулаторни механизми такође играју значајну улогу у иницијацији и одржавању АФ. Миокард има развијену аутономну инервацију која у значајној мери утиче на електрофизиолошке механизме преткоморског миокарда. Код болесника са АФ регистрована је патохистолошки већа густина симпатичких влакана и то нарочито у самим преткоморама на око 5 mm од остијума плућних вена доминантно са епикардне стране и ове формације се често називају ганглионима. (60) Аутономна денервација након изолације плућних вена у смислу парцијалне деструкције ових ганглиона по резултатима појединих студија у вези је са мањим ризиком од рецидива АФ што говори о њиховој улози у патогенези АФ. (61) За одржавање АФ значајну улогу има аритмијски супстрат на нивоу преткоморског миокарда који настаје као последица структурног и електрофизиолошког ремоделовања. Структурно ремоделовање је у највећој мери условљено појавом фиброзе. Фиброза у ткиву миокарда преткомора може бити реактивна која је локализована у интерстицијалном простору и репаративна која је локализована на месту изумрлих кардиомиоцита. (62) Осим фиброзе структурном ремоделовању доприноси и масна инфилтрација, некроза, депоновање амилоида и инфилтрације инфламаторним ћелијама. Присуство ових депонената

доприноси стварању зона успорене пропагације електричних импулса (између кардиомиоцита), али и ендо-епикардне дисоцијације које погодују настанку и одржавању непрекидног насумичног кретања електричне дражи у преткоморском миокарду.(63) Дуготрајно трајање АФ доводи до електрофизиолошког ремоделовања које је пре свега условљено високом преткоморском фреквенцом која инхибира  $Ca^{2+}$  јонске канале а потенцира такозвану исправљачку  $K^2$  струју. Овакве промене у каналима доводе до скраћења трајања акционог потенцијала као и поремећаја на нивоу контрактилне функције. Студијски подаци иду у прилог реверзибилности електрофизиолошког ремоделовања.(56) Електрофизиолошко ремоделовање вероватно представља механизам прогресије АФ у перманентну форму. Структурно ремоделовање са друге стране у највећој мери није реверзибилно тако да заустављање истог у раној фази настанка може да успори ако не и заустави настанак АФ. Ремоделовање миокарда преткомора доводи до развоја ентитета атријалне кардиомиопатије.

### 1.3.3. Патофизиологија плућне тромбоемболије у атријалној фибрилацији и атријалне фибрилације у плућној тромбоемболији

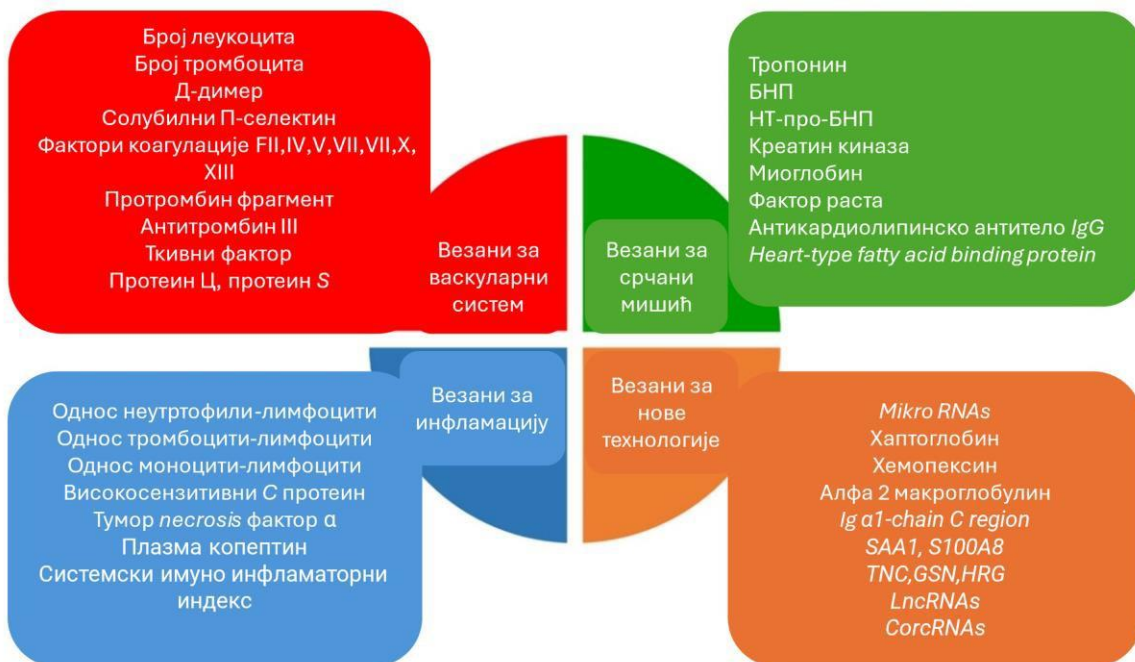
Постоји неколико хипотеза о могућим патофизиолошким механизмима и улози атријалне фибрилације у настанку плућне тромбоемболије. Атријална фибрилација може довести до сва три неопходна чиниоца *Virchowljeve* тријаде или потенцирати њихово предходно присуство. У погледу хиперкоагуабилности као једног од услова за настанак тромбозе атријална фибрилација активира тромбоците и коагулациону каскаду.(64) Доступна сазнања иду у прилог чињеници да ирегуларно кретање зида преткоморе доводи до чешће колизије тромбоцита и њихове активације. Ирегуларност покрета зида предкоморе доводи и до оштећења ендотела услед чега се ослобађају из субендотелних ћелија ткивни фактор. Ткивни фактор у присуству тромбоцитног фактора 3 доводи до формирања тромбина и фибриногена.(65) Ово убрзава спољашњу коагулациону каскаду и доводи до скраћења протромбинског времена. Хиперкоагуабилност може бити подстакнута и хемоконцентрацијом која је последица супресије лучења вазопресина услед дистензије зида преткоморе а у исто време појачаном секресијом атријалног натриуретског пептида.(66) Хемоконцентрација доводи до стазе у кретању крви што је један од услова *Virchowljeve* тријаде. Стаза у кретању крви документована је у обе срчане преткоморе а нарочито у аурикули леве преткоморе. Карактеристична грађа аурикуле леве преткоморе уз бројне пектиналне

мишиће је погодна средина за настанак тромба и овакав след дешавања је доказан у бројним радовима. Сличан начин размишљања можемо пресликати и на десну преткомору и њену аурикулу, тако да је сасвим вероватно и изгледно да и у њој долази до стварања тромба у току атријалне фибрилације који може довести до дисталне емболизације и настанка плућне тромбоемболије. Директни докази за овакво размишљање недостају вероватно из више разлога. Водећи је највероватније што се епизоде плућне тромбоемболије настале на овај начин клинички ређе манифестују од рецимо емболизације настале на терену тромбозе аурикуле леве преткоморе која доведе до исхемијског мозданог удара који је у фокусу неуролога и има чешће тежу клиничку слику. Ако сагледамо и са стране дијагностике, трансторакалним ултразвуком срца се може визуализовати и сагледати аурикула леве преткоморе док са аурикулом десне преткоморе то није лако могуће а трансезофагеална ехокардиографија са којом можемо сагледати аурикулу десне преткоморе се не ради и не саветује у акутној епизоди плућне тромбоемболије.(67) Предпоставка се намеће да се већи део тромбних маса десне коморе и аурикуле десне коморе превиди и да нам заправо њихова учесталост није позната. У доступним студијама о присуству тромба десне коморе нема података о присуству атријалне фибрилације код ових болесника тако да је за сада учесталост тромба десне преткоморе и њихова повезаност са атријалном фибрилацијом непозната. У великој студији у коју су били укључени подаци са 23796 аутопсија нађена је иста преваленца тромба у десној преткомори као и у левој преткомори око 3,1%.(68) У аутопсијама болесника премнутих од плућне тромбоемболије нађено је присуство тромба у 7% болесника при чему код 62% болесника није било могуће доказати други разлог емболизације осим емболуса из десне преткоморе. Насупрот резултатима са аутопсије резултати добијени ехокардиографијом нам доносе друге резултате. Ехокардиографским студијама је доказан тромб у десној преткомори само код 0,4% до 7,5% болесника што је значајно мање него инциденца тромба у левој преткомори која се креће од 10% до 15%.(69) Доказан тромб у десној преткомори најчешће прати постојање тромба у левој преткомори и студијски подаци о изолованој тромбози десне преткоморе су ретки.(70) Занимљива чињеница је да су тромби десне преткоморе значајно већи од тромба леве преткоморе и њихова величина варира од 12 до 35 *mm*. (71) У погледу плућне тромбоемболије као изазивача атријалне фибрилације подаци су још оскуднији и сам патофизиолошки механизам за сада непознат до краја. Могући патофизиолошки механизам који доводи до настанка атријалне фибрилације у акутној епизоди плућне

тромбоемболије је да услед волумног опеређења десне коморе због пораста плућне васкуларне резистенције услед оклузије артеријских крвних судова плућа доводи до слабости десног срца.(72) Акутно растезање зидова десне преткоморе може провоцирати атак атријалне фибрилације. Код болесника са плућном тромбоемболијом већа преваленца атријалне фибрилације је нађена код оних који су имали деснострану срчану слабост него код оних који су имали нормалну функцију десног срца, проценат се кретао око 39% према 12%.(73) Акутно растезање ткива преткомора доводи да подстицања како фокалног тригерована АФ тако и стварања могућности за *re-entry* тахикардију. Актуелно је и питање да ли пређашње болести попут артеријске хипертензије, коронарне болести, срчане инсуфицијенције и друге утичу на чешћу појаву пароксизама атријалне фибрилације у акутној плућној тромбоемболији.

#### 1.4. Биомаркери у плућној тромбоемболији и атријалној фибрилацији

Бројни биомаркери имају клинички значај у плућној тромбоемболији и атријалној фибрилацији, један део њих је заједнички за обе болести. Слика 6.



Слика 6. Преглед биомаркера од значаја у плућној тромбоемболији (74)

Д-димер је биомаркер фибринске деградације.(75) Припада групи васкуларних биомаркера. Степен плућне оклузије у ПЕ је директно повезан са вредношћу Д-димера.

Досадашње препоруке једино Д-димер укључују у дијагностичке алгоритме за постављање сумње на ПЕ. Д-димер има задовољавајућу сензитивност и високу негативну предиктивну вредност приликом дијагнозе ПЕ. Сензитивност Д-димера у дијагностици ПЕ је око 96% а негативна предиктивна вредност око 94%.<sup>(76)</sup> Овакви подаци нам дају могућност да у дијагностици код болесника са вредностима Д-димера у референтним границама искључимо дијагнозу венског тромбоемболизма и ПЕ код болесника са ниском вероватноћом за венски тромбоемболизам.<sup>(77)</sup> Међутим у појединим популационим групама попут старијих, трудница, болесника са бубрежном инсуфицијенцијом и малигним болестима, дијагностички алгоритам се мора модификовати односно *cut-off* вредности прилагодити. Студије показују да су вредности Д-димера код трудница више тако да употреба вредности Д-димера уз *Wellsove* критеријуме за дијагностику ПЕ може значајно смањити ризик од непотребног излагања трудница X зрачењу. Вредности Д-димера код болесника са малигним болестима су често абнормалне, студијски подаци указују да подизање горње границе *cut-off* за Д-димер преко 700  $\mu\text{g/L}$  може помоћи да се смањи пропорција болесника са малигнитетом код којих ће бити искључена сумња на ПЕ без употребе контрастних ЦТ снимања. <sup>(78)</sup>

Код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом прихватање чињенице да вредности Д-димера нису истих референтних вредности као у здравој популацији такође може смањити пропорцију оних који ће бити подвргнути контрастним снимањима, што у овој групи болесника има посебан значај јер ова снимања могу додатно погоршати постојећу бубрежну слабост уколико се индукује контрастна нефропатија. Још увек не постоје јасне препоруке око *cut-off* вредности Д-димера код болесника са бубрежном инсуфицијенцијом тако да су будуће студије неопходне.<sup>(79)</sup> Друга важна улога Д-димера осим у дијагностици је његова улога у предикцији исхода ПЕ. Повишене вредности Д-димера су независно повезана са већим ризиком од поновне епизоде ПЕ. Процена ризика код болесника са ПЕ се по препорукама заснива на ПЕСИ (Pulmonary Embolism Severity Index) и сПЕСИ скоровима којима уколико додамо повећане вредности Д-димера дајемо већу прогностичку моћ. И у групи болесника са атријалном фибрилацијом Д-димер представља значајан биомаркер. У групи болесника са атријалном фибрилацијом примећено је да су вредности Д-димера веће у односу на контролну групу у синусном ритму а занимљива чињеница је да вредности остају повишене и након кардиоверзије.<sup>(80)</sup> Са напредовањем болести вредности Д-димера



код АФ постепено расту нарочито у присуству других коморбидитета и нарочито у присуству тромба у у аурикули леве преткоморе.(81) У погледу предиктивне вредности Д-димера за развој можданог удара код болесника са АФ подаци добијени из *RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)* студије указују да више вредности Д-димера носе већи ризик од развоја можданог удара, кардиоваскуларне смрти и великог крварења независно од других фактора ризика па и од оних увршћених у *CHA2DS2 VASC Scoru*.(82) Потврда за наведено је дошла након веће студије *ARISTOTEL (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial)* чији подаци кажу ризик расте са повећањем вредности Д-димера и то три пута за развој можданог удара и чак 3,5 пута за кардиоваскуларну смрт када се пореде први и последњи квартил дистрибуције вредности Д-димера.(82)

Крвна слика односно поједини њени параметри могу се окарактерисати као васкуларни биомаркери и ту се издвајају повишене вредности леукоцита и тромбоцита које се могу користити у моделима за предикцију морталитета од плућне тромбоемболије. (83,84)

Солубилни П селектин је још један од биомаркера који може указивати на могућност настанка ПЕ код болесника а иначе припада групи адхезионих молекула и маркера тромбоцитне и ендотелне активације.(85)

Фактори коагулације као биомаркери у ПЕ такође имају свој значај и ту можемо издвојити фактор II, фактор IV, фактор VII, фактор VIII, фактор V *Leiden*, фактор X, фактор XII, протромбински фрагмент, антитромбин III, ткивни фактор, протеин C и протеин S.(86) Регистравање промена у концентрацији појединих васкуларних биомаркера такође може дати битне информације. У свакодневној клиничкој пракси користе се активирано парцијално тромбoplastинско време (*aPTT*), протромбинско време (ПТ) и тромбинско време (*TT*) али специфичност и сензитивност ових тестова је веома ниска тако да је и клиничка корист мања.(87)

Биомаркери срчаног порекла представљају посебну групу биомаркера и ту се издвајају Тропонин и *BNP (brain natriuretic peptide)* као и *NT-proBNP (N terminal-pro brain natriuretic peptide)*.

Тропонин је високо сензитиван биомаркер код болесника са акутним коронарним синдромом и има прогностичку улогу код многих акутних и хроничних кардиолошких обољења.(88) Код болесника са ПЕ је више повезан са тежином саме болести и прогнозом морталитета него са могућом применом у дијагностици. Повишене

вредности тропонина код болесника са ПЕ могу бити последица оптерећења десног срца и последичне повреде миокарда десних срчаних шупљина на микроскопском нивоу али такође може бити везан и са притиском на десну коронарну артерију услед нагле дилатације десне коморе и последичне исхемије у зони њене иригације.(89,90) Веће вредности тропонина код болесника са ПЕ указују на значајнију дисфункцију десне коморе и повећан ризик од срчане слабости и кардиогеног шока као и већег хоспиталног морталитета.(91) Болесници са високим вредностима тропинина иако су хемодинамски стабилни имају већи ризик од хоспиталног морталитета. Значај тропонина као биомаркера у атријалној фибрилацији је такође велики.(92) Подаци из *RE-LY* ( *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy*) студије указују да више од 55% болесника са АФ има повишене вредности тропонина.(93) Тропонин код болесника са АФ представља независтан фактор ризика за исхемијски инфаркт мозга и системски емболизам. Значајна је и информација да уколико повишене вредности тропонина додамо постојећим прогностичким моделима у АФ попут *CHADS2* и *CHA2DS2-VASC* скорова подижемо њихову прогностичку вредност у предикцији можданог удара. Повишене вредности тропонина су независан предиктор морталитета код болесника са АФ а слично као и у предикцији можданог удара подижу предиктивну вредност постојећих скорова. Осим у *RE-LY* студији и подаци из других већих студија попут *ARISTOTLE* (*Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation*) дају сличне податке. У *ARISTOTEL* студији корошћен је *hsTroponin I* тако да је проценат болесника код којих је детектован знатно већи и износи око 73%.(94) Према подацима из *ARISTOTEL* студије повишене вредности тропонина су биле повезане са повишеним ризиком од инфаркта мозга и повећаним морталитетом независно од осталих карактеристика болесника и других биомаркера.(94)

*BNP* (*NT-proBNP*) је биомаркер који се лучи из кардиомиоцита као одговор на повећану тензију зида комора условљену било оптерећењем волуменом или притиском. Синтетише се као инактивни прохормон који се дали на активну компоненту *BNP* и неактивни фрагмент *NT-pro BNP* који се такође користи као биомаркер јер су његове вредности у серуму веће 5-10 пута и технички је мање захтеван за детекцију. *BNP* као активни део учествује у кардијалном ремоделовању и хомеостази интраваскуларног волумена. *BNP* може бити повишен у акутној фази ПЕ и има важну улогу у стратификацији ризика и процени морталитета. Повишене вредности *BNP* су последица повећања притиска у плућним артеријама и повећане

тензије зидова десних срчаних шупљина која доводи до појачаног отпуштања *BNP* у циркулацију. *BNP* је у ПЕ биомаркер динсфункције десне коморе и значајан предиктор хоспиталне смртности.(95) У дијагностичком погледу вредности *BNP* и *NT-proBNP* се могу користити због њихове добре негативне предиктивне вредности код субгрупе болесника са ПЕ и ниским ризиком који се могу амбулантно лечити.(96) Код болесника са АФ раније студије су нам донеле сазнања да су вредности *BNP* и *NT-proBNP* веће код болесника са АФ у односу на групу у синусном ритму.(97) Значајна је и чињеница да су код болесника након кардиоверзије и успостављања синусног ритма мерене ниже вредности *BNP*, али значај *BNP* у предикцији одржавања синусног ритма за сада није довољно јасан и доказан, мада постоје мање студије које показују да повишене вредности *NT-proBNP* носе већи ризик од појаве нових пароксизама атријалне фибрилације.(98,99) Информација о значају *BNP* у предикцији можданог удара и морталитета код болесника са АФ су потврђене и у *RE-LY* студији према којој су више вредности *NT-pro BNP* корелирале са већим ризиком од настанка инфаркта мозга и морталитета. (93) И након корекције за остале факторе ризика ризик од можданог удара и системске емболизације је два пута већи код болесника са високим вредностима *NT-proBNP* и пет пута већи за кардиоваскуларни морталитет уколико су вредности *NT-proBNP* у највишем квантилу. Уколико вредности *BNP* додамо постојећим моделима за предикцију морталитета и можданог удара онда они додатно добијају на предиктивној снази. *ARISTOTEL* студија је донела додатну информацију да су високе вредности *NT-proBNP* биле значајно повезане и са исхемијским и са хеморагијским можданим ударом али да је знатно већа асоцијација високих вредности *NT-proBNP* и исхемијског мождаог udara.(100) Занимљиви подаци су проистекли код болесника са криптогеним шлогом и повишеним вредностима *BNP* јер је у тој групи касније нађена значајно већа инциденца атријалне фибрилације а на супрот томе у групи оних са нормалним вредностима *BNP* инциденца АФ је била јако ниска.(101) Иако је *BNP* првенствено маркер вентрикуларне дисфункције постоје мишљења да је део *BNP* атријалног порекла и да је последица растезања атријалног миокарда и развоја атријалне кардиомиопатије што би донекле могло објаснити корелацију вредности *BNP* и формирање тромба у аурикулама обе преткоморе.(102) Бројне студије показују да постоје значајне разлике у нивоу *BNP* и *NT-proBNP* међу половима и да су вредности веће код жена.(103) Постоји неколико теорија о разлозима већих вредности код жена а најзаступљенија се заснива на разлозима везаним за полне хормоне. Постоје снажни докази да тестостерон може значајно снизити вредности *BNP* код мушкараца вероватно

механизмом подизања концентрације неприлизина.(104) Са друге стране студије показују да естроген појачава експресију гена који контролишу синтезу и излучивање натриуретских пептида што објашњава ниже вредности код жена. (105) Исте студије износе и податке да естроген као и тестостерон повећава концентрацију неприлизина што опет повећава ниво *BNP* тако да су будућа истраживања неопходна.(105)

*CRP* (*C reactive protein*) и фамилија интерлеукина се издвајају као једна велика група биомаркера у ПЕ и АФ. Називају се и инфламаторни биомаркери. *CRP* се синтетише и лучи из јетре као одговор на бројне инфламаторне факторе. Спада у групу неспецифичних маркера упале али његове повишене вредности корелирају са тежином ПЕ нарочито ако су велике површине плућне циркулације захваћене тромбним масама.(106)

*CRP* у комбинацији са моноцитима у периферној крви може индуковати факторе који појачавају прокоагулантно стање. Доказано је да *CRP* подиже тенденцију за тромбозу преко медијације са *IL-6* што може објаснити његову улогу у ПЕ.(107) Болесници са високим вредностима *CRP* имају висок хоспитални односно 30-то дневни морталитет, тако да *CRP* требамо користити пре свега као предиктор раних односно хоспиталних догађаја.(108) Код болесника са АФ студијски подаци показују да је *CRP* независан фактор ризика за појаву АФ код болесника у синусном ритму.(109) Високе вредности *CRP* и интерлеукина код болесника планираних за кардиоверзију смањују стопу успеха.(110) Из фамилије интерлеукина *IL-6* је независни предиктор морталитета код болесника са АФ и значајан предиктор исхемијског možданог удара.(111) Фамилија интерлеукина обухвата велику групу биомаркера која укључује и про-инфламаторне (*IL-1 $\beta$* , *IL-6* и *IL-8*) и анти-инфламаторне интерлеукине (*IL-4*, *IL-10* и *IL-13*). Улога интерлеукина као биомаркера у ПЕ расте и они се већ користе у дијагностици, вођењу терапије и процени ефикасности терапије а у комбинацији са другим биомаркерима користе се за стратификацију ризика.(112)

Новије студије уводе још кардиогених биомаркера у клиничку праксу од којих се издваја *h-FABP* (*heart-type fatty acid binding protein*) који постоји само у цитоплазми кардиомиоцита где учествује у процесима преузимања, транспорта и метаболизма масних киселина. Његово присуство у крви је високоспецифични биомаркер повреде кардиомиоцита.(113) Улога *h-FABP* код болесника са потврђеном ПЕ је у могућности да побољша стратификацију ризика у комбинацији са другим биомаркерима. *H-FABP*

има боље предиктивне способности у току првог месеца након постављања дијагнозе и код хемодинамски стабилних и нестабилних болесника.(114) Са аспекта болесника са АФ испитивана је његова улога код болесника након кардиоверзије да би се евентуално доказала некроза кардиомиоцита током процедуре али нису нађени значајни подаци.(115) Група биомаркера везаних за микро *RNA (miRNAs)* које представљају мање *RNA* молекуле дужине 21 до 25 рибонуклеотида дају обећавајуће резултате као могуће биомаркере нарочито у болестима повезаним са тромбозом попут ПЕ. (116)

#### 1.5. Стратификација ризика у плућној тромбоемболији и атријалној фибрилацији

Процена ризика од морталитета је кључни корак у одлуци о модалитету лечења ПЕ. Болесници са већим морталитетним ризиком захтевају агресивније лечење, док агресивније методе лечења код болесника са ниским ризиком од смртности доводе до честих компликација најчешће у виду крварења. Процена хемодинамске стабилности односно нестабилности је основа у почетним корацима лечења. Након тога процена на основу клиничких и лабораторијских параметара, присуства или одсуства дисфункције десне коморе, присуства коморбидитета и других фактора ризика доноси се коначна одлука о модалитету лечења. Да би у свакодневној клиничкој пракси процена ризика била лакша и стандардизована креиран је и опште прихваћен скоринг систем назван акронимом *PESI*. (117) Скор садржи већи број варијабли, 11 укупно, и да би се његова улога поједноставила креирана је симплификована верзија која се чешће и лакше користи у клиничкој пракси и названа је *sPESI* Tabela 3.(118)

Параметар	<i>PESI</i>	<i>sPESI</i>
Године живота	Старосна доб у годинама	1 бод старосна доб > 80 г
Мушки пол	+10 бодова	-
Карцином	+30 бодова	1 бод
Хронична срчана слабост	+10 бодова	1 бод
Хронично плућно обољење	+10 бодова	-
Пулс више од 110/мин	+20 бодова	1 бод
Систолни притисак <100 mmHg	+30 бодова	1 бод
Број респирација већи од 30/мин	+20 бодова	-
Телесна температура <36°C	+20 бодова	-
Поремећен ментални статус	+60 бодова	-
Sat O <sub>2</sub> < 90%	+20 бодова	1 бод
Ризик за тридесетодневни морталитет на основу суме бодова	<p><b>Класа I: ≤65</b> бодова веома низак ризик (0–1.6%)</p> <p><b>Класа II: 66–85</b> бодова низак ризик (1.7–3.5%)</p> <p><b>Класа III: 86–105</b> бодова умерен ризик (3.2–7.1%)</p> <p><b>Класа IV: 106–125</b> бодова висок ризик (4.0–11.4%)</p> <p><b>Класа V: &gt;125</b> бодова веома висок ризик (10.0–24.5%)</p>	<p><b>0 бодова</b> Тридесетодневни ризик 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)</p> <p><b>≥1 бодова</b> трдесетодневни ризик 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)</p>

Табела 3. Оригинални и поједностављени *PESI* скор.

На основу *PESI* и *sPESI* скорa, процењене хемодинамске стабилности, нађене дисфункције ДК на ехокардиографији или МСЦТ пулмоангиографији као и на основу клиничких и лабораторијских параметара болесници се по ризику могу сврстати у 4 групе: високи ризик, интермедијарно високи ризик, интермедијарно ниски ризик и ниски ризик.(96) Табела 1. Са адекватном проценом ризика омогућено је најефикасније лечење за сваког болесника понаособ.

Ризик од раног морталитета		Показатељи ризика			
		Хемодинамска нестабилност*	Клинички параметри PESI класа III-V sPESI $\geq 1$	Дисфункција ДК ехокардиографски или на МСЦТ-ПА	Повишен ниво тропонина
Висок		+	+	+	+
Интермедијарно	висок	-	+	+	+
	низак	-	+	Један или ниједан позитиван	
Низак		-	-	-	ОПЦИОНО; -

\* срчани застој или шокно стање (сistolни притисак < 90 mmHg који се одржава дуже од 15 мин, или је потребна вазопресорна терапија да би се одржао притисак  $\geq 90$  mmHg, или нагло настали пад систолног притиска за  $\geq 40$  mmHg, при томе није дошло до поремећаја ритма срца, хиповолемије или сепсе);

Табела 4. Класификација болесника са ПЕ према ризику од раног морталитета

У погледу болесника са атријалном фибрилацијом процена ризика се такође обавља преко стандардизиваних и широко прихваћених скоринг система. Процена потребе за узимањем антикоагулантне терапије је најкритичнији моменат у одлуци о модалитету лечења АФ. Уколико болеснику не уведемо антикоагулантну терапију ризикујемо развој шлога али уколико болесника неадекватно антикоагулишемо ризикујемо развој крварења. Одлуку о увођењу антикоагулантне терапије доносимо на основу *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC Score* Слика 7. (119)

	Фактори ризика	Бодови
<b>C</b>	Срчана слабост	1
<b>H</b>	Хипертензија или узимање антихипертензива	1
<b>A</b>	Године старости више од 75	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus	1
<b>S</b>	Шлог: претходни шлог, ТИА или тромбоемболизам	2
<b>V</b>	Васкуларна болест	1
<b>A</b>	Године старости од 65-57 година	1
<b>Sc</b>	Пол (женски пол 1 бод)	1
<b>Максимални скор</b>		

Слика 7. *CHA2DS2VASC Score*

Други значајан скор који се широко користи за стратификацију ризика односно за процену ризика од крварења је *HAS BLED Scor.* (120) Клиничка важност овог сора лежи у чињеници да нам он заправо помаже да идентификујемо промењљиве факторе ризика за крварење које можемо у току лечења и у договору са болесником кориговати кроз време.



Фактори ризика		Бодови
<b>H</b>	Неконтролисана хипертензија	1
<b>A</b>	Абнормална ренална и/или хепатична функција: дијализа, трансплантација, серумски креатинин >200 $\mu\text{mol/L}$ , цироза јетра, билирубин 2X већи од горње границе нормалног налаза, AST,ALT,ALP>3x од горње границе нормалног налаза	1
<b>S</b>	Шлог	1
<b>B</b>	Предходно крварење или предиспозиција ка крварењу	1
<b>L</b>	Лабилне вредности ИНР код болесника на ВКА( ТТР<60%)	1
<b>E</b>	Старији: више од 65 година или екстремна фрагилност	1
<b>D</b>	Лекови или алкохолизам: истовремено узимање АСА или НАСИД; и/или екцесивно узимање алкохола	1 бод за сваког
<b>Максимални скор</b>		<b>9</b>

Слика 8. HAS BLED скор

## 2. ХИПОТЕЗЕ

- Нулта хипотеза 1: тип атријалне фибрилације нема предиктивни значај на тридесетодневни морталитет пацијената са плућном тромбоемболијом у односу на пол и старост болесника.
- Нулта хипотеза 2: тип атријалне фибрилације није независтан предиктор смртног исхода у односу на *ESC (European Society of Cardiology)* модел морталитетног ризика у појединим подгрупама болесника ( мушкарци у односу на жене и болесници који имају 75 година и мање у односу на старије болесника).

### 3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

- Одредити основне карактеристике испитиваних пацијената са плућном тромбоемболијом које ће укључити: основне демографске карактеристике и постојање стандардних фактора ризика за кардиоваскуларна обољења.
- На основу модела Европског удружења кардиолога из Препорука за третман акутне тромбоемболије из 2019. године болесници ће бити сврстани у четири групе по морталитетном ризику: висок ризик, интермедијарно висок ризик, интермедијарно низак ризик и низак ризик.
- Утврдити постојање поремећаја срчаног ритма по типу атријалне фибрилације и утврдити тип атријалне фибрилације.
- Утврдити стопу хоспиталне смртности код пацијената са акутном тромбоемболијом подељену по полу и старости у односу на тип атријалне фибрилације.
- Идентификовати карактеристике пацијената са плућном тромбоемболијом и атријалном фибрилацијом које су значајно повезане са раном смртношћу и укључити их у мултиваријантну анализу за одређивање предиктивне вредности за тридесетодневни морталитет.
- Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом утврдити како су типови атријалне фибрилације повезани са раним смртним исходом у односу на пол и старост.
- Дефинисати посебне регресионе моделе за предвиђање смртог исхода од акутне плућне тромбоемболије у односу на пол и старост.
- Одредити клинички значај добијених резултата у дијагностици и лечењу пацијената са акутном плућном тромбоемболијом и атријалном фибрилацијом.

## 4. МЕТОДОЛОГИЈА

### 4.1. Врста студије

Ради се о ретроспективној студији пресека.

### 4.2. Студијска популација

У ову студију уврштени су болесници укључени у Регионални регистар за плућну тромбоемболију РЕПЕР. Подаци о болесницима укљученим од априла 2014 до јуна 2022. године у регистар су обрађивани у оквиру ове студије. У регистар податке о болесницима уноси укупно 9 болница. Централна институција и зачетник базе је Војномедицинска академија (ВМА) у Београду. Поред лекара ВМА у регистар податке о болесницима уносе и лекари из Института за плућне болести Војводина у Сремској Каменици, Клиничког центра у Нишу, Клиничког центра у Крагујевцу, Клиничког центра Бања Лука, Клиничко болничког центра Земун, Универзитетског клиничког центра Звездара (2016-2018) као и Клиничког центра у Подгорици и Скопљу. Ову студију одобрио је Етички комитет ВМА, остале установе укључене у РЕПЕР имају одобрења својих надлежних стручних тела да у регистар уносе податке о болесницима леченим у њиховим болницама. До јуна 2022. године у РЕПЕР су уписани подаци за укупно 1612 болесника колико је и укључено у ову студију. 12 болесника је искључено из даље обраде због регистрованог срчаног ритма који је био различит од синусног ритма и атријалне фибрилације (у овој групи били су болесници са регуларним суправентрикуларним тахикаријама, комплексним коморским ритмом, или није било података о срчаном ритму). Болесницима су при пријему узимани анамнестички подаци, било од самих болесника или хетероанамнестички од чланова породице као и из доступне медицинске документације. Из анамнестичких података издвајани су подаци о демографским карактеристикама пацијената као и подаци о коморбидитетима и ранијим болестима. Приступ, целокупна дијагностика као и лечење болесника спровођени су у складу са важећим препорукама Европског удружења кардиолога како за лечење плућне тромбоемболије тако и за лечење атријалне фибрилације. Поштоване су смернице Добре клиничке праксе као и важећи болнички протоколи. При пријему је болесницима узимана крв за лабораторијске анализе из кубиталне вене и поступак је понављан у току хоспитализације у више наврата у складу са протоколима лечења. Лабораторијске анализе и налази који су предмет обраде у овој студији су део

редовних анализа према протоколима лечења болесника од плућне тромбоемболије те за њих није набављана посебна сагласност болесника. Од лабораторијских налаза праћени су *BNP* (*brain natriuretic peptide*) који је одређиван у првих 24 h користећи аутоматизовану методу (*two-site sandwich chemiluminescent immunoassays for the measurement of BNP in EDTA plasma seamples (Siemens Healthcare Diagnostic)*). Одређивана је серумска концентрација *hs Troponina* користећи *ADVIA Centaur ultra-cTnI assay (Siemens Healthcare Diagnostic)*. Болесницима је на основу серумске концентрације креатинина процењивана бубрежна функција користећи *Cockcroft-Gault* једначину:  $KIKre \text{ (мушкарци)} = ([140\text{-године живота}] \times \text{телесна маса у кг}) / (\text{серумски креатинин} \times 72)$ ;  $KIKre \text{ (жене)} = KIKre \text{ (мушкарци)} \times 0.85$ . У склопу дијагностике одређиване су и вредности Д димера. Сваком болеснику је учињен дванаестоканални ЕКГ запис при пријему. Код болесника са ниским ризиком и интермедијарно ниским ризиком ЕКГ је понављан свака 24 х током хоспитализације а по потреби и чешће. Болесници са интермедијарно високим и високим ризиком су били на монитору виталних параметара током хоспитализације а по потреби је рађен и дванаестоканални ЕКГ запис најмање једном у 24 h. ЕКГ записи су тумачени од стране лекара специјалиста интерне медицине и кардиологије.

Од 1600 болесника укључених у студију било је 743 мушкараца и 857 жена. Болесници укључени у студију на основу срчаног ритма подељени су у три групе:

а) синусни ритам- у овој групи сврстани су болесници који су од пријема до отпуста били у синусном ритму без забележених других поремећаја у ритму и спровођењу.

б) Пароксизмална атријална фибрилација- у овој групи сврстани су болесници који су током хоспитализације имали забележен пароксизам атријалне фибрилације у трајању најмање од 30 секунди а најдуже 7 дана ( детаљније објашњење пароксизма атријалне фибрилације у даљем тексту)

ц) Перзистентна/перманентна атријална фибрилација- у ову групу сврстани су болесници који се имали атријалну фибрилацију са трајањем дужим од 7 дана, такође су били сврстани и болесници који су медикаментозно или електроконверзијом конвертовани у синусни ритам након 7 дана. У овој групи сврстани су и болесници

који су у предходној медицинској документацији имали забележену атријалну фибрилацију било у форми перзистентне/перманентне АФ.

#### 4.3. Дијагноза акутне плућне тромбоемболије

Код болесника укључених у студију на основу симптома и клиничких знакова била је постављена првобитно сумња на акутну ПЕ. Иако су симптоми ПЕ неспецифични на основу диспнеје, болова у грудима, пресинкопе/синкопе, хемоптизија и других симптома и знакова постављана је сумња на ПЕ. Код свих болесника је на основу сумње на ПЕ учињена МСЦТ пулмоангиографија као златни дијагностички стандард. Плућна ангиографија мултидетекторском компјутеризованом томографијом (МДЦТ-ПА) је метод избора за визуализацију плућне васкулатуре код пацијената са суспектном ПЕ. Они са потврђеном ПЕ су укључени у регистар потом и у студију.

#### 4.4. Дијагноза атријалне фибрилације

Сви болесници укључени у студију били су хоспитализовани најмање 24 h. Свима је на пријему урађен стандардни 12 канални ЕКГ запис. Болесницима којима је регистрован поремећај ритма био је серијски рађен ЕКГ а најмање једном у 24 h. Болесници са ниским и интермедијарно ниском ризиком имали су документован најмање 1 ЕКГ запис на 12 h, док је болесницима са интермедијарно високим и високим ризиком ЕКГ рађен на мање од 12 h а већина њих је била на монитору током целокупне хоспитализације. За постављање дијагнозе атријалне фибрилације коришћен је *cut-off* у трајању најмање 30 сец.

##### 4.4.1. Пароксизмална атријална фибрилација

Под пароксизмалном атријалном фибрилацијом (пАФ) сматран је поремећај у срчаном ритму у виду суправентрикуларне тахиаритмије са неконтролисаном атријалном електричном активношћу и последичним неефективним атријалним контракцима који је настао у току актуелне епизоде акутне ПЕ и трајао најмање 30 секунди а најдуже 7 дана. За дијагнози пАФ био је неопходан ЕКГ запис или запис са монитора на коме се региструју неправилни R-R интервали, одсуство P таласа и ирегуларна атријална активност у трајању најмањем од 30 секунди. У складу са препорукама пАФ је третиран на више различитих начина у зависности од година болесника, хемодинамског статуса, ехокардиографских параметара и фреквенце комора. У ову групу болесника укључени су и болесници који су током актуелне епизоде ПЕ имали више пароксизама атријалне фибрилације.

#### 4.4.2. Перзистентна/перманентна атријална фибрилација

Под термином перзистентна/перманентна атријална фибрилација у овој студији подразумевани су болесници са АФ која је трајала дуже од 7 дана, као и болесници који су имали по предходној медицинској документацији пароксизме атријалне фибрилације или документовано перзистентну односно перманентну атријалну фибрилацију.

#### 4.5. 1. Снага студије

На основу стандардних критеријума (двострано тестирање  $<0,05$ , једнака величина група, снага студије минимум 80%) да би се доказала значајна разлика у смртности између болесника мушког и женског пола као и млађих и старијих од 75 година од ПЕ на основу улазних критеријума (старији од 75 година 11,1% а млађи од 75 година 4,1 % смртност) потребно је најмање 240 болесника по групи односно 480 болесника укупно. За израчунавање снаге студије коришћен је *Chi* квадрат тест уз помоћ софтвера *G-power* 3.1.9.4.

#### 4.5.2. Статистичка анализа

База података регистра РЕПЕР креирана је у програму *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Армонк, NY: IBM Corp.* Године су представљене као средишња вредност са стандардном девијацијом и разлика у годинама у погледу синусног ритма и типова атријалне фибрилације је тестирана *ANOVA* тестом. Остале карактеристике болесника су представљене као фреквенце и тестиране су са *Chi*/квадрат тестом. Повезаност карактеристика болесника и смртности од свих узрока је процењивана преко униваријантне и мултиваријантне *Cox*/регресионе анализе при чему су варијабле са  $p < 0,05$  у униваријантној анализи ушле у мултиваријантну анализу.  $P < 0,05$  је сматран сигнификантним. Вредности *BNP* и *hsTn* су поређене преко *Mann-Withney U* тестом а резултати вредности биомаркера су приказани као медијана са интерквartilним опсегом ( 25. и 75. перцентил). *IBM SPSS Statistic for Windows, Version 20.0. Армонк, NY: IBM Corp.* је такође коришћен за графичко приказивање преживљавања у функцији времена и њихово поређење путем Каплан Мајерове методе ( енг. *Kaplan-Meier*). Интегрисани дискриминациони индекс (ИДИ), чисти рекласификациони индекс

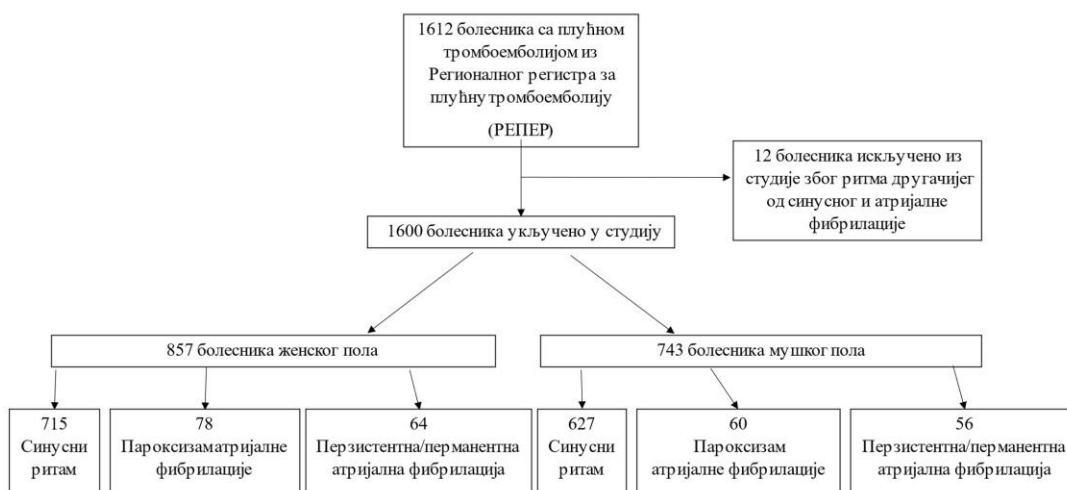
( НРИ) и медијана побољшања скорова ризика (МИРС) су израчунати коришћењем последње верзије *survDINRI* пакета, верзија 1.1-2 издат у априлу 2022. године. *Cox*/регресиони пропорционални модел за ЕСЦ стратификацију морталитетног ризика, за ПЕ повезани морталитет и смртност од свих узрока, је коришћен као радни модел. Побољшање ЕСЦ модела ризика за предикцију укупне смртности од свих узорака и ПЕ повезане смртности додајући присуство атријалне фибрилације у односу на године је представљен као ИДИ, НРИ и МИРС са 95% интервалом поузданости и *p* вредностима.



## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. Резултати утицаја типова атријалне фибрилације на рану смртност у односу на пол болесника са плућном тромбоемболијом

У бази података коришћеној у овом делу истраживању на дан учињених анализа било је укључено укупно 1612 болесника са дијагностикованом плућном тромбоемболијом. 12 болесника је искључено на почетку због тога што су имали ритам различит од синусног ритма и ритма атријалне фибрилације или нису имали податке о срчаном ритму у моменту уписивања у базу, тако да је статистичка обрада учињена на популацији од 1600 болесника, Слика 9. Болесници су потом подељени у две групе по полу, било је укључено 857 испитаника женског пола и 743 болесника мушког пола. У целокупној испитиваној популацији је идентификовано укупно 258 болесника (16,13%) који су имали поремећај у срчаном ритму по типу атријалне фибрилације.



Слика 9. Дизајн студије

Међу болесницима са атријалном фибрилацијом у укупној популацији било је 138 (7,69%) болесника са новонасталим пароксизмом атријалне фибрилације и 120 (6,71%) са перзистентном /перманентном атријалном фибрилацијом Табела 5.

Када смо болеснике поделили по полу преваленца пароксизмалне и перзистентне/перманентне атријалне фибрилације код жена је била 9,08% према 7,54%

док је код мушкараца 9,1% према 7,47%, редом при чему  $p$  вредност није била сигнификантна. Табела 5.

	Синусни ритам	Пароксизмална атријална фибрилација	Перзистентна/перманентна атријална фибрилација
Укупна популација 1600	1342(83,88%)	138(8,63%)	120(7,5%)
Мушкарци 743	627(84,39%)	60(9,08%)	56(7,54%)
Жене 857	715(83,43%)	78(9,1%)	64(7,47%)

Табела 5. Дистрибуција болесника са синусним ритмом, пароксизмалном атријалном фибрилацијом и перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом у укупној популацији и подељено по полу

Карактеристике болесника укључених у студију представљене су у Табела 6.

Карактеристика Средња вредност±СД или N(%) у односу на присуство АФ	Мушкарци (N=743)				Жене (N=857)			
	Синусни ритам N=627	Парокс измална АФ N=60	Перзисте нтна/пер манентна АФ N=56	<i>p</i>	Синусни ритам N=715	Парокс измална АФ N=78	Перзист ентна/п ерманен тна АФ N=64	<i>p</i>
<b>Демографске карактеристике</b>								
<b>Године старости</b> Ср.вр± СД	58 ± 16	68 ± 10	72 ± 10	<0.001	65 ± 15	73 ± 12	76 ± 9	<0.001
<b>Коморбидитети</b>								
<b>ХОБП– n(%)</b>	68(10,8)	3(5,0)	12(21,4)	0,016	69(9,7)	8(10,3)	8(12,5)	0,762
<b>Недостајући подаци– n(%)</b>	7(1,0)				5(0,7)			
<b>Коронарна артеријска болест</b>	67(10,8)	9(15,0)	15(26,8)	0,002	74(10,4)	13(16,9)	6(9,7)	0,208
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	11(1,6)				9(1,2)			
<b>Срчана слабост</b>	68(10,8)	17(28,3)	30(53,6)	<0,001	81(11,3)	17(21,8)	22(34,4)	<0,001
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	7(0,9)				5(0,6)			
<b>Мождани удар</b>	29(4,6)	10(16,7)	11(19,6)	<0,001	49(6,9)	10(12,8)	6(9,4)	0,143
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	9(1,2)				5(0,6)			
<b>Dijabetes melitus</b>	97(15,5)	19(31,7)	15(26,8)	0,001	147(20,6)	22(28,2)	20(31,2)	0,055
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	8(1,1)				5(0,6)			
<b>Артеријска хипертензија</b>	322(51,7)	39(65,0)	38(67,9)	0,014	470(65,8)	54(69,2)	46(74,2)	0,361
<b>Недостајући подаци - n(%)</b>	11(1,5)				8(0,9)			
<b>Хирургија у предходних 6 месеци</b>	69(11,0)	8(13,3)	7(12,5)	0,826	129(18,0)	12(15,4)	15(23,4)	0,448
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	7(0,9)				5(0,6)			
<b>Малигна болест у предходних 6 месеци</b>	78(12,4)	10(16,7)	5(8,9)	0,448	100(14,0)	11(14,1)	10(15,6)	0,937
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	7(0,9)				5(0,6)			
<b>Дисфункција десне коморе</b>	325(56,2)	36(67,9)	39(75,0)	0,011	402(61,7)	53(71,6)	37(66,1)	0,214

<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	67(8,9)				80(9,3)			
<b>Ренална инсуфицијенција</b>								
<b>ГФР&lt;60ml/min</b>	167(26,8)	27(45,8)	25(44,6)	<0,001	260(36,7)	42(53,8)	40(63,5)	<0,001
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	12(1,6)				12(1,4)			
<b>ГФР&lt;30ml/min</b>	31(5,0)	5(8,3)	7(12,7)	0,043	68(9,6)	12(15,4)	13(20,6)	0,012
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	12(1,8)				15(1,7)			
<b>Ризик морталитета од ПЕ</b>								
<b>Низак ризик</b>	218(34,8)	11(18,3)	12(21,4)	<0,001	253(35,4)	12(15,4)	16(25,0)	<0,001
<b>Интермедијарно низак ризик</b>	162(25,8)	11(18,3)	9(16,1)		167(23,4)	14(17,9)	11(17,2)	
<b>Интермедијарно висок ризик</b>	185(29,5)	26(43,3)	23 (41,1)		215(30,1)	28(35,9)	28(43,8)	
<b>Висок ризик</b>	62(9,9)	12(20,0)	12(21,4)		80(11,2)	24(30,8)	9(14,1)	
<b>Недостајући подаци – n(%)</b>	7(0,9)				5(0,6)			
<b>АФ= атријална фибрилација; СД= стандардна девијација; ХОБП= хронична обструктивна болест срца;ГФР= гломеруларна филтрација; ПЕ= плућна тромбоемболија</b>								

Табела 6. Карактеристике болесника укључених у студију

У погледу година старости болесници са атријалном фибрилацијом су били старији од болесника у синусном ритму. А у групи болесника са атријалном фибрилацијом они који су имали перзистентну/перманентну атријалну фибрилацију били су старији од оних са пароксизмалном атријалном фибрилацијом. У групи жена разлика у годинама између групе са пароксизмалном АФ и групе са перзистентном/перманентном АФ је била и већа од 10 година.

У погледу присуства хроничне опструктивне болести плућа, артеријске хипертензије, велике хируршке интервенције у последњих 6 месеци, малигне болести у последњих 6 месеци, снижене гломеруларне филтрације испод 30 мл/мин и дисфункције десне коморе није било статистички значајне разлике. Присуство коронарне артеријске

болести у популацији мушкараца са различитим типовима атријалне фибрилације је достигло статистички значајну разлику у односу на женску популацију где присуство коронарне артеријске болести није статистички значајно међу различитим типовима атријалне фибрилације. Мушкарци са перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом имали су знатно веће присуство коронарне болести у односу на оне у синусном ритму и на оне са пароксизмалном атријалном фибрилацијом. У групи мушкараца присуство дијабетеса мелитуса и прележаног инфаркта мозга је било статистички значајно међу групама са различитим типовима атријалне фибрилације док у групи жена та разлика не достиже статистичку значајност. Занимљив је податак да је преваленца дијабетеса мелитуса код мушкараца највећа у групи болесника са пароксизмалном атријалном фибрилацијом и то са статистичком значајношћу док у групи жена највише болесника са дијабетесом мелитусом је у групи са перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом али без достизања статистичке значајности међу групама. У погледу пређашњег инфаркта мозга у групи жена највећа преваленца је у подгрупи са пароксизмалном атријалном фибрилацијом али без достизања статистичке значајности међу групама, док је у групи мушкараца највећа преваленца у групи мушкараца са перзистентном/перманентном формом АФ и постоји статистичка значајност међу подгрупама мушкараца. Присуство срчане слабости и у групи жена и у групи мушкараца има статистички значајну разлику међу подгрупама са различитим типом атријалне фибрилације. Највећа преваленца срчане слабости се региструје и код мушкараца и код жена у подгрупи болесника са перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом.

Параметри су мерени у првих 24 h од пријема на болничко лечење	Жене N=78	Мушкарци N=60	<i>p</i>
Срчана фреквенца, откуцаји/мин	117±33	115±23	0.625
Систолна артеријска тензија – mmHg	118±21	115±27	0.709
Парцијални притисак O <sub>2</sub> – mmHg	62.22±21.41	63.71±20.64	0.739
Дијаметар десне коморе (4 CH view) mm	33.5 (28.0-40.0)	37.5 (33.2-42.8)	0.011
СПДК – mmHg	50 (39-60)	50 (40-60)	0.977
ТАПСЕ – mm	1.5 (1.3-2.0)	1.5 (1.2-2.0)	0.828
ТАПСЕ – mm	0.028 (0.023-0.040)	0.027 (0.022-0.035)	0.679
ТАПСЕ/СПДК – mm/mmHg	18/37 (32.7%)	21/46 (45.7%)	0.221
РВ/ЛВ > 1.0	71.8 (20.4-127.5)	76.8 (28.0-161.2)	0.355
C-reactive protein – mg/dl	11.9 (9.3-14.6)	11.3 (9.3-14.9)	0.925
Леукоцити x 10 <sup>9</sup> /l	124.5±21.5	135.6±23.7	0.562
Хгб – g/l	369 (266-687)	212 (150-735)	0.071
<i>BNP</i> – pg/ml	0.12 (0.03-0.34)	0.07 (0.02-0.57)	0.933
<i>cTnI</i> – ng/ml			

ЕФЛВ- ејекциона фракција леве коморе, 4 CH view- пресек 4 коморе, СПДК- систолни притисак у десној комори, РВ – десна комора, ТАПСЕ – tricuspid annulus plane systolic excursion, ЛВ – лева комора, Хгб – хемоглобин, *BNP* – brain natriuretic peptide, *cTnI* – cardiac troponin I.

Табела 7. Хемодинамски и ехокардиографски параметри, биомаркери код група мушкараца и жена у подгрупи са пароксизмалном атријалном фибрилацијом и акутном плућном тромбоемболијом. Укључени су и болесници са ЕФ леве коморе <50%. Вредности су приказане као средња вредност ±СД или као медијана са 25th-75th перцентилом.

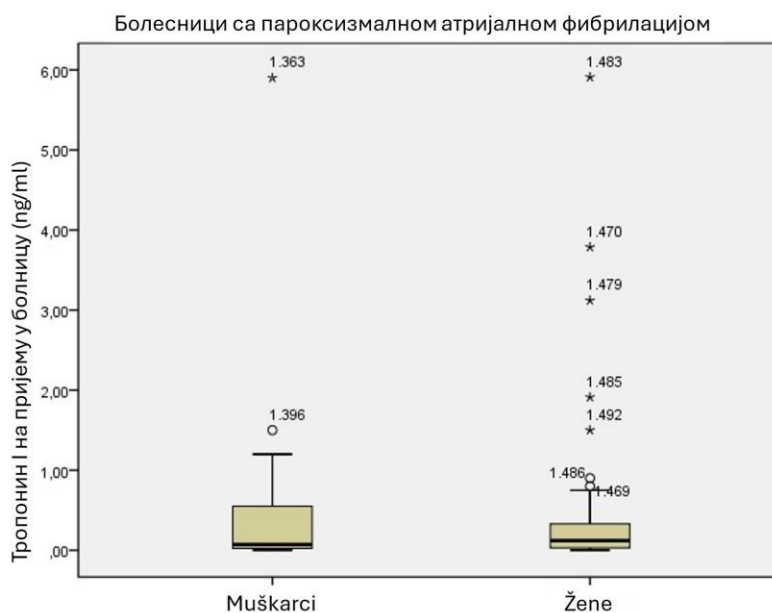
У овој популацији анализирали смо бројне хемодинамске параметре попут систолне артеријске тензије, пулса и сатурације O<sub>2</sub> али није нађена статистички значајна разлика међу половима али ни међу подгрупама болесника. Готово свим болесницима укљученим у испитивање учињен је УЗ срца и праћени бројни ехокардиографски параметри. Од њих издвајамо као оне од значаја у плућној тромбоемболији и атријалној фибрилацији дијаметар десне коморе, СПДК (систолни притисак у десној комори), ТАПСЕ ( систолна екскурзија трикуспидне валвуле), индекс СПДК/ТАПСЕ и однос дијаметра десне коморе РВ и леве коморе ЛВ ( РВ/ЛВ). Сви ови праћени и побројани ехокардиографски параметри нису показивали статистички значајну присутност у групи мушкараца и жена као ни између подгрупа болесника са различитим типовима атријалне фибрилације. Од праћених параметара крвне слике

издвојили смо ниво хемоглобина (Хг), хематокрит (ХЦТ) и укупан број леукоцита. Наведени параметри крвне слике нису показивали статистички значајну разлику међу половима као ни међу типовима атријалне фибрилације.

У погледу биомаркера издвојили смо *CRP*, *BNP* и *Troponin I (cTnI)*.

У погледу *cTnI* није било статистички значајних разлика код болесника са пароксизмалном атријалном фибрилацијом када су подељени на мушки и женски пол, код жена 0,12 нг/мЛ (25-75 перцентил 0,028-0,340 нг/мЛ) код мушкараца 0,070 нг/мЛ (25-75 перцентил 0,022-0,575) при чему *p* вредност није била сигнификантна.

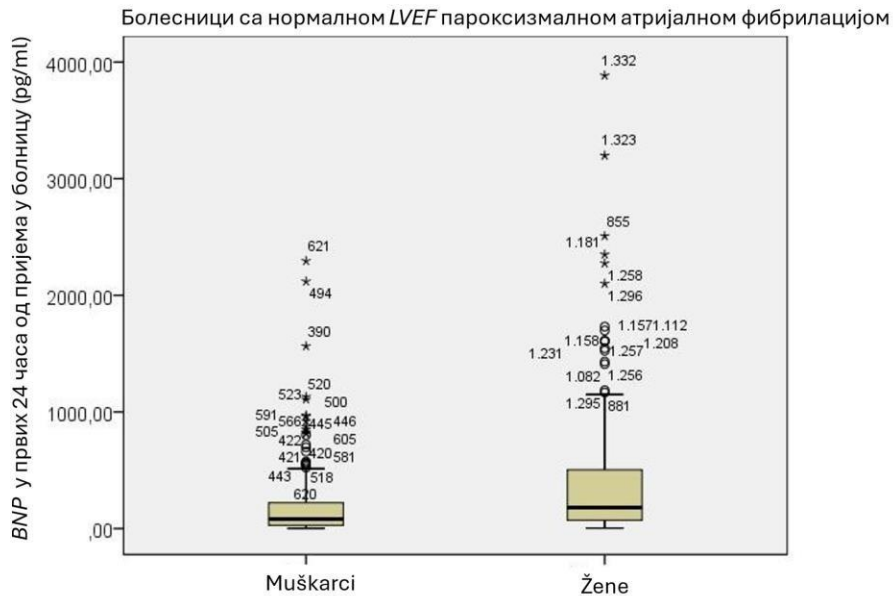
Такође код болесника није било статистички значајне разлике у погледу гломеруларне филтрације ( израчунате на основу *Cockcroft Goult* формуле и вредности креатинина на пријему) између мушкараца и жена са пароксизмалном атријалном фибрилацијом , за жене 53 мл/мин ( 25-75 перцентил 34-72 мл/мин) за мушкарце 63 мл/мин (25-75 перцентил 50-77 мл/мин) при чему је *p*=0,07.



Слика 10. Ниво серумског тропонина *cTnI* мерен у првих 24 *h* од пијема код болесника са пароксизмом атријалне фибрилације у акутној епизоди плућне тромбоемболије у погледу пола

У погледу биомаркера занимљиви резултати су добијени у групи болесника за очуваном ејекционом фракцијом леве коморе ( $EF > 50\%$ ) и вредностима *BNP*. Слика 11.

Код болесника са очуваном ејекционом фракцијом  $EФ > 50\%$  и пароксизмом атријалне фибрилације у акутној плућној тромбоемболији нађене су статистички значајно веће вредности *BNP*. Серумске вредности *BNP* мерене у овиру првих 24 часа од пријема су биле значајно веће код жена у односу на мушкарце и то 388 пг/мЛ (25-75 перцентил, 246-579 пг/мЛ) према 185 пг/мЛ (25-75 перцентил, 121-364 пг/мЛ), редом при чему је  $p=0,045$ . Слика 11.

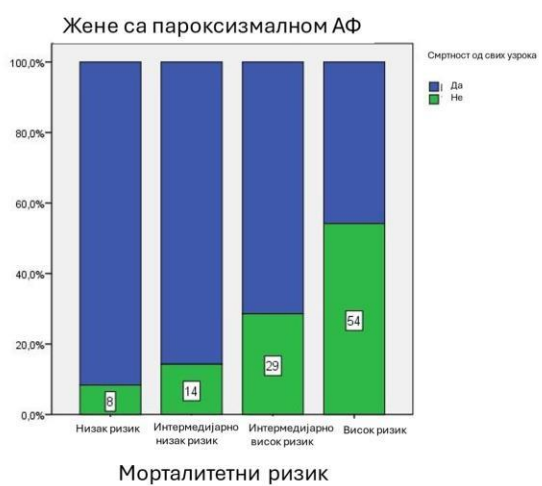
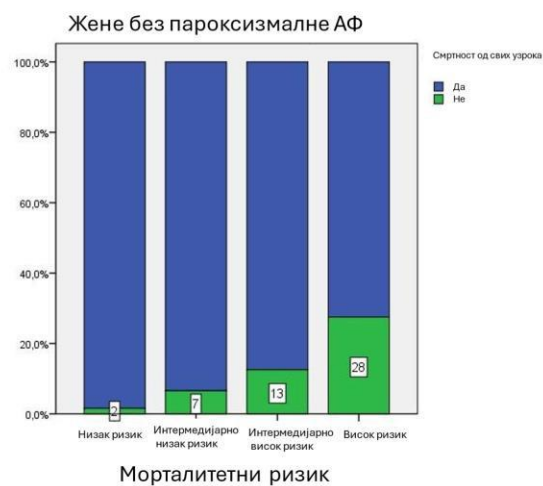
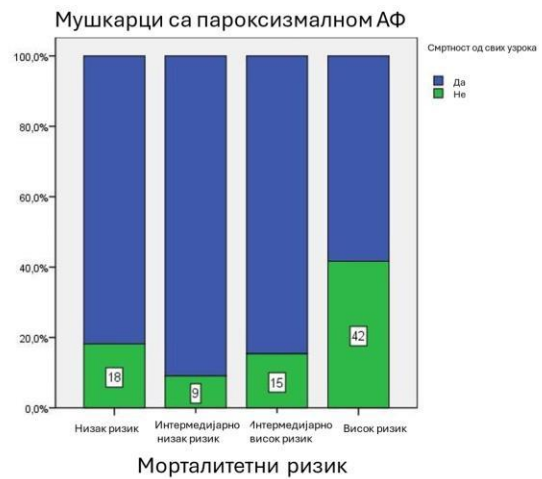
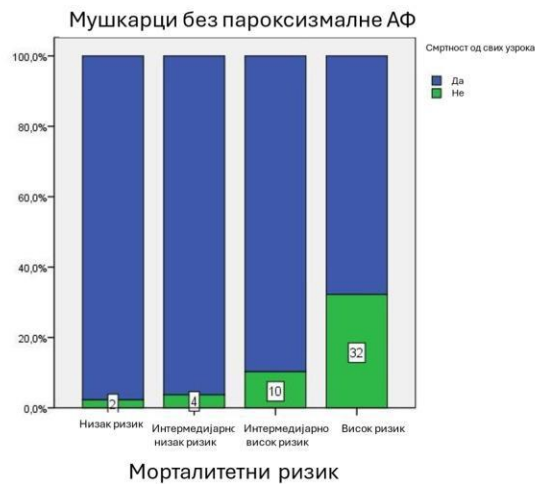


*BNP*- brain natriuretic peptide, *LVEF*- ејекциона фракција левог коморе.

Слика 11. Ниво *BNP* мерен у првих 24 h од пијема код болесника са пароксизмом атријалне фибрилације у акутној епизоди плућне тромбоемболије у погледу пола

Када смо урадили стратификацију болесника по ЕСЦ моделу морталитетног ризика добијени су значајни подаци. Код болесника женског пола који су имали пароксизам атријалне фибрилације нађена је статистички значајна већа хоспитална смртност код болесника са интермедијарно високим и високим морталитетним ризиком. Слика 12.



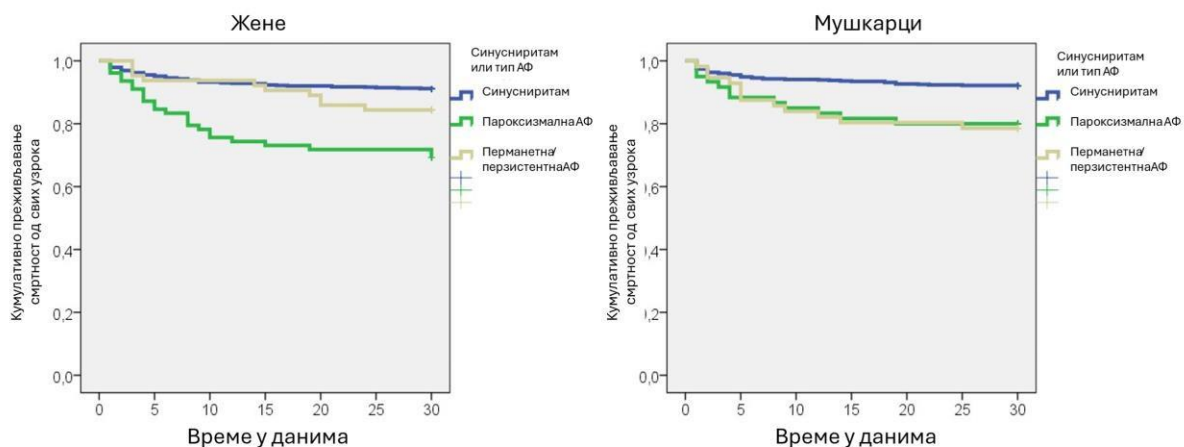


АФ- пароксизмална атријална фибрилација

Слика 12. Хоспитални морталитет од свих узрока у погледу присуства пароксизма атријалне фибрилације код мушкараца и жена гледано кроз стратуме морталитетног ризика по ЕСЦ (European Society of Cardiology) моделу.

У погледу хоспиталне смртности од свих узрока добијено је да у групи мушкараца она износи 8% према 20,4% према 21,4% за мушкарце у синусном ритму, за оне са

пароксизмалном атријалном фибрилацијом и за оне у перзистентној/перманентној атријалној фибрилацији, редом. У групи жена резултати су следећи 9,0% према 30,8% према 15,6% опет редом за жене у синусном ритму, оне са пароксизмалном атријалном фибрилацијом и оне са перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом, редом како су наведени резултати. Резултат је и графички приказан *Kaplan-Meier* кривама где видимо да је хоспитално преживљавање у групи мушкараца значано ниже код оних у ритму атријалне фибрилације док је у групи жена то само случај код жена са пароксизмалном атријалном фибрилацијом и то са снажном статистичком разликом ( $p < 0,001$ ). Слика 13. Ово је свакако најважнији резултат овог истраживања.



Слика 13. *Kaplan-Meier* криве хоспиталног морталитета код мушкараца и жена у погледу типа атријалне фибрилације (АФ)

Некоригована стопа ризика за хоспиталну смртност од свих узрока показује да пароксизмална атријална фибрилација представља значајан фактор ризика за морталитет [ $HR$ , 2,66; 95% *confidence interval* (CI), 1,41-4,99; и  $p=0,002$  за мушкарце и  $HR$  3,82; 95% *confidence interval* (CI), 2,39-6,11; и  $p=0,001$  за жене]. Перзистентна/перманентна атријална фибрилација само представља ризик хоспитални морталитет код мушкараца [ $HR$ , 2,82; 95% *confidence interval* (CI), 1,5-5,30; и  $p < 0,001$ ]. Али након што је учињена мултиваријантна регресиона анализа прилагођена за године и морталитетни ризик показало се да само присуство пароксизмалне атријалне

фибрилације код жена има предиктивну снагу за предвиђање хоспиталне смртности од свих узрока [HR, 2,072; 95% confidence interval (CI), 1,27-3,37; и  $p=0,003$ ]. Табела 8.

Мушкарци				
	Униваријантна регресиона анализа		Мултиваријантна регресиона анализа	
	HR (95%CI) за <i>all-cause</i> морталитет	p	HR (95%CI) за <i>all-cause</i> морталитет	p
Године	1,027 (1,010-1,043)	0,001	1,017(1,000-1,036)	0,055
Пароксизмална АФ	2,656(1,414-4,988)	0,002	1,610(0,847-3,061)	0,146
Перзистентна/ перманентна АФ	2,821(1,502-5,298)	0,001	1,534(0,790-2,978)	0,206
Интедијарно низак ризик	1,322(0,496-3,523)	0,577	1,092(0,395-3,015)	0,865
Интердијарно висок ризик	3,891(1,779-8,512)	0,001	3,311(1,503-7,293)	0,030
Висок ризик	13,285(6,103-28,921)	<0,001	10,978(4,985-24,176)	<0,001
Жене				
	Униваријантна регресиона анализа		Мултиваријантна регресиона анализа	
	HR (95%CI) за <i>all-cause</i> морталитет	p	HR (95%CI) за <i>all-cause</i> морталитет	p
Године	1,035(1,017-1,052)	<0,001	1,029(1,011-1,048)	0,002
Пароксизмална	3,817(2,387-6,105)	<0,001	2,072(1,274-3,371)	0,003
Перзистентна/ перманентна АФ	1,757(0,902-3,422)	0,097	1,079(1,011-1,048)	0,828
Интердијарно низак ризик	4,520(1,643-12,437)	0,003	3,982(1,446-10,968)	0,008
Интердијарно висок ризик	9,105(3,598-23,043)	<0,001	7,413(2,918-18,831)	<0,001
Висок ризик	23,387(9,202-59,436)	<0,001	18,461(7,198-47,345)	<0,001

HR= hazard ratio; CI=confidence interval; АФ= атријална фибрилација

Табела 8. Предиктори смртности од свих узрока код болесника са атријалном фибрилацијом у акутној плућној тромбоемболији у униваријантном и мултиваријантном моделу

Користећи интегрисани дискриминациони индекс (ИДИ) и укупни рекласификациони индекс (НРИ) као статистичке методе нашли смо да уколико додамо новонасталу пароксизмалну атријалну фибрилацију као варијаблу постојећем ЕСЦ моделу морталитетног ризика користећи *Cox*-регресиону анализу није дошло до рекласификације болесника ни у једној групи болесника подељених по полу а у погледу предикције морталитета од свих узрока и морталитет повезан са плућном тромбоемболијом ( НРИ није био значајан ни у једној групи). Али ако погледамо

групу жена додајући новонастали пароксизам атријалне фибрилације постојећем ЕСЦ моделу морталитетног ризика значајно долази до унапређење његове предиктивне моћи и у случају морталитета од свих узрока и у случају морталитета повезаног са плућном тромбоемболијом ( ИДИ значајан за оба исхода) у оквиру предефинисаних група ризика. Табела 9.

Исход	Мушкарци	Жене
Смртност од свих узрока		
IDI	0.005 (95% CI -0.002-0.035), p=0.286	0.022 (95% CI 0.004-0.063), p=0.013
NRI	0.120 (95% CI -0.205-0.283), p=0.306	0.180 (95% CI -0.201-0.275), p=0.525
MIRS	-0.007 (95% CI -0.016-0.002), p=0.100	-0.016 (95% CI -0.024-0.000), p=0.000
Смртност повезана са ПЕ		
IDI	0.005 (95% CI -0.005-0.054), p=0.379	0.010 (95% CI 0.000-0.041), p=0.040
NRI	0.134 (95% CI -0.471-0.450), p=0.571	0.165 (95% CI -0.232-0.257), p=0.651
MIRS	-0.004 (95% CI -0.024-0.007), p=0.213	-0.007 (95% CI -0.014--0.001), p=0.013

ПЕ – плућна тромбоемболија, ESC – *European Society of Cardiology*, IDI-интегрисани дискриминациони индекс, NRI- укупни рекласификациони индекс, MIRS- средње побољшање скорa ризика

Табела 9. Интегрисани дискриминациони индекс (ИДИ), укупни рекласификациони индекс (НРИ) и средње побољшање скорa ризика ( МИРС) када се дода пароксизмална атријална фибрилација ЕСЦ моделу морталитетног ризика за акутну плућну тромбоемболију у предвиђању хоспиталног морталитета од свих узрока и хоспиталног морталитета везаног за плућну тромбоемболију.

## 5.2. Резултати утицаја типова атријалне фибрилације на рану смртност у односу на старост болесника

У бази података коришћеној у овом делу истраживању на дан учињених анализа било је укључено укупно 1894 болесник са дијагностикованом плућном тромбоемболијом. 33 болесника је искључено на почетку због тога што су имали ритам различит од синусног ритма и ритма атријалне фибрилације, или нису имали податке о срчаном ритму у моменту уписивања у базу, тако да је статистичка обрада учињена на популацији од 1861 болесника. Табела 10. Болесници су потом подељени у две групе по годинама старости и то на болеснике који су имали 75 година и мање којих је било 1390, и на групу болесника старијих од 75 година којих је било 471. У целокупној

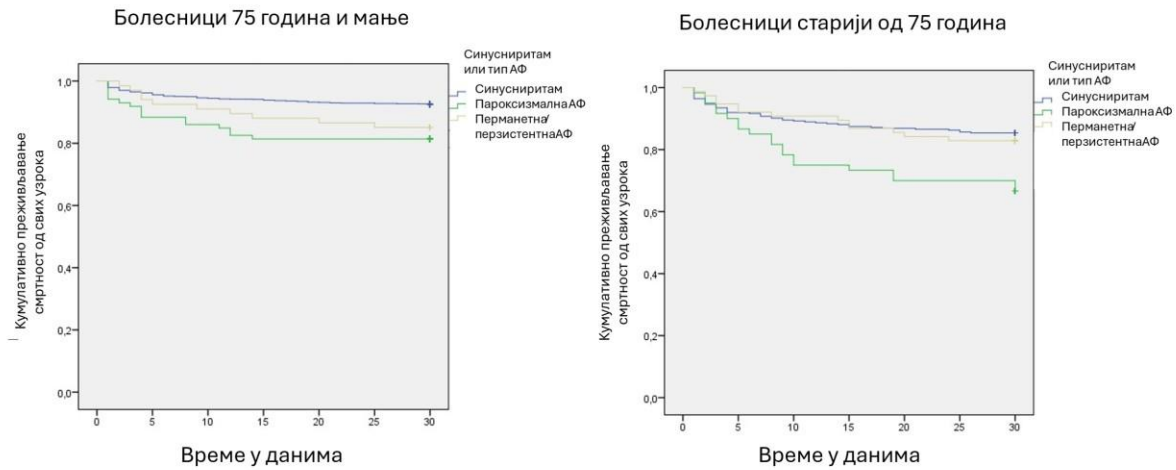
испитиваној популацији је идентификовано укупно 289 болесника (15,29%) који су имали поремећај у срчаном ритму по типу атријалне фибрилације. Међу болесницима са атријалном фибрилацијом у укупној популацији било је 146 (7,84%) болесника са новонасталим пароксизмом атријалне фибрилације и 143(6,68%) са перзистентном /перманентном атријалном фибрилацијом Табела 10. Када смо болеснике поделили по годинама старости у две групе, прва група 75 година и млађи и друга група старији од 75 година, преваленца пароксизмалне и перзистентне/перманентне атријалне фибрилације у првој групи је била 6,19% према 4,8% док је у другој групи износила 12,7% према 16,15%, редом при чему П вредност није била сигнификантна. Табела 10.

	Синусни ритам	Пароксизмална атријална фибрилација	Перзистентна/перманентна атријална фибрилација
Укупна популација 1861	1572 (84,47%)	146 (7,84%)	143 (7,68%)
75 година и млађи 1390	1237 (88,99%)	86 (6,19%)	67 (4,8%)
Старији од 75 година 471	335 (71,13%)	60 (12,7%)	76 (16,14%)

Табела 9. Дистрибуција болесника са синусним ритмом, пароксизмалном атријалном фибрилацијом и перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом у укупној популацији и подељено по годинама старости

У погледу хоспиталне смртности од свих узрока добијено је да у групи болесника са 75 година и млађих она износи 7,43% према 18,6% према 14,93% за оне у синусном ритму, за оне са пароксизмалном атријалном фибрилацијом и за оне у перзистентној/перманентној атријалној фибрилацији, редом. У групи болесника старијих од 75 година резултати су следећи 14,63% према 33,33% према 17,11% опет редом за оне у синусном ритму, оне са пароксизмалном атријалном фибрилацијом и оне са перзистентном/перманентном атријалном фибрилацијом, редом како су наведени резултати. Резултат је и графички приказан *Kaplan-Meier* кривама где видимо да је хоспитално преживљавање у групи млађих од 75 година значајно ниже код оних у

ритму атријалне фибрилације док је у групи старијих од 75 то само случај код оних са пароксизмалном атријалном фибрилацијом и то са снажном статистичком разликом ( $p < 0,001$ ). Слика 13. И ово представља један од најзначајнијих података овог истраживања.



Слика 13. *Kaplan-Meier* криве хоспиталног морталитета код болесника различитог животног доба у погледу типа атријалне фибрилације

## 6. ДИСКУСИЈА

Најважнији закључак овог истраживања је да новонастали пароксизам атријалне фибрилације код болесника женског пола и код болесника старијих од 75 година са акутном тромбоемболијом плућа представља значајан предиктор хоспиталне смрти, независно од ЕСЦ модела морталитетног ризика и година. Код мушкараца и код млађих од 75 година, новонастали пароксизам атријалне фибрилације током акутне фазе плућне тромбоемболије не представља независни фактор ризика за рани, односно хоспитални морталитат, када се коригује за ЕСЦ модел морталитетног ризика и године старости. У погледу перзистентне/перманентне атријалне фибрилације закључено је да она не представља независни предиктор раног морталитета, ни код жена, ни код мушкараца. Ови закључци донешени су на основу статистичке анализе података из базе РЕПЕР на 1600 односно 1861 болесника са акутном плућном тромбоемболијом. Према доступној литератури ово је једна од највећих база болесника са тромбоемболијом у нашем окружењу. У базу се уписују консекутивни болесници који нису унапред селектовани што добијеним подацима даје посебан значај јер пружају увид у реалне болеснике односно једну доста хетерогену групу са бројним коморбидитетима попут атријалне фибрилације чији смо утицај на исход тромбоемболије плућа проучавали. Подаци добијени из ове базе су најсличнији резултатима који се износе у стручној литератури из такозваних *real world* дата. У доступној литератури нема пуно података о утицају атријалне фибрилације, као најчешће *sustained* тахиаритмије, на болеснике са тромбоемболијом. И подаци који су доступни нису конзистентни у погледу повезаности АФ и тромбоемболије плућа. (121)

Већи део радова наводи да је атријална фибрилација независни предиктор морталитета код болесника са акутном ПТЕ међутим радови попут *Keller K.* и остали као и *Кораћевић G.* и остали износе супротне податке да нису нашли утицај АФ на исход РЕ.(122) Преваленца атријалне фибрилације у ПЕ према доступним подацима износи од 16-20 % што је знатно више од преваленце АФ у општој популацији где она износи 2-3%. Преваленца у групи испитаника обухваћеној базом РЕПЕР је око 16,12% што је конзистентно са доступним литературним подацима. Већа инциденца атријалне фибрилације у популацији болесника са ПЕ у односу на општу популацију може се објаснити и њиховом патофизиолошком повезаношћу. Смештањем тромба у плућне

артеријске крвне судове долази до повећања плућне васкуларне резистенције услед механичке обструкције али и услед ослобађања вазоконстрикторних медијатора. Десна комора је навикнута на релативно ниске притиске и на нагло повећање притиска се тешко акомодира, првенствено због много тањег и слабијег зида у односу на леву комору. Оптерећење десне коморе доводи до интервентрикуларно зависног поремећаја у дијастолном пуњењу леве коморе што доводи до смањења *cardiac output-a*. Уколико је опструкција мала плућна васкуларна резистенција и притисак у плућним артеријама остају нормални на рачун дистензије крвних судова. Код умереног степена опструкције плућна васкуларна резистенција и притисак у плућној артерији расту тако да иницијално ударни волумен десне коморе и *cardiac output* остају очувани на рачун повећања фреквенце и контрактилности. Максимални притисак који може нагло да генерише десна комора је око 40 mmHg и то код пацијената који немају коморбидитете односно ранија кардиоваскуларна обољења. Уколико је проценат опструкције велики десна комора се нагло дилатира, расте тензија зида ДК, пада притисак перфузије у коронарној циркулацији, долази до исхемије и дисфункције десне коморе уз пад *cardiac output-a* ДК. Тако дилатирана десна комора потискује интервентрикуларни септум и преко инервентрикларно зависног ефекта доводи до смањења дијастолног пуњења ЛВ и смањеног *cardiac outputa* ЛК. Акутно растезање зидова десне преткоморе може провоцирати атак атријалне фибрилације. Код болесника са плућном тромбоемболијом већа преваленца атријалне фибрилације је нађења код оних који су имали деснострану срчану слабост него код оних који су имали нормалну функцију десног срца, проценат се кретао око 39% према 12 %.(73,121,123)

Акутно растезање ткива преткомора доводи да подстицања како фокалног тригерована АФ тако и стварања могућности за re-entry тахикардију. Са друге стране морамо разматрати и чињеницу да је атријална фибрилација у основи плућне тромбоемболије и да на терену тромбоемболизма у оквиру АФ долази до настанка плућне тромбоемболије. Атријална фибрилација може довести до сва три неопходна чиниоца *Virchow-ljeve* тријаде у формирању тромбних маса или потенцирати њихово предходно присуство. У погледу хиперкоагуабилности као једног од услова за настанак тромбозе атријална фибрилација активира тромбоците и коагулациону каскаду.(64) Доступна сазнања иду у прилог чињеници да ирегуларно кретање зида преткоморе доводи до чешће колизије тромбоцита и њихове активације. Ирегуларност покрета зида предкоморе доводи и до оштећења ендотела услед чега се ослобађају из субендотелних



ћелија ткивни фактор. Ткивни фактор у присуству тромбоцитног фактора 3 доводе до формирања тромбина и фибриногена. Ово убрзава спољашњу коагулациону каскаду и доводи до скраћења протромбинског времена. Хиперкоагуабилност може бити подстакнута и хемоконцентрацијом која је последица супресије лучења вазопресина услед дистензије зида преткоморе а у исто време појачаном секресијом атријалног натриуретског пептида. (65,66) Хемоконцентрација доводи до стазе у кретању крви што је један од услова *Virchow-ljeve* тријаде. Стаза у кретању крви документована је у обе срчане преткоморе а нарочито у аурикули леве преткоморе. Карактеристична грађа аурикуле леве преткоморе уз бројне пектиналне мишиће је погодна средина за настанак тромба и овакав след дешавања је доказан у бројним радовима. Сличан начин размишљања можемо преликати и на десну преткомору и њену аурикулу, тако да је сасвим вероватно и изгледно да и у њој долази до стварања тромба у току атријалне фибрилације који може довести до дисталне емболизације и настанка плућне тромбоемболије. Директни докази за овакво размишљање недостају вероватно из више разлога. Водећи је највероватније што се епизоде плућне тромбоемболије настале на овај начин клинички ређе манифестују од рецимо емболизације настале на терену тромбозе аурикуле леве преткоморе која доведе до исхемијског можданог удара који је у фокусу неуролога и има чешће тежу клиничку слику. Ако сагледамо и са стране дијагностике, трансторакалним ултразвуком срца се може визуализовати и сагледати аурикула леве преткоморе док са аурикулом десне преткоморе то није лако могуће а трансезофагеална ехокардиографија са којом можемо сагледати аурикулу десне преткоморе се не ради и не саветује у акутној епизоди плућне тромбоемболије. (67)

Предпоставка се намеће да се већи део тромбних маса десне коморе и аурикуле десне коморе превиди и да нам заправо њихова учесталост није позната. У доступним студијама о присуству тромба десне коморе нема података о присуству атријалне фибрилације код ових болесника тако да је за сада учесталост тромба десне преткоморе и њихова повезаност са атријалном фибрилацијом непозната. У великој студији у коју су били укључени подаци са 23796 аутопсија нађена је иста преваленца тромба у десној преткомори као и у левој преткомори око 3,1 %.(68)

У аутопсијама болесника премнутих од плућне тромбоемболије нађено је присуство тромба у 7% болесника при чему код 62% болесника није било могуће доказати други разлог емболизације осим емболуса десне преткоморе. Насупрот резултатима са аутопсије резултати добијени ехокардиографијом нам доносе друге резултате.

Ехокардиографским студијама код болесника са атријалном фибрилацијом је доказан тромб у десној преткомори само код 0,4% до 7,5% болесника што је значајно мање него инциденца тромба у левој преткомори која се креће од 10% до 15 %. (69)

Доказан тромб у десној преткомори најчешће прати постојање тромба у левој преткомори и студијски подаци о изолованој тромбози десне преткоморе су ретки.(124)

Занимљива чињеница је да су тромби десне преткоморе значајно већи од тромба леве преткоморе и њихова величина варира од 12 до 35 mm и да као такви имају довољну масу да доведу до значајне опструкције на нивоу плућне циркулације. Бројни случајеви ПЕ без доказане дубоке венске тромбозе доњих екстремитета иду у прилог другим местима настанка тромбозе па и предложеном да тромб потиче из аурикуле десне коморе .(125,126)

Дистрибуција различитих типова атријалне фибрилације у бази РЕПЕР је слична подацима из доступне литературе па је у ретким радовима који се баве различитим типовима атријалне фибрилације попут *Karajewska* и остали инциденца атријалне фибрилације скоро па иста као у РЕПЕР-у 16% а инциденца пароксизмалне атријалне фибрилације нешто нижа него у РЕПЕР-у и износила је 7,9%, инциденца новонасталог пароксизма атријалне фибрилације у акутној ПЕ у РЕПЕР-у је износила 8,63%. У још једној доступној студији *Liu D.* и сарадници који су дефинисали новонастали пароксизам атријалне фибрилације слично као у овом истраживању инциденца је била слична као и у студији *Karajewska et all.* и у РЕПЕР бази података и износила је 7,16 %. (127,128)

У већини доступних студија можемо уочити да је инциденца пароксизмалне атријалне фибрилације већа од перзистентне/перманентне форме АФ код болесника са акутном ПЕ, што је на основу описаног могућег патофизиолошког механизма и очекивано да ће болесници развити новонастали пароксизам АФ услед наглог растезања зида преткоморе, са друге стране описује се већа могућност стварања тромботских маса у аурикули код болесника који се конвертују из ритма АФ у синусни и обрнуто него код болесника који су у перманентној АФ тако да и то донекле може објаснити већу инциденцу пароксизмалне АФ у акутним епизодама ПЕ. (122)

Ако погледамо дистрибуцију инциденце АФ по стратумима морталитетног ризика Слика 12. можемо уочити да је у групи болесника са високим ризиком инциденца АФ

била највећа што се такође може објаснити предложеним патофизиолошким механизмом јер су у овој групи болесници који су имали најекстензивније и најпромптније растезање зидова преткомора. Подаци о дистрибуцији инциденце различитих типова атријалне фибрилације у односу на пол у акутној фази ПЕ су још оскуднији. У складу са нама доступним подацима једини подаци о дистрибуцији типова АФ по половима налазе се у публикованом раду Ng A.C.C. и сарадника који су нашли благо већу инциденцу пароксизма атријалне фибрилације код мушкараца у односу на жене и то 1167 случајева на 100.000 особа-година и 840 случајева на 100.000 особа година, редом, што није случај у нашем истраживању које је показало да је инциденца пароксизмалне атријалне фибрилације код жена била нешто виша и износила 9,1% у односу на мушкарце где је инциденца у њиховој кохорти била 7,47%.(129) Нешто већа инциденца пароксизмалне АФ код жена се може објаснити и чињеницом да је маса десне преткоморе жена мање него код мушкараца, као таква је тањих зидова и њене компензаторне могућности приликом акутног оптерећења и стречинга су вероватно мање тако да је подложнија провоцираном атаку пароксизмалне АФ још један могући разлог је и то што су жене у овој групи испитаника биле старије у односу на мушкарце. . Свакако су неопходне нове и опсежније студије да би смо дошли до валиднијих података о дистрибуцији типова атријалне фибрилације у односу на пол код болесника са плућном тромбоемболијом. У доступним подацима из литературе може се уочити да је у последњој деценији забележен пад у морталитету од свих узрока код болесника и према раду Keller K. и сарадника процењено је да је морталитет пао са 20,4% на 13,9 %.(122)

Највероватнија објашњена за овакав значајан пад можемо наћи у следећим чињеницама: напредак у идентификовању фактора ризика за ПЕ, бољи протоколи лечења и повећање сензитивности дијагностичких метода у раном откривању ПЕ. Идеја и овог рада је да преко сегмента идентификације фактора ризика за морталитет у ПЕ као што је пароксизмална атријална фибрилација покушамо да додатно смањимо морталитет. У студији Barra и сарадника хоспитални морталитет је износио 22,8% док је 30-то дневни морталитет био 35,1% што је у великој мери конзистентно са нађеним морталитетом у РЕПЕР бази. У погледу раног морталитета у односу на пол болесника подаци су оскуднији али у раду Agrawal и сарадника доступни су подаци да је рани морталитет од свиг узрока био виши код жена у односу на мушкарце ( *odds ratio OR*, 1,09;95% *confidence interval (CI)*, 1,03 до 1,015) што су подаци који су у складу са

нађеним у нашој студији.(130) На жалост по нашим сазнањима нема доступних података о морталитетном ризику када болеснике поделимо по полу и типовима атријалне фибрилације, тако да не можемо да поредимо са нашим добијеним резултатима али у исто време сматрамо да ова чињеница представља значајан податак у погледу одлуке о модалитету лечења ПЕ. Парентерална антикоагулантна терапија представља први корак у лечењу акутне плућне тромбоемболије и са њеном применом се не би требало чекати чак и код сумње на ПЕ, а када је дијагностикована, примена је обавезна. Присуство атријалне фибрилације је још један значајан фактор за рану примену антикоагулантне терапије собзиром на ризик од емболизације повезаним са АФ.(96)

Хепарини ниске молекуларне масе (*LMWH*) или *fondaparinux* имају извесну предност у односу на примену нефракционисаног хепарина а као главни разлог издвајамо мању вероватноћу компликација у виду великог крварења или хепарином индуковане тромбоцитопеније.(131–133) По постављању дијагнозе ПЕ најважнији корак у лечењу је стратификација ризика од раног морталитета. Болесници са високим ризиком од ране смртности се морају лечити агресивније и то најчешће подразумева примену фибринолитичке терапије. У клиничкој пракси код примене фибринолитичке терапије предност имају такозвани фибринолитици друге генерације попут ткивног активатора плазминогена у односу на прву генерацију фибринолитика попут стрептокиназе и урокиназе. Код болесника са интермедијарним ризиком је одлука о терапији доста тежа јер примена фибринолитичке терапије код ових болесника повећава ризик од крварења а да притом не повећава проценат преживљавања. Процена ризика се заснива на процени хемодинамске нестабилности а они хемодинамски стабилни се стратификују на основу клиничких и лабораторијских знакова дисфункције десне коморе и на основу присуства коморбидитета који утичу на преживљавање. Управо значај овог истраживања је на овом месту процене од морталитета јер атријална фибрилација као један од коморбидитета може утицати на доношење одлуке о модалитету даљег лечења. Резултат овог рада упућује на то да пароксизмалну атријалну фибрилацију код женског пола морамо сматрати значајним независним предиктором смртности и уколико је она присутна морамо размотрити агресивнији приступ у лечењу. Вероватно постоји више разлога зашто је пароксизмална атријална фибрилација независни предиктор смртности само код женског пола. Десна комора код жена је значајно мање масе, за око 8%, значајно је мањег волумена, за око 7% и има значајно већу ејекциону

фракцију, за око 4%, у односу на десну комору мушкараца што може бити један од разлога.(134)

Као таква у атаку пароксизма атријалне фибрилације са брзим коморским одговором може бити подложнија бржем смањеној кардиопулмоналној резерви и да на тај начин доприноси бржем хемодинамском колапсу. Промптно растезање зида десне коморе у акутној ПЕ доводи до наглог отпуштања *BNP* односно *NT-proBNP*. Подаци из објављених студија наводе да постоје значајне разлике у висини серумског *BNP* међу половима и да су вредности *BNP* и *NT-proBNP* веће код женског пола у односу на мушки пол.(103) Разлике су највероватније условљене полним хормонима односно утицају тестостерона на активност неприлизина који смањује ниво натриуретских пептида а са друге стране естроген смањује експресију гена који синтетишу и утичу на излучивање неприлизина што утиче да серумске вредности натриуретских пептида код жена буду веће. И у нашој студији смо нашли да су вредности *BNP* код жене биле знатно веће него у популацији мушкараца, али такође су вредности биле и знатно веће него оне у доступној литератури. У групи болесника код којих смо проучавали *BNP* били су укључени само болесници са ејекционом фракцијом леве коморе већом од 50% ( $EФ > 50\%$ ) да би смо донекле избегли утицај дисфункције ЛК на вредности *BNP*. Због недостатка података нисмо могли да искључимо допринос левостране атријалне кардиомиопатије вредностима *BNP* али собзиром на њену повезаност са АФ која је саставни део овог проучавања одлучили смо се за обраду података као таквих. Били смо у могућности да искључимо утицај других фактора на ниво *BNP* пре свега некардијалних фактора попут нивоа хемоглобина и хематокрита. На жалост нисмо имали довољно података о полним хормонима да би смо и њих разматрали тако да ова тема остаје отворена за даље дискусије.

У резултатима студије добили смо да уколико додамо атријалну фибрилацију као варијаблу ЕСЦ моделу морталитетног ризика то не доводи до рекласификације болесника у већу класу ризика, што је и у складу са неколико предходних студија које су се бавиле утицајем атријалне фибрилације на ПЕ.(135)

Међутим најинтересантнији податак ове студије је у томе уколико би смо новонастали пароксизам атријалне фибрилације у женској популацији уврстили као варијаблу у ЕСЦ морталитетни модел то значајно побољшава предикторну моћ и у погледу ране смртности од свих узрока и у погледу ране смртности везане за плућну

тромбоемболију. У клиничкој пракси ово је значајан податак јер нам помаже у одлуци о евентуалној ескалацији терапије код лечења оваквих болесника.

## 6.1 ОГРАНИЧЕЊА СТУДИЈЕ

Број болесника укључених у ову студију вероватно није довољан да се са сигурношћу испитају сви фактори повезаности атријалне фибрилације и плућне тромбоемболије у односу на пол али сматрамо да је број довољан да се донесу валидни закључци о утицају новонасталог пароксизма атријалне фибрилације на стратификацију ризика код болесника женског пола, свакао су неопходне будуће студија за валидацију ових података.

Слично као и у другим ретроспективним анализама на мултицентричним регистрима поједини подаци недостају али и у табели са најзначајнијим демографским подацима показали смо да је проценат недостајућих података низак тако да није могао са великим значајем утицати на резултате студије.

Собзиром да већи део болесника није имао континуирани мониторинг срчаног ритма могуће да су неке епизоде пароксизма атријалне фибрилације код болесника пропуштене током акутне фазе ПЕ али собзиром да постоји конзистентност података добијених у студији са подацима из других истраживања убеђени смо да је највећи део пароксизма АФ забележен.

У тежњи да избегнемо могућност различите интерпретације ПЕ повезане смртности од стране различитих доктора који раде у различитим центрима одлучили смо се да главни исход који се прати буде смртност од свих узрока као примарни исход јер он представља синтезу свих узрока при чему смртности доприноси и ПЕ.

## 7. ЗАКЉУЧЦИ

1. Новонастали пароксизам атријалне фибрилације код жена са акутном тромбоемболијом плућа је значајан предиктор раног морталитета независно од ЕСЦ модела морталитетног ризика и година док код мушкараца не представља независни предиктор исхода.
2. Ако се у анализу укључе само болесници са ЕФЛК која је већа од 50% жене које имају пароксизам атријалне фибрилације у акутној плућној тромбоемболији имају знатно веће вредности серумског БНП у односу на мушкарце.
3. Код болесника женског пола који су имали пароксизам атријалне фибрилације нађена је статистички значајно већа хоспитална смртност код болесника са интермедијарно високим и високим морталитетним ризиком у односу на мушке кохорте одговарајућег ризика.
4. Користећи интегрисани дискриминациони индекс (ИДИ) и укупни рекласификациони индекс (НРИ) као статистичке методе нашли смо да уколико додамо новонасталу пароксизмалну атријалну фибрилацију као варијаблу постојећем ЕСЦ моделу морталитетног ризика користећи *Cox* регресиону анализу није дошло до рекласификације болесника ни у једној групи болесника подељених по полу а у погледу предикције морталитета од свих узрока и морталитета повезаног са плућном тромбоемболијом
5. У групи жена додајући новонастали пароксизам атријалне фибрилације постојећем ЕСЦ моделу морталитетног ризика значајно долази до појачања његове предиктивне моћи и у случају морталитета од свих узрока и у случају морталитета повезаног са плућном тромбоемболијом у оквиру предефинисаних група ризикаа.
6. Код болесника старијих од 75 година који су имали пароксизам атријалне фибрилације у акутној плућној тромбоемболији нађена је значајно већа хоспитална смртност у односу на болеснике са 75 и мање година.



## 8. ЛІТЕРАТУРА

1. Stein PD, Matta F. Epidemiology and Incidence: The Scope of the Problem and Risk Factors for Development of Venous Thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2010 Dec;31(4):611–28.
2. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 5;24(4).
3. Jarman AF, Mumma BE, Singh KS, Nowadly CD, Maughan BC. Crucial considerations: Sex differences in the epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes of acute pulmonary embolism in non-pregnant adult patients. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021 Feb;2(1):e12378.
4. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010 Oct;8(10):2105–12.
5. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):277–87.
6. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008 Mar;246(3):941–6.
7. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 Apr 29;6(4):e010324.
8. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan 16;41(1):3–14.
9. Morseth B, Geelhoed B, Linneberg A, Johansson L, Kuulasmaa K, Salomaa V, et al. Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: results from the MORGAM Consortium. *Open Heart.* 2021 Jul 2;8(2):e001624.
10. <http://www.healthdata.org/gbd> .
11. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014;6:213–20.
12. 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 J Cardiothorac Surg.* 2016 Nov;50(5):e1–88.
13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998 Sep 8;98(10):946–52.

14. Koracevic G, Atanaskovic V. Is Atrial Fibrillation a Prognosticator in Acute Pulmonary Thromboembolism? *Medical Principles and Practice*. 2010;19(2):166–166.
15. Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, Cushman M, Chen LY, Michos ED, et al. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Apr;16(4):670–9.
16. Hald EM, Enga KF, Løchen M, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, et al. Venous Thromboembolism Increases the Risk of Atrial Fibrillation: The Tromsø Study. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jan 27;3(1).
17. Ebner M, Rogge NIJ, Parwani AS, Sentler C, Lerchbaumer MH, Pieske B, et al. Atrial fibrillation is frequent but does not affect risk stratification in pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2020 Jan 1;287(1):100–13.
18. van Langevelde K, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):933–46.
19. Brink A, Elf J, Svensson PJ, Engström G, Melander O, Zöller B. Sex-Specific Risk Factors for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in a Population-Based Historical Cohort Study of Middle-Aged and Older Individuals. *J Am Heart Assoc*. 2023 Mar 7;12(5):e027502.
20. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16).
21. Wang TJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2004 Nov 24;292(20):2471.
22. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, Emdin CA, Mahajan R, Lau DH, et al. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Dec;9(12).
23. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT, Dublin S, Jensen PN, et al. Association of Body Mass Index, Diabetes, Hypertension, and Blood Pressure Levels with Risk of Permanent Atrial Fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2013 Feb 13;28(2):247–53.
24. Tsang JYC, Lamm WJE. Estimation of endothelin-mediated vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Pulm Circ*. 2012;2(1):67–74.
25. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical Activity and Incidence of Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation*. 2008 Aug 19;118(8):800–7.
26. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep;66(9):985–96.

27. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, et al. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2007 Dec 8;29(1):71–8.
28. Kiuchi MG, Chen S, Hoye NA. The effects of different physical activities on atrial fibrillation in patients with hypertension and chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract*. 2017 Sep 30;36(3):264–73.
29. Benjafield A V, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687–98.
30. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7(1).
31. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *JAMA Cardiol*. 2018 Jun 1;3(6):532.
32. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman K V., et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2003 May 27;107(20):2589–94.
33. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015 May;169(5):647-654.e2.
34. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):840–4.
35. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2010 Aug;25(8):853–8.
36. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103–16.
37. Okin PM, Hille DA, Larstorp ACK, Wachtell K, Kjeldsen SE, Dahlöf B, et al. Effect of lower on-treatment systolic blood pressure on the risk of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Hypertension*. 2015 Aug;66(2):368–73.
38. O’Neal WT, Soliman EZ, Qureshi W, Alonso A, Heckbert SR, Herrington D. Sustained pre-hypertensive blood pressure and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2015 Mar;9(3):191–6.

39. Neefs J, van den Berg NWE, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, et al. Aldosterone Pathway Blockade to Prevent Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol.* 2017 Mar;231:155–61.
40. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: Inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2006 Aug;152(2):217–22.
41. Naji F, Suran D, Kanic V, Vokac D, Sabovic M. Statins and amiodarone improve freedom from recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Med Sci Monit.* 2009 Sep;15(9):CR494-8.
42. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* 2011 Aug;8(8):1160–6.
43. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Sep 11;25(13):1437–51.
44. Cheng W, Lo L, Lin Y, Chang S, Hu Y, Hung Y, et al. Cigarette smoking causes a worse long-term outcome in persistent atrial fibrillation following catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 May;29(5):699–706.
45. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, et al. Alcohol and Vagal Tone as Triggers for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Aug;110(3):364–8.
46. McManus DD, Yin X, Gladstone R, Vittinghoff E, Vasani RS, Larson MG, et al. Alcohol Consumption, Left Atrial Diameter, and Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep;5(9).
47. Conen D. Alcohol Consumption and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *JAMA.* 2008 Dec 3;300(21):2489.
48. Gémes K, Malmö V, Laugsand LE, Loennechen JP, Ellekjaer H, László KD, et al. Does Moderate Drinking Increase the Risk of Atrial Fibrillation? The Norwegian HUNT (Nord-Trøndelag Health) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 11;6(10).
49. 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 Jan 2;382(1):20–8.
50. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):501–9.
51. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3527–61.
52. Mazza JJ. Hypercoagulability and venous thromboembolism: a review. *WMJ.* 2004;103(2):41–9.

53. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg.* 2000 May;31(5):895–900.
54. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest.* 2008 Jan;133(1):143–8.
55. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000 Oct;48(1):23–33.
56. Markides V. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart.* 2003 Aug 1;89(8):939–43.
57. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine.* 1998 Sep 3;339(10):659–66.
58. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 21;23(1):6.
59. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation.* 2002 May 21;105(20):2442–8.
60. Gould PA, Yii M, McLean C, Finch S, Marshall T, Lambert GW, et al. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006 Aug;29(8):821–9.
61. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):327–34.
62. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 26;51(8):802–9.
63. Cheniti G, Vlachos K, Pambrun T, Hooks D, Frontera A, Takigawa M, et al. Atrial Fibrillation Mechanisms and Implications for Catheter Ablation. *Front Physiol.* 2018;9:1458.
64. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial Fibrillation Activates Platelets and Coagulation in a Time-Dependent Manner: A Study in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jan;29(1):106–12.
65. Baumgartner HR. The role of blood flow in platelet adhesion, fibrin deposition, and formation of mural thrombi. *Microvasc Res.* 1973 Mar;5(2):167–79.
66. Imataka K, Nakaoka H, Kitahara Y, Fujii J, Ishibashi M, Yamaji T. Blood hematocrit changes during paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1987 Jan 1;59(1):172–3.
67. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun;41(12):2245–51.

68. Ögren M, Bergqvist D, Eriksson H, Lindblad B, Sternby NH. Prevalence and risk of pulmonary embolism in patients with intracardiac thrombosis: a population-based study of 23 796 consecutive autopsies. *Eur Heart J*. 2005 Jun 1;26(11):1108–14.
69. Ozer O, Sari I, Davutoglu V. Right Atrial Appendage: Forgotten Part of the Heart in Atrial Fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2010 Apr 7;16(2):218–20.
70. Cresti A, García-Fernández MA, Miracapillo G, Picchi A, Cesareo F, Guerrini F, et al. Frequency and Significance of Right Atrial Appendage Thrombi in Patients with Persistent Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014 Nov;27(11):1200–7.
71. Sahin T, Ural D, Kilic T, Bildirici U, Kozdag G, Agacdiken A, et al. Right Atrial Appendage Function in Different Etiologies of Permanent Atrial Fibrillation: A Transesophageal Echocardiography and Tissue Doppler Imaging Study. *Echocardiography*. 2010 Apr;27(4):384–93.
72. Geibel A. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *European Respiratory Journal*. 2005 May 1;25(5):843–8.
73. Aziz EF, Kukin M, Javed F, Musat D, Nader A, Pratap B, et al. Right Ventricular Dysfunction is a Strong Predictor of Developing Atrial Fibrillation in Acutely Decompensated Heart Failure Patients, ACAP-HF Data Analysis. *J Card Fail*. 2010 Oct;16(10):827–34.
74. Yang P, Li H, Zhang J, Xu X. Research progress on biomarkers of pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2021 Oct;15(10):1046–55.
75. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Jan;39(1):55–9.
76. Parent F, Maître S, Meyer G, Raherison C, Mal H, Lancar R, et al. Diagnostic value of D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism: results from a multicentre outcome study. *Thromb Res*. 2007;120(2):195–200.
77. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 5;2016(8):CD010864.
78. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Söhne M, Leebeek FWG, Bossuyt PMM, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost*. 2010 Oct;104(4):831–6.
79. Stals MAM, Klok FA, Huisman M V. Diagnostic management of acute pulmonary embolism in special populations. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Jul;14(7):729–36.
80. Marín F, Roldán V, Climent VE, Ibáñez A, García A, Marco P, et al. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 2004 Oct;90(10):1162–6.

81. Ohara K, Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, et al. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008 Jun 6;126(3):316–21.
82. Siegbahn A, Oldgren J, Andersson U, Ezekowitz MD, Reilly PA, Connolly SJ, et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation - prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost.* 2016 May 2;115(5):921–30.
83. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018 Feb;37(1):4–11.
84. Febra C, Macedo A. Diagnostic Role of Mean-Platelet Volume in Acute Pulmonary Embolism: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2020;14:1179548420956365.
85. Schutzman LM, Rigor RR, Khosravi N, Galante JM, Brown IE. P-Selectin Is Critical for De Novo Pulmonary Arterial Thrombosis Following Blunt Thoracic Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2019 Apr;86(4):583–91.
86. Dzudovic J, Dzudovic B, Subota V, Antunovic M, Stavric M, Subotic B, et al. Differences between activities of coagulation factors after one month of therapy with different direct oral anticoagulant in pulmonary embolism patients. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Apr;44(2):236–42.
87. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy.* 2017 Feb;37(2):236–48.
88. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res.* 2017 Dec 1;113(14):1708–18.
89. Bi W, Liang S, He Z, Jin Y, Lang Z, Liu H, et al. The Prognostic Value of the Serum Levels of Brain Natriuretic Peptide, Troponin I, and D-Dimer, in Addition to the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, for the Disease Evaluation of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Int J Gen Med.* 2021 Jan;Volume 14:303–8.
90. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent Prognostic Value of Cardiac Troponin T in Patients With Confirmed Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2000 Jul 11;102(2):211–7.
91. WALTER T, APFALTRER P, WEILBACHER F, MEYER M, SCHOENBERG SO, FINK C, et al. Predictive value of high-sensitivity troponin I and D-dimer assays for adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Exp Ther Med.* 2013 Feb;5(2):586–90.
92. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007 Jul 24;116(4):427–33.
93. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in

- patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1605–16.
94. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ V, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
  95. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, et al. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. 2008. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK75334/>.
  96. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543–603.
  97. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003 Nov 1;92(9):1124–7.
  98. Wozakowska-Kapłon B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004 Jun;93(12):1555–8.
  99. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1768–74.
  100. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2274–84.
  101. Suissa L, Bresch S, Lachaud S, Mahagne MH. Brain natriuretic peptide: a relevant marker to rule out delayed atrial fibrillation in stroke patient. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):e103-10.
  102. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail*. 2000 Jun;6(2):92–6.
  103. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Sep 4;40(5):976–82.
  104. Bachmann KN, Huang S, Lee H, Dichtel LE, Gupta DK, Burnett JC, et al. Effect of Testosterone on Natriuretic Peptide Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar;73(11):1288–96.



105. Kuroski de Bold M. Estrogen, natriuretic peptides and the renin–angiotensin system. *Cardiovasc Res.* 1999 Mar 1;41(3):524–31.
106. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A, Kelercioglu N, Meral M, Gorguner AM, et al. Predictive value of serum Hs-CRP levels for outcomes of pulmonary embolism. *Clin Respir J.* 2016 Mar;10(2):163–7.
107. Verma S, Yeh ETH. C-reactive protein and atherothrombosis—Beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2003 Nov;285(5):R1253–6.
108. Büyüksirin M, Anar C, Polat G, Karadeniz G. Can the Level of CRP in Acute Pulmonary Embolism Determine Early Mortality? *Turk Thorac J.* 2021 Jan;22(1):4–10.
109. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):3006–10.
110. Korantzopoulos P, Kalantzi K, Siogas K, Goudevenos JA. Long-term prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008 Oct;31(10):1272–6.
111. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, Ezekowitz MD, Andersson U, Connolly SJ, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2015 Dec;170(6):1151–60.
112. Wang W, Zhao X, Ren Y, Qiao P. Therapeutic effect evaluation of reteplase on acute pulmonary embolism. *Pak J Pharm Sci.* 2018 May;31(3):899–905.
113. Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: A systemic review. *Clin Chim Acta.* 2017 Nov;474:44–53.
114. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schäfer K, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014 May 5;111(5):996–1003.
115. Sbarouni E, Georgiadou P, Chaidaroglou A, Degiannis D, Voudris V. Heart-type fatty acid binding protein in elective cardioversion of atrial fibrillation. *Clin Biochem.* 2011 Aug;44(12):947–9.
116. Montani F, Bianchi F. Circulating Cancer Biomarkers: The Macro-revolution of the Micro-RNA. *EBioMedicine.* 2016 Mar;5:4–6.
117. Righini M, Roy P -M., Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011 Oct;9(10):2115–7.
118. Jiménez D. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2010 Aug 9;170(15):1383.

119. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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 Feb;137(2):263–72.
120. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
121. Barra SNC, Paiva LV, Providência R, Fernandes A, Leitão Marques A. Atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: prognostic considerations. *Emerg Med J*. 2014 Apr;31(4):308–12.
122. Keller K, Prochaska JH, Coldewey M, Gobel S, Ullmann A, Jünger C, et al. History of deep vein thrombosis is a discriminator for concomitant atrial fibrillation in pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2015 Nov;136(5):899–906.
123. Koracevic G, Atanaskovic V. Is Atrial Fibrillation a Prognosticator in Acute Pulmonary Thromboembolism? *Medical Principles and Practice*. 2010;19(2):166–166.
124. Cresti A, García-Fernández MA, Miracapillo G, Picchi A, Cesareo F, Guerrini F, et al. Frequency and Significance of Right Atrial Appendage Thrombi in Patients with Persistent Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014 Nov;27(11):1200–7.
125. Sahin T, Ural D, Kilic T, Bildirici U, Kozdag G, Agacdiken A, et al. Right Atrial Appendage Function in Different Etiologies of Permanent Atrial Fibrillation: A Transesophageal Echocardiography and Tissue Doppler Imaging Study. *Echocardiography*. 2010 Apr;27(4):384–93.
126. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, Løchen M -L., Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromsø study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Jan;13(1):10–6.
127. Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, Kosacka U, Milewski R, Krajewski J, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Course of Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
128. Liu D, Shi S, Liu X, Ye T, Wang L, Qu C, et al. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. *BMJ Open*. 2021 Sep 22;11(9):e047658.
129. Ng ACC, Chung T, Yong ASC, Wong HSP, Chow V, Celermajer DS, et al. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 Jan 1;4(1):122–8.
130. Agarwal S, Clark D, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender Disparities in Outcomes and Resource Utilization for Acute Pulmonary Embolism Hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol*. 2015 Oct 15;116(8):1270–6.
131. Cossette B, Pelletier MÈ, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of Bleeding Risk in Patients Exposed to Therapeutic Unfractionated or

- Low-Molecular Weight Heparin: A Cohort Study in the Context of a Quality Improvement Initiative. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010 Jun 4;44(6):994–1002.
132. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. In: Prins MH, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
  133. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005 Nov 1;106(9):3049–54.
  134. Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H, et al. Sex and Race Differences in Right Ventricular Structure and Function. *Circulation*. 2011 Jun 7;123(22):2542–51.
  135. Tang RB, Jing YY, Xu ZY, Dong JZ, Du X, Wu JH, et al. New-Onset Atrial Fibrillation and Adverse In-Hospital Outcome in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Nov;46(8):887–94.

## БИОГРАФИЈА

Рођен 1977. године у Лесковцу где је завршио основну школу и Гимназију. Медицински факултет у Београду уписао 1996. године и дипломирао 2002. године са просечном оценом 8,86. Потом у оквиру редовног војног рока завршио Школу резервних официра санитетске службе и своју каријеру наставио у Војсци Србије као Управник Генералштабне амбуланте ВС а касније као Командир санитетског одељења Гарде ВС. Специјализацију из интерне медицине уписао 2010. године у Војномедицинској академији и завршио 2014. године са одличним успехом. Запошљен у Клиници за кардиологију ВМА као Начелник одсека за аритмологију и електрофизиологију срца. Докторске студије уписао 2016. године на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета у Београду. У два наврата учествовао у мировним мисијама ВС у оквиру контингента Уједињених нација и Европске уније као лекар интерниста. Бави се и научним радом и као први аутор или коаутор објавио је више радова у домаћим и страним индексираним медицинским часописима. Аутор је поглавља у уџбенику за студенте медицинских наука „Увод у клиничку праксу“. Члан је више домаћих и страних удружења кардиолога. Живи у Београду, ожењен и отац двоје деце.

Објављени рад из докторске дисертације:

**Djuric I, Dzudovic B, Subotic B, Dzudovic J, Matijasevic J, Benic M, Salinger S, Mitevska I, Kos L, Kovacevic-Preradovic T, Simovic S, Miloradovic V, Savicic T, Bozovic B, Bulatovic N, Kafedzic S, Neskovic AN, Kocev N, Marinković J, Obradovic S.**

New-Onset Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Pulmonary Embolism Is Associated with All-Cause Hospital Mortality in Women but Not in Men. *Diagnostics* (Basel). 2023 May 23;13(11):1829. doi: 10.3390/diagnostics13111829. PMID: 37296681; PMCID: PMC10252450.