

BIOMARKERI ATRIJALNE KARDIOPATIJE I MOŽDANI UDAR NEUTVRĐENOG POREKLA

Isidora Semnic¹, Željko Živanović²

¹Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad

²Medicinski fakultet Novi Sad, Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

BIOMARKERS OF ATRIAL CARDIOPATHY AND EMBOLIC STROKE OF UNDETERMINED SOURCE

Isidora Semnic¹, Željko Živanović²

¹University of Novi Sad, Medical faculty, Novi Sad, Serbia

²Medical Faculty of Novi Sad, Department for Neurology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SAŽETAK

Istraživanja ukazuju na to da patološki atrijalni supstrat može izazvati embolijski moždani udar (MU) čak i kod pacijenata bez atrijalne fibrilacije (AF). Ovo stanje se naziva atrijalna kardiopatija (AK) i ukazuje na promene srčanih pretkomora koji mogu da prethode AF. Supklinička (asimptomatska) AF može se detektovati kod 30% pacijenata koji imaju embolijski moždani udar neutvrđenog porekla (Embollic Stroke of Undetermined Source – ESUS). Cilj ovog narativnog pregleda je da na osnovu aktuelnog pregleda literature pruži podatke o patogenezi i markerima AK, povezanosti AK i ESUS-a i terapijskim mogućnostima u slučaju njene detekcije radi prevencije embolijskog događaja. AK kao patološki supstrat pre razvoja manifestne AF može biti potencijalni mehanizam nastanka ESUS-a. Evaluacija biomarkera AK: p terminalni talas u VI odvodu (p terminal force VI – PTFVI > 5.000 μ Vms), N terminalni moždani natriuretski peptid (N-terminal probrain natriuretic peptid – NT-proBNP > 250 pg/ml) i uvećanje leve pretkomore (Left atrial enlargement – LAE \geq 3 cm/m²) mogu biti polazne tačka za identifikaciju rizika od ESUS-a, kao i za pravovremenu terapijsku intervenciju MU primenom direktne oralne antikoagulantne terapije (DOAK) kod ESUS-a pacijenta sa AK. Zaključuje se da su biomarkeri AK korisni za dinamično dugoročno praćenje pacijenata radi detekcije supkliničke AF. Potpuna etiološka procena za klasifikaciju pacijenata u ESUS grupu i dugotrajno praćenje pacijenata radi otkrivanja supkliničke AF faktori su koji komplikuju razumevanje veze između AK i ESUS-a. Dalja istraživanja AK kao faktora rizika za ESUS izuzetno su značajna s obzirom na to da studije još nisu dokazale da je AK stanje koje je indikacija za uvođenje DOAK.

Ključne reči: srčana oboljenja, atrijalna fibrilacija, embolijski moždani udar

UVOD

Razumevanja odnosa između atrijalne fibrilacije (AF) i pojave moždanog udara (MU) postaje sve značajnija tema aktuelnih istraživanja u oblasti neurologije i kardiologije. AF je najčešći tip srčane aritmije i posledica je abnormalne električne aktivnosti unutar pretkomora srca, što dovodi do njihovog ubrzanog i nepravilnog rada. Ova tahiaritmija može biti paroksizmalna (trajanje kraće od sedam dana) ili perzistentna (duže od sedam dana) (1).

ABSTRACT

Research indicates that a pathological atrial substrate can cause embolic stroke even in patients without atrial fibrillation (AF). This condition is called atrial cardiopathy - (AC) and it indicates changes in the heart's atria that can precede AF. Subclinical (asymptomatic) AF can be detected in 30% of patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS). The objective of this narrative review is to provide, based on the current literature review, data on the pathogenesis and markers of AC as well as therapeutic possibilities in case of detection of AC in order to prevent an embolic event. AC as a pathological substrate before the development of manifest AF may be a potential mechanism of ESUS. Evaluation of AC biomarkers: p terminal force VI (PTFVI > 5,000 μ Vms), N-terminal probrain natriuretic peptid (NT-proBNP > 250 pg/ml) and Left atrial enlargement (LAE \geq 3 cm/m²) can be a starting point for ESUS risk identification as well as for timely therapeutic stroke intervention using direct oral anticoagulant therapy (DOAC) in ESUS patients with AC. To conclude, AC biomarkers are useful for monitoring patients with AC who may be at an increased risk for developing ESUS. A detailed and complete etiological assessment to classify patients into the ESUS group and dynamic long-term follow-up of patients to detect subclinical AF are complicating factors for understanding the connection between AC and ESUS. Further research in the area of AC as a risk factor for ESUS is needed since the studies have not proven that AC is an indication for the introduction of DOAC.

Key words: heart diseases; atrial fibrillation; embolic stroke.

Supklinička AF je nesimptomatska ponavljajuća tahiaritmija kratkog trajanja (1).

Okultna – skrivena AF (forma supkliničke AF) prepoznata je kao važan faktor koji doprinosi MU neutvrđenog porekla, izazivajući interesovanje za praćenje kliničkih, elektrofizioloških i biohemijskih parametara AF. Model mehanizama kojima AF dovodi do MU doveo je do koncepta atrijalne kardiopatije (AK), koja, prema istraživanjima, čak i u odsustvu klinički manifestne AF može biti faktor rizika za MU (2).

AK podrazumeva abnormalnosti u strukturi ili funkciji atrijuma koje povećavaju rizik od MU, čak i u odsustvu AF (3). AK patofiziološki predstavlja formiranje abnormalnog atrijalnog supstrata kao što su proširenje pretkomore, poremećena funkcija miocita i fibroza srčanog mišića, za koje se pretpostavlja da individualno ili u koezistenciji mogu biti uzrok nastanka embolusa (4). Na osnovu rezultata randomizovanih kontrolisanih ispitivanja, AK se definiše prisustvom najmanje jednog od sledećih kriterijuma: povećana voltaža p terminalnog talasa u V1 odvodu (p-terminal force V1 – PTFV1 > 5.000 μ Vms), vrednost N terminalnog moždanog natriuretskog peptida (N-terminal probrain natriuretic peptid – NT-proBNP >250 pg/ml) i uvećanje leve pretkomore (Left atrial enlargement – LAE \geq 3 cm/m²) (5).

AF i AK imaju dvosmeran odnos, pri čemu jedna predisponira drugu i dele zajedničke faktore rizika. Ovo može objasniti zašto se tromboembolija može dogoditi čak i u odsustvu AF. I AK i AF mogu biti uzrok embolijskog moždanog udara neutvrđenog porekla (Embolic Stroke of Undetermined Source – ESUS). Uprkos postojanju navedenih dijagnostičkih kriterijuma, do danas ne postoje preporuke za standardizovanu dijagnozu AK. Za indikaciju AK mogu se koristiti različiti markeri, kao i za evaluaciju rizika od MU kod ESUS pacijenata (4). Kao indikatori AK u literaturi se navode i paroksizmalna supraventrikularna tahikardija (PSVT), povišene vrednosti srčanog troponina (cTnT), nakupljanje gadolinijuma na magnetnoj rezonanci (MR) srca i haplotipi utvrđeni genetskim testiranjem (6). S obzirom na heterogenost metoda koje mogu da detektuju mehaničku i strukturnu abnormalnost srčanih pretkomora, standardizacija preporuka pomogla bi da se AK preciznije klasifikuje i da se oforme terapijski pravci za poboljšanje individualnog tretmana ovog stanja (6). Iako se za približno do 40% ishemijskih MU može smatrati da im je uzrok nastanka nepoznat, definicija kriptogenom MU (KMU) često ostaje nejasna (7).

TOAST kriterijumi (Trial of ORG in Acute Stroke Treatment) (8) klasifikuju MU kao kriptogeni kada se nijedan uzrok MU ne može identifikovati čak ni uz detaljnu etiološku procenu. Međutim, KMU podrazumeva i MU kod kojih dijagnostička procena nije bila potpuna, kao i one u kojima se različiti etiološki faktori poklapaju uključujući supkliničku AF, AK, otvoren ovalni foramen, nedijagnostikovane malignitete, neaterosklerotične vaskulopatije i bolesti leve komore (4). Stoga, termin ESUS predložen je 2014.godine da opiše nelakunarni ishemijski MU bez utvrđenog kardioembolijskog izvora (9). S obzirom na preciznost novog termina, ova definicija je danas široko prihvaćena i olakšava napredak kliničkih ispitivanja u smislu procene potencijala direktne oralne antikoagulantne terapije (DOAK) u smanjenju recidiva MU kod ESUS pacijenata (9).

AK, kao strukturni poremećaj pretkomora, predisponira nastanak tromba, a time i embolijskog MU čak i u odsustvu AF, te je pravovremena dijagnostika AK ključna. Ovaj mehanizam sugerise da DOAK može biti korisnija od antitrombotične terapije kod ESUS pacijenata sa AK (8). Objedinjeni rezultati istraživanja ukazuju na to da je potreban veći broj studija o korelaciji između biomarkera AK i rizika od MU. Osim toga, još je manje izveštaja o povezanosti biomarkera AK s prognozom pacijenata sa ESUS-om (3). U ovom pregledu literature razmatramo rezultate istraživanja povezanosti AK i ESUS-a. Pominju se i neka kritična pitanja u vezi sa evaluacijom graničnih vrednosti parametara detekcije AK, dužine monitoringa pacijenata pod rizikom i potrebe, odnosno mogućnosti uvođenja DOAK radi prevencije MU. S obzirom na to da pojedina istraživanja i dalje traju, ovaj pregled literature sumira neke od rezultata najvažnijih studija, sa mogućim pravcima budućih istraživanja.

PATOGENEZA ATRIJALNE KARDIOPATIJE

AK podrazumeva skup promena u strukturi, kontraktilnosti i elektrofiziološkom kapacitetu atrijuma s potencijalom da se proizvedu klinički relevantne manifestacije (10). Nedavna patofiziološka istraživanja sugerisu da degeneracija leve pretkomore, uključujući remodeliranje, fibrozu i oštećenje endotelih ćelija i kardiomiocita, može indukovati stvaranje tromba i izazvati emboliju (10). Biološki proces starenja promovise remodeliranje pretkomora, što dalje dovodi do strukturnih i električnih promena. AK povećava rizik od MU kod pacijenata sa AF, ali je važno napomenuti da AK može predisponirati embolijski MU, čak i u odsustvu AF (11).

BIOMARKERI ATRIJALNE KARDIOPATIJE

Postoji nekoliko potencijalnih biomarkera koji ukazuju na atrijalnu kardiopatiju, uključujući strukturne, elektrofiziološke, hemodinamske, serumske, genetske i radiološke biomarkere (tabela 1) (11).

Strukturni biomarkeri

Umerena LAE (\geq 47 mm kod muškaraca i \geq 43 mm kod žena) i teška LAE (\geq 52 mm kod muškaraca i \geq 47 mm kod žena) pokazatelji su strukturnih promena u atrijumu i povezani su sa većim rizikom od ishemijskog MU u odnosu na grupu sa normalnim dijametrom leve pretkomore (\leq 38 kod žena; \leq 40 kod muškaraca) (12). Studija u Severnom Menhetnu iz 2015. godine uključila je 655 pacijenata s podatkom o prvom ishemijskom MU koji su praćeni u proseku četiri godine. Umerena do teška LAE je nezavisan prediktor rizika rekurentnog kardioembolijskog ili KMU (13). U kohorti ovog istraživanja, 18,9% pacijenata imalo je u ličnoj anamnezi

podatak o AF. Međutim, interakcija između LAE i AF nije dokazana, što sugerira da efekat LAE na rekurentne podtipove kriptogenog ili kardioembolijskog MU nije pod uticajem AF. Nakon isključivanja pacijenata sa istorijom AF u analizama osetljivosti, oni sa umerenim do teškim LAE imali su veći rizik od rekurentnog KMU, a povezanost veličine leve pretkomore sa KMU ostala je značajna. Nijedan od pacijenata s prethodnim MU i umerenim do teškim LAE nije imao AF u vreme drugog dijagnostikovanog MU (13).

Kao drugi strukturni biomarker u literaturi se navodi i prisustvo fibroze leve pretkomore na magnetnoj rezonanci srca koja je u korelaciji s rizikom od MU (14). Na MR srca fibrotična područja vizualizuju se kao oblasti odloženog i povećanog nakupljanja gadolinijuma, te se pomoću njih može identifikovati kardijalni izvor embolusa (15). Analiza 387 pacijenata sa AF otkrila je da su pacijenti sa već postojećim MU imali značajno veći nivo fibroze od onih koji nisu doživeli MU (14).

Elektrofiziološki biomarkeri

Na standardnom elektrokardiogramu (EKG), PTFV1 > 4,000 $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$ je marker atrijalne disfunkcije i rizika od MU (11). Povećani PTFV1 može biti rezultat hipertrofije leve pretkomore, fibroze i povećanog pritiska punjenja i smatra se da odražava strukturalno i funkcionalno oštećenje leve pretkomore (16). Analiza kohorte slučajeva u studiji Severni Menhetn ukazala je na povezanost između PTFV1 i incidentnog ishemijskog MU (10).

PSVT je benigni poremećaj ritma koji je povezan sa palpitacijama, ali koji prema ranijim istraživanjima ne povećava rizik od MU (11). Međutim, praćenje pacijenata sa PSVT otkrilo je da je 19% pacijenata razvilo AF u proseku od 1,5 godine (17). Osim toga, velika kohortna studija sprovedena u Kaliforniji otkrila je da je PSVT povezana sa ishemijskim MU, čak i u odsustvu AF, ukazujući na moguće postojanje nedokazanih morfoloških promena pretkomora i AK (18).

Ektopični atrijalni ritam se takođe smatra faktorom rizika za ishemijski MU. U studiji u Kopenhagenu 678 pacijenata starosti od 55 do 75 godina bez istorije kardiovaskularnih bolesti, MU ili AF podvrgnuto je 48 sati mobilnom EKG-u i praćeno je 15 godina. Dokazano je da rizik od MU bio dvostruko veći u populaciji sa atrijalnom ektopijom u odnosu na grupu bez ovog poremećaja (19).

Hemodinamski biomarkeri

Rezultati istraživanja pokazuju da je hemodinamski smanjena brzina protoka u levoj pretkomori (< 20 cm/s) povezana sa formiranjem tromba i kasnijim kardioembolijskim MU, nezavisno od postojanja AF (11). Opservaciona studija 786 pacijenata sa KMU otkrila je da je smanjena brzina protoka leve pretkomore na transezofagealnoj ehokardiografiji povezana sa višestrukim infarktima (20).

Serumski biomarkeri

Serumski biomarkeri koji ukazuju na atrijalnu disfunkciju povezani su sa rizikom od MU, čak i kod ljudi bez manifestne AF (11). NT-proBNP oslobađa miokard kao odgovor na naprezanje srčanog mišića, te se koncentracije NTproBNP > 250 pg/mL mogu smatrati prediktorima insulta nakon AF (11). Vrednost viša od ≥ 100 pg/mL korisna je za odabir pacijenata sa MU koji zahtevaju duže praćenje pomoću Holter EKG-a, ehokardiografskih pretraga srca i ultrazvučnih pretraga vratnih krvnih sudova (11).

cTnT je biomarker oštećenja miokarda koji se koristi za otkrivanje ishemijske miokarda. U ARIC studiji (The Atherosclerosis Risk in Communities) na 10.902 pacijenata bez MU, posmatranih u proseku od 11,3 godine, visoka koncentracija cTnT bila je značajno povezana sa kardioembolijskim MU (21). Ovaj podatak ukazuje na mogućnost da promena i oštećenje miokarda u vidu ishemijske takođe doprinose AK i riziku od MU.

Genetski biomarkeri

Dokazano je da su dva polimorfizma jednog nukleotida (rs2200733 i rs10033464) povezana sa razvojem AF i MU, posebno kardioembolijskog podtipa, čak i kod pacijenata kod kojih klinička AF nije otkrivena (22, 23). Dok paroksizmalna AF kod ovih pacijenata može biti asimptomatska, njihova genetska predispozicija može uključivati potencijalne abnormalnosti levog atrijuma u pravcu AK, koje dovode i do AF i do MU (11).

Radiološke metode

Od radiološke dijagnostike u upotrebi su najčešće ehokardiografija, kompjuterizovana tomografija i MR srca, kojom se detektuje gadolinijum u slučaju srčane fibroze pretkomora, kao indikatora strukturne abnormalnosti pretkomora (15).

EMBOLIJSKI MOŽDANI UDAR NEUTVRĐENOG POREKLA

Za približno do 40% ishemijskih MU može se smatrati da im je uzrok nastanka nepoznat (7). Definicija ESUS-a zahteva da pacijent sa MU prođe potpunu etiološku procenu, što podrazumeva isključivanje: 1) malih dubokih infarkta u distribuciji prodornih cerebralnih krvnih sudova putem neuroradiološke obrade; 2) intrakranijalne ili ekstrakranijalne stenoze isključene radiološkim pretragama; 3) kardioembolijskog izvora putem transtorakalne ehokardiografije, elektrokardiografije i najmanje 24-časovnog praćenja rada srca; 4) drugih, manje čestih uzroka MU kao što su vaskulitis, hiperkoagulabilnost ili disekcija (9). ESUS najčešće zahvata teritoriju glavnih grana ili distalnih krajnjih grana cerebralnog arterijskog stabla, ukazujući na udaljeni embolijski izvor (9).

Pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza ESUS-a uglavnom su mlađi pacijenti (srednja starost od 65 godina) sa manje sistemskih faktora rizika u odnosu na druge grupe MU, a težina MU je često blaža (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS do 5). Stopa recidiva u ESUS-u u proseku iznosi 4,5% godišnje, što je više nego kod ne-ESUS MU. S obzirom na to da uzroci ESUS-a ostaju dugo nepoznati, prema rezultatima studija, skoro 86% ESUS pacijenata lečeno je antitrombocitnom terapijom (7).

Povezanost AK i ESUS-a

Višestruki faktori rizika za MU, kao što su starenje i vaskularni faktori rizika, mogu biti odgovorni za atrijalni supstrat i povećavati rizik od AF i tromboembolija. Ukoliko dođe do MU, autonomne promene i zapaljenje retrogradno povećavaju rizik od AF i rekurencije MU (11). U studiji Cardiovascular Health Study, među 3.723 učesnika bez MU i detektovane AF na početku praćenja, 585 učesnika razvilo je incidentni ishemijski MU tokom prosečnih 12,9 godina praćenja. Povišene vrednosti PTFV1, NT-proBNP i detektovana incidentna AF svaki su nezavisno i u udruženom modelu bili povezani sa ishemijskim MU, za razliku od LAE, za koju, ni pojedinačno a ni udruženo s drugim biomarkerima AK, nije dokazana asocijacija sa rekurentnim MU (13). Rezultati o vezi između dilatacije leve pretkomore na ehokardiogramu i rizika od MU, nezavisno od klinički očigledne AF, u prethodnim studijama nisu konzistentni (24). Za razliku od studije Cardiovascular Health Study, Northern Manhattan Stroke Study utvrdila je povezanost između umerene i teže forme LAE i kriptogenog MU, nezavisno od AF (13). U studiji izvedenoj na 846 pacijenata sa MU, prevalencija AK (definisane kao $PTFV1 > 5.000 \mu V \square ms - LAE \geq 47 \text{ mm}$ kod muškaraca i $\geq 43 \text{ mm}$ kod žena) bila je veća kod ESUS pacijenata nego kod pacijenata sa neembolijskim MU (prouzrokovanim aterosklerozom velikih krvnih sudova ili bolešću malih krvnih sudova) (26,6 prema 12,1%, retrospektivno) (25).

Akampa i saradnici poredili su dve grupe ESUS pacijenata (sa blažom, $NIHSS \leq 5$ i težom formom, $NIHSS > 5$, ESUS MU) i utvrdili da su biomarkeri AK (abnormalnost trajanja p talasa i umereno do izraženo LAE) bili značajno viši kod grupe sa težom formom ESUS-a (26). Takođe, kod težeg ESUS-a prosečna starost je bila viša i preovladavali su ženski pol i veća učestalost mitralne kalcifikacije. Poseban parametar koji je ovim istraživanjem istaknut jeste disperzija p talasa (razlika između najdužeg i najkraćeg trajanja p talasa), koji čak i u prisustvu normalne veličine leve pretkomore predstavlja indeks atrijalne električne heterogenosti, odražavajući prisustvo promene atrijalne mikroarhitekture i mogućih inflamatornih mehanizama koji mogu da favorizuje

pojavu AK (26). Ova studija potvrdila je prethodna istraživanja koja dovode u vezu markere AK, naročito indeks zapremine levog atrijuma i elektrokardiografski markere, kao značajne prediktore novonastale AF i recidive ESUS-a (27,28).

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI KOD ATRIJALNE KARDIOPATIJE

Mišljenja autora u vezi s terapijskim opcijama u slučaju detekcije biomarkera AK nisu u potpunosti konzistentna. Japanska istraživačka studija povezanosti AK i KMU iz 2022. sugerise da je AK u smislu rizika od nastanka MU etiološki najbližnja AF, te da ova grupa pacijenata može imati koristi od antikoagulantne terapije, posebno DOAK (11). Posebno su važni rezultati već pomenute studije Akampa i saradnika, jer dokazuju da teške ESUS pacijente karakteriše veći rizik od AK (26). Međutim, čak i ako je AK, nezavisno od pojave AF (29), stanje koje obuhvata promene u makrostrukтури i mikrostrukтури koje su povezane sa ishemijskim MU, aktuelni dokazi ne ukazuju na efikasnost antikoagulantne terapije u ESUS-u koji je povezan samo sa AK, bez identifikacije epizoda AF (30). Iz tog razloga, intenzivno praćenje EKG-a posebno je važno za otkrivanje supkliničke AF i odabir najprikladnije terapije u ovoj podgrupi ESUS-a (31).

Randomizovano kliničko ispitivanje NAVIGATE ESUS pokazalo je da 15 mg rivaroksabana dnevno ne smanjuje rekurentni MU u poređenju sa aspirinom kod pacijenata sa ESUS-om (32). Rizik od rekurentnog MU kod obe grupe bio je približno 5% godišnje. Međutim, primena DOAK značajno smanjuje rizik od MU kod pacijenata sa AF i u grupi pacijenata sa ESUS-om i LAE $> 4,6 \text{ cm}$ (koja je podložnija pojavi AF). Zabeležena je 1,7% godišnja stopa ishemijskog MU kod grupe lečene sa rivaroxabanom u odnosu na 6,5% rekurencije MU kod terapije aspirinom (32). Takođe, RE-SPECT ESUS studija nije uspešla da pokaže da DOAK terapija sprečava recidive MU nakon ESUS-a, ali je pretpostavljeno da određene podgrupe visokog rizika – kao što su pacijenti sa AK, koja je povezana sa većim rizikom od MU – mogu imati koristi od DOAK (33). Konačno, rezultati najnovije studije, koja je objavila svoje rezultate 2023. godine, The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke (ARCADIA) potvrđeno je da bolesnici sa ESUS-om i AK nemaju koristi od prevencije rekurentnog MU ukoliko su na terapiji DOAK u odnosu na aspirin (34). Studija se vodila primarnom hipotezom da je apiksaban efikasniji od aspirina za prevenciju MU kod pacijenata sa KMU i dijagnostikovanom AK (35). ARCADIA je izvedena na 185 lokacija u Kanadi i Sjedinjenim Američkim Državama, sa regrutovanih 1.015 pacijenata. Ispitivanje je uključilo pacijente s dijagnozom ESUS-a u poslednjih šest meseci koji su imali dokaze AK

Tabela 1. Biomarkeri povezani sa AK i rizikom od MU.

Strukturni	Povećanje leve pretkomore Miokardna fibroza
Elektrofiziološki	PTFV1 PSVT Atrijalna ektopija
Hemodinamski	Smanjena brzina protoka krvi u levom atrijumu
Serološki	NT-proBNP, cTnT
Genetski polimorfizmi	rs2200733, rs10033464
Radiološki	CT srca Regije odloženog nakupljanja gadolinijuma na MRI srca

definisane kao prisustvo jednog ili više od sledećeg: PTFV1 > 5,000 μ V ms, NT-proBNP > 250 pg/ml i leva pretkomora prečnika ≥ 3 cm/m². Bolesnici su randomizirani na grupu koja je koristila apiksaban 5 mg dva puta dnevno plus placebo ili aspirin 81 mg dnevno plus placebo. Pacijenti sa utvrđenim kardioembolijskim izvorom MU, uključujući i AF, nisu bili podobni, a ako je pacijentima dijagnostikovana aritmija nakon randomizacije, započeto je sa antikoagulantnom terapijom (34, 35).

Iako neki od rezultata studija podržavaju primenu DOAK kod određenih podgrupa pacijenata sa AK, potrebna su dalja istraživanja kako bi se razumeo mehanizam ESUS-a i primenio individualni terapijski pristup u kliničkoj praksi.

DISKUSIJA

Postoji nekoliko otvorenih pitanja iz oblasti AK i ESUS-a. ESUS podrazumeva nelakunarni ishemijski MU bez identifikovanog kardioembolijskog izvora (9). Na nekonzistentnost rezultata u pogledu važnosti AK kao uzroka ESUS-a doprinose i otežana selekcija pacijenata u grupu ESUS-a usled nedovoljno kompletne dijagnostičke obrade, skrininga i niske specifičnosti određenih skrining metoda. Iako su specifični dijagnostički kriterijumi za AK i pragovi koji ukazuju na povećan rizik od MU i dalje nedovoljno jasno definisani, većina studija došla je do zaključka da se AK definiše parametrima atrijalne disfunkcije kao što su PTFV1, NT-proBNP i LAE (11).

U literaturi se najčešće navode i drugi serumski, ehokardiografski i radiološki markeri atrijalnog oštećenja koji se, ipak, u praksi ređe koriste. Neki od u studijama ispitivanih jesu: povišene vrednosti D-dimera, Von Vilenbrandovog faktora (36), i aktivnost metaloproteaze u slučaju dilatacije pretkomore i rizika od formiranja tromba (37). Bitno je naglasiti da su ovi biomarkeri nespecifični, a visoki nivoi mogu odražavati infekciju ili akutnu inflamatornu reakciju (10). Studija Akampa i saradnika u odnosu na standardne ehokardiografske znake AK ističe se po detaljnoj evaluaciji abnormalnosti p talasa: bolesnici s težim formama ESUS-a u odnosu na lakšu formu ESUS-a

imali su više vrednosti:

- disperzije p talasa – razlike između najdužeg i najkraćeg p talasa, čija je normalna vrednost manja od 40 ms, dok se kod težih formi evidentira trajanje duže od 87 ms,
- duže trajanje p talasa (131 ms vs 125 ms),
- više vrednosti indeksa p talasa (standardna devijacija prosečnog trajanja p talasa u svih 12 odvoda EKG-a (16 ms vs 15 ms) (26).

Studije su takođe pokazale da se dopler ultrazvučna tehnika može koristiti kao precizan marker atrijalne funkcije (38). Iako su kompjuterizovana tomografija i MR srca još uvek u relativno ranim fazama primene u dijagnostici AK, sposobnost da identifikuju rani stepen atrijalne strukturne promene preciznije bi verifikovao procese koje nisu jasno izraženi volumetrijskom (ehokardiografija) ili funkcionalnom procenom (doplerom registrovano formiranje tromba) (10). Razvojem tehnologije studije se sve više bave elektroanatomskim mapiranjem, koje se koristi za invazivnu karakterizaciju supstrata AK. Koristeći različite tehnike, ovi sistemi omogućavaju brzu reprodukciju atrijalne anatomije sa 3-D prikazom promene u vidu atrijalne fibroze kao posledice paroksizmalne ili supkliničke AF (10).

Važnost utvrđivanja AK ogleda se u mogućnosti detekcije supkliničke AF, koja može biti okidač KMU. ASSERT studija (Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke) pokazala je da je kod 10% pacijenata sa implantabilnim uređajem za monitoring srčanog ritma, u periodu praćenja od 2,5 godine pre nastupa ishemijskog MU ili sistemske embolizacije otkrivena supklinička atrijalna tahiaritmija (39). Viši procenat detekcije AF pokazalo je ispitivanje TRENDS (Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli) (kod 27,5% pacijenata dijagnostikovana je AF 30 dana pre pojave cerebrovaskularnih događaja ili sistemskih embolija) (40). U dva randomizovana kontrolisana ispitivanja, dokazano je da ambulantno praćenje srčanog rada nakon KMU povećava detekciju AF: Ispitivanje EMBRACE (Event Monitor Belt for Recording Paroxysmal Atrial fibrillation After a Cerebral

ischemic Event) pokazalo je da je 30 dana neprekidnog praćenja sa eksternim uređajem superiorno u odnosu na standardnih 24 sata neprekidnog praćenja (12). CRISTAL-AF (Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation) ispitivanje je istaklo prednosti korišćenja implantiranog uređaja za praćenje rada srca koji može da registruje paroksizmalnu AF u trajanju od tri godine nakon implantacije. Štaviše, u CRISTAL-AF, stopa MU na godinu dana bila je niža kod učesnika koji su nasumično raspoređeni u grupu sa implantabilnim srčanim monitorom u poređenju sa onima koji su dodeljeni konvencionalnom praćenju (12). Ovaj pristup tridesetodnevno monitoringa bio bi u skladu s podacima koji sugerišu da se verovatnoća otkrivanja AF može predvideti na osnovu istorije pacijenta i EKG nalaza (npr. produženi PR interval) ili serumskih biomarkera (BNP), koji upravo predstavljaju i obeležja AK (4). Rezultati Cardiovascular Health Study sugerišu da EKG i serumski biomarkeri mogu biti rani korelati AK, a time i potencijalne AF, koji se javljaju čak i pre strukturnih promena u atrijumu (13).

Uprkos nedovoljno usaglašenim kriterijumima, Ning 2022. sumira u svom pregledu literature da su istraživanja saglasna u stavu da su povećane vrednosti markera AK kao što su NT-proBNP > 250 pg/mL ili PTFV1 > 5.000 $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$, uz kontinuirani monitoring pacijenata, bitni faktori u definisanju AK kao mogućeg embolijskog uzroka za ESUS (4, 25).

Kliničke implikacije

Dok je antikoagulantna terapija povezana sa smanjenim rizikom od MU kod pacijenata sa AF, postavlja se pitanje da li DOAK smanjuje rizik od MU kod pacijenata s vrlo kratkim ili retkim ciklusima supkliničke AF u čijoj osnovi može biti AK (12). O tome svedoči WARSS (Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) studija, koja je bila multicentrično randomizovano ispitivanje antikoagulantne terapije sa varfarinom naspram terapije sa aspirinom za sekundarnu prevenciju MU kod ljudi sa MU nekardioembolijskog mehanizma (12). Iako je primarni rezultat ispitivanja bio da nije bilo dokaza o prednostima antikoagulansa u odnosu na aspirin među svim pacijentima uključenim u ispitivanje, postojali su dokazi o koristi među onima sa povišenim vrednostima NT-proBNP. Među učesnicima koji su imali nivoe NT-proBNP od 750 pg/ml ili više, lečenje varfarinom bilo je povezano sa smanjenim rizikom od MU ili smrti nakon dve godine u poređenju sa lečenjem aspirinom (12). Iako je u fokusu ove studije bila prevencija nekardioembolijskih mehanizama MU, u osnovi MU kod ove grupe ispitanika može biti AK koja povećava rizik od kardioembolizacije, čime se delimično objašnjava efikasnost antikoagulantne terapije u ovoj studiji.

Slično tome, u sekundarnoj analizi ispitivanja

NAVIGATE-ESUS postojali su dokazi da su antikoagulansi bili korisniji od aspirina među onima sa umerenim do teškim LAE (41) Teorijski koncept ESUS-a zasnovan je na činjenici da je većina KMU embolijska, te bi prema tome antikoagulantna terapija mogla biti korisna za ovu grupu pacijenata (4). Međutim, ni studija NAVIGATE ESUS (41) niti RE-SPECT ESUS (33), koja je ispitivala efekat dabigatrana naspram aspirina kod pacijenata sa nedavnim ESUS-om, nije potvrdila ovu hipotezu, ukazujući na to i da antikoagulantna terapija povećava rizik od krvarenja (2). Konačno, saopštenjem rezultata najnovijeg randomizovanog ispitivanja, ARCADIA trial, ne dokazuje se prednost DOAK u odnosu na aspirin kod bolesnika sa AK u prevenciji ESUS-a. (34) Kamel 2023. navodi da bi razlog za neuspeh ovih ispitivanja mogao biti pogrešan izbor biomarkera AK ili senzitivnosti praga za njenu detekciju kao i kasno uvođenje DOAK u ARCADIA studiji (dva meseca) nakon prvog MU, ali i ističe da ne treba odustati od identifikacije pacijenata koji bi imali benefite od uvođenja DOAK radi prevencije ESUS-a (34).

Takođe, komplikovan i heterogen mehanizam nastanka ESUS-a ukazuje na važnost traganja za individualnim patofiziološkim mehanizmom samog MU, što je ponekad teško dokazati.

ZAKLJUČAK

AK bi trebalo smatrati jednim od mogućih mehanizama nastanka ESUS-a. Iako postoje dijagnostički biomarkeri oštećenja atrijuma i rizika od ESUS-a, AK i dalje predstavlja složen spektar poremećaja srčane funkcije. Koncept AK je korisna početna tačka za terapiju prevencije MU. Ispitivanje ARCADIA nije dokazalo efikasnost DOAK-a u prevenciji ESUS-a kod pacijenata sa dijagnostikovanom AK, ali je otvorilo poglavlje za dalja istraživanja u pravcu povezanosti AK i ESUS-a.

SKRAĆENICE

- AF – atrijalna fibrilacija
- AK – atrijalna kardiopatija
- cTnT – srčani troponin
- DOAK – direktna oralna antikoagulantna terapija
- ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source– MU neutvrđenog porekla
- EKG – elektrokardiogram
- KMU – kriptogeni moždani udar
- LAE – Left atrial enlargement– uvećanje leve pretkomore
- MU – moždani udar
- MR – magnetna rezonanca
- NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

NT-proBNP – N-terminal probrain natriuretic peptid– N terminalni moždani natriuretski peptid

PTFV1 – p terminal force VI– p terminalni talas u VI odvodu

PSVT – paroksizmalna supraventrikularna tahikardija

LITERATURA

- Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Kamel H, Okin P, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 2016; 47: 895–900.
- Ning Y, Wei M, Song W, Luo G. The relationship between atrial cardiopathy biomarkers and prognosis of patients with embolic stroke of undetermined source. *Front Cardiovasc Med* 2022; 11: 829361.
- Ning Y, Tse G, Luo G, Li G. Atrial cardiomyopathy: an emerging cause of the embolic stroke of undetermined source. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 674612.
- Kamel H, Longstreth W, Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke* 2019; 14: 207–14.
- Kreimer F, Gotzmann M. Left atrial cardiomyopathy – a challenging diagnosis. *Front Cardiovasc Med* 2022; 30: 942385.
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017; 48: 867–72.
- Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, et al. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. *Stroke* 2001; 32: 1091–8.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016; 18: 1455–90.
- Kato Y, Takahashi S. Atrial cardiopathy and cryptogenic stroke. *Front Neurol* 2022; 13: 839398.
- Elkind MSV. Atrial cardiopathy and stroke prevention. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 103.
- Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2015; 46: 1488–93.
- Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 831–8.
- Yaghi S, Liberman AL, Atalay M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: a new tool to identify cardioaortic sources in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 31–7.
- Jin L, Weisse AB, Hernandez F, Jordan T. Significance of electrocardiographic isolated abnormal terminal P-wave force (left atrial abnormality). An echocardiographic and clinical correlation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1545–9.
- Hamer ME, Wilkinson WE, Clair WK, Page RL, McCarthy EA, Pritchett EL. Incidence of symptomatic atrial fibrillation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 984–8.
- Kamel H, Elkind MS, Bhave PD, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 1550–4.
- Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 232–41.
- Tokunaga K, Hashimoto G, Mizoguchi T, et al. Left atrial appendage flow velocity and multiple infarcts in cryptogenic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2021; 50: 429–34.
- Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2013; 44: 961–7.
- Kaab S, Darbar D, van Noord C, et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2009; 30: 813–9.
- Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008; 64: 402–9.
- Kamel H, Bartz TM, Elkind MSV, et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke* 2018; 49: 980–6.
- Jalini S, Rajalingam R, Nisenbaum R, Javier AD, Woo A, Pikula A. Atrial cardiopathy in patients with embolic strokes of unknown source and other stroke etiologies. *Neurology* 2019; 92: 288–94.
- Acampa M, Cartocci A, Domenichelli C, et al. Markers of atrial cardiopathy in severe embolic strokes of undetermined source. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 903778.

27. Tan BYQ, Ho JSY, Sia CH, et al.. Left atrial volume index predicts new-onset atrial fibrillation and stroke recurrence in patients with embolic stroke of undetermined source. *Cerebrovasc Dis* 2020; 49: 285–91.
28. Cameron A, Cheng HK, Lee RP, et al. Biomarkers for atrial fibrillation detection after stroke: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2021; 97: e1775–89.
29. Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, et al. P wave parameters and indices: a critical appraisal of clinical utility, challenges, and future research-A consensus document endorsed by the international society of electrocardiology and the international society for holter and non-invasive electrocardiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022; 15: e010435.
30. Lattanzi S, Acampa M, Norata D, Broggi S, Caso V. A critical assessment of the current pharmacotherapy for the treatment of embolic strokes of undetermined source. *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 905–15.
31. Bhat A, Mahajan V, Chen HHL, Gan GCH, Pontes-Neto OM, Tan TC. Embolic stroke of undetermined source: approaches in risk stratification for cardioembolism. *Stroke* 2021; 52: e820–36.
32. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019; 76: 764–73.
33. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906–17.
34. Primary results of the AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs in Prevention After Cryptogenic Stroke (ARCADIA) randomised trial. Press release. ESOC 2023 Plenary Highlights. Basel: European Stroke Organisation, 2023. (https://eso-stroke.org/wp-content/uploads/ESOC_23_PRESS_RELEASE_PLENARY_SESSION_24May.pdf).
35. Kamel H, Longstreth W, Tirschwell DL, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods. *Int J Stroke* 2019; 14: 207-14.
36. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E, et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2000; 75: 227–32.
37. Arndt M, Lendeckel U, Rocken C, et al. Altered expression of ADAMs (A Disintegrin And Metalloproteinase) in fibrillating human atria. *Circulation* 2002; 105: 720–5.
38. Hesse B, Schuele SU, Thamilarasan M, Thomas J, Rodriguez L. A rapid method to quantify left atrial contractile function: Doppler tissue imaging of the mitral annulus during atrial systole. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 86–92.
39. Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fisher CM. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol* 1977; 40: 509-13.
40. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke (published correction appears in *N Engl J Med*. 2016; 374: 998). *N Engl J Med*. 2012; 366: 120–9.
41. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019; 76: 764–73.