

Prevenција moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijsa

Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

ANA JORDAN¹, ŠIME MANOLA^{1,2}

¹Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK _____U liječenju bolesnika s fibrilacijom atrijsa preporučuje se holistički ili integrirani tzv. ABC pristup: A) izbjeći moždani udar antikoagulantnom terapijom, B) bolje odluke o kontroli frekvencije ili ritma usmjerene na simptome, C) djelovanje na kardiovaskularne čimbenike rizika i optimizacija komorbiditeta, uključujući promjenu načina života. Prevencija moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijsa jedan je od glavnih stupova u liječenju bolesnika s navedenom aritmijom. Uvođenje oralnih antikoagulansa koji nisu antagonisti vitamina K (koji se nazivaju i direktni oralni antikoagulansi) jasno je promijenilo naš pristup prevenciji moždanog udara kod fibrilacije atrijsa. Uz primjenu antikoagulantne terapije, strategija rane kontrole ritma također je korisna u smanjenju moždanog udara kod odabranih bolesnika s nedavnom pojavom – fibrilacijom atrijsa. Upravljanje čimbenicima kardiovaskularnog rizika uz optimizaciju komorbiditeta, također je ključno. U odabranih bolesnika s apsolutnim kontraindikacijama za dugotrajnu oralnu antikoagulaciju može se razmotriti okluzija aurikule lijevog atrijsa.

KLJUČNE RIJEČI: fibrilacija atrijsa, moždani udar, prevencija, antikoagulansi, direktni oralni antikoagulansi, okluzija aurikule lijevog atrijsa

SUMMARY _____A holistic or integrated approach to the treatment of atrial fibrillation is recommended to reduce the risk of stroke. This approach is based on the proven pathway of better care for atrial fibrillation (ABC), which consists of: A) avoiding strokes with anticoagulant therapy; B) making better patient-centered, symptom-focused rate or rhythm control decisions; and C) intervening in cardiovascular risk factors and optimizing comorbidities, including lifestyle modification. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation is one of the main pillars in the treatment of patients with this arrhythmia. The introduction of oral anticoagulants that are not vitamin K antagonists (also called direct oral anticoagulants) has changed our approach to stroke prevention in atrial fibrillation. Compared with rate control, an early rhythm control strategy is also beneficial in reducing stroke in selected patients with recent-onset atrial fibrillation. Management of cardiovascular risk factors while optimizing comorbidities is also crucial. For patients with absolute contraindications for long-term oral anticoagulation, left atrial occlusion or exclusion may be considered.

KEY WORDS: atrial fibrillation, stroke, prevention, anticoagulants, direct oral anticoagulants, left atrial occlusion



Uvod

Fibrilacija atrijsa najčešća je srčana aritmija na globalnoj razini za koju se procjenjuje da pogađa više od 46,3 milijuna pojedinaca u svijetu. Zbog starenja stanovništva i sve veće prevalencije kardiovaskularnih čimbenika rizika te bolje detekcije fibrilacije atrijsa očekuje se da će prevalencija fibrilacije atrijsa porasti u sljedećih 30 do 50 godina te će dosegnuti ≈14 milijuna osoba u Europi (1, 2). Posljednjih desetljeća došlo je do povećanog razumijevanja temeljne patogeneze moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijsa. Hiperkoagulabilnost, smanjen protok krvi u dilatiranim atrijima kao i odsustvo aktivne kontrakcije aurikule lijevog atrijsa doprinose stvaranju patološkog tromba u lijevom atriju, a time i nastanku sustavne tromboembolije i moždanog udara. Sve se više istražuje atrijska kardiomiopatija koja nastaje kao posljedica strukturalne, kontraktilne i elektrofiziološke abnormalnosti i kao takva doprinosi progresiji fibrilacije atrijsa i povećava rizik od tromboembolijskih incidenata.

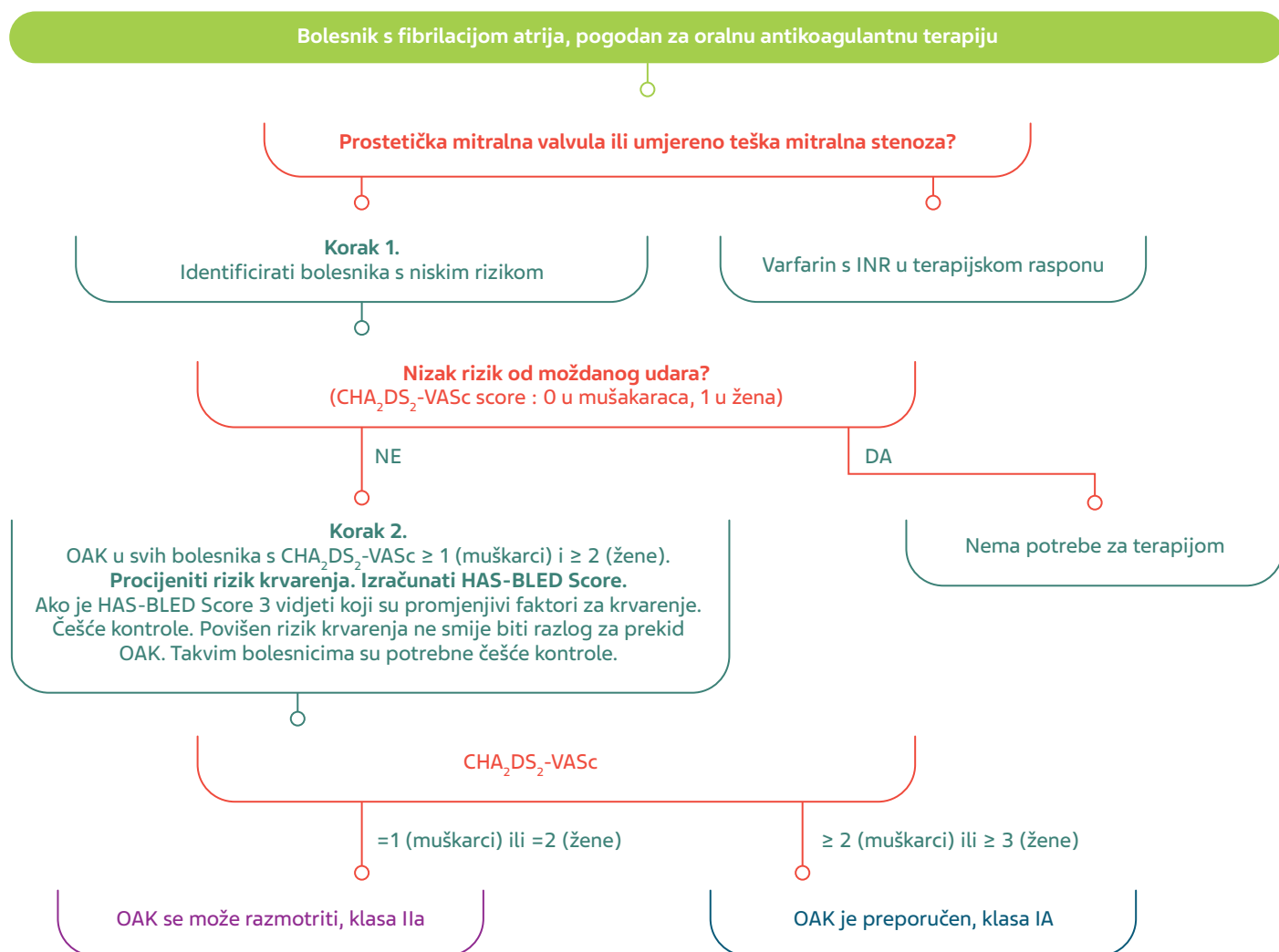
Također, mnogi poznati čimbenici rizika uključujući dob, spol, pušenje, pretilost, konzumaciju alkohola, šećernu bolest, hipertenziju, bolest srčanih zalistaka i ishemijsku bolest srca povećavaju rizik od nastanka moždanog udara (3). Uvođenje oralnih antikoagulansa koji nisu antagonisti vitamina K (direktni oralni antikoagulansi, DOAK) značajno je doprinijelo prevenciji moždanog udara. Za odabrane bolesnike s apsolutnim kontraindikacijama za dugotrajnu oralnu antikoagulantnu terapiju sve je više podataka o okluziji aurikule lijevog atrijsa kao opciji prevencije tromboembolijskih incidenata. Sama prevencija nastanka moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijsa može se najbolje optimizirati pridržavanjem holističkog ili integriranog pristupa liječenju fibrilacije atrijsa sažetom na način: A) izbjegavanje moždanog udara primjenom antikoagulacije, B) bolja kontrola frekvencije ili ritma usmjerena na pacijenta i simptome i C) redukcija kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući promjene načina života (4).

Procjena rizika od nastanka moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske

Fibrilacija atrijske postala je veliki svjetski javnozdravstveni problem i nametnula je veliki teret zdravstvenom sustavu. Jedan od najvažnijih uzroka povećanja mortaliteta i morbiditeta od fibrilacije atrijske je pojava arterijske tromboembolije i ishemijskoga moždanog udara. Prisutnost fibrilacije atrijske povećava rizik od ishemijskoga moždanog udara petostruko, a pripisuje se kao etiologija čak 25 – 30 % akutnih ishemijskih moždanih udara. Štoviše, moždani udar povezan s fibrilacijom atrijske karakteriziraju veliki i višestruki infarkti koji zahvaćaju različite vaskularne teritorije (4). Postoji velika varijabilnost u riziku od moždanog udara, stoga je potrebna pravovremena procjena rizika od moždanog udara kako bi se odredila potreba za antikoagulantnom terapijom. Trenutačne kliničke smjernice preporučuju korištenje validiranih kalkulatora rizika od moždanog udara. U primjeni je najbolje validirani, jednostavni kalkulator CHA_2DS_2-VASc Score koji

uključuje: kongestivno zatajivanje srca, hipertenziju, dob ≥ 75 godina, šećernu bolest, moždani udar, krvožilne bolesti, dob 65 – 74 godine, spolnu kategoriju (ženski) (5, 6). Rezultat CHA_2DS_2-VASc kreće se od 0 do 9, a rizik od moždanog udara povećava se s povećanjem rezultata. Godišnje stope moždanog udara variraju od 1,3 % u bolesnika s rezultatom CHA_2DS_2-VASc od 1 do 15,2 % u bolesnika s rezultatom CHA_2DS_2-VASc od 9. CHA_2DS_2-VASc ima skromne rezultate u predviđanju visokorizičnih bolesnika koji će imati tromboembolijske događaje, ali oni identificirani kao niskorizični [CHA_2DS_2-VASc 0 (muškarci) ili 1 (žene)] dosljedno imaju niske stope ishemijskoga moždanog udara ili mortaliteta ($< 1\%$ / godina) te kod tih osoba nije preporučena trajna antikoagulantna terapija. Na temelju ovog koncepta međunarodne smjernice ne preporučuju antitrombotičku terapiju za bolesnike s fibrilacijom atrijske s rezultatom CHA_2DS_2-VASc 0 (muškarci) ili 1 (žene), a oralni antikoagulans (OAK) treba propisati onima s rezultatom $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ (muškarci) ili ≥ 3 (žene). Međutim, ma-

SLIKA 1. Preporuke za prevenciju tromboembolijskih događaja kod fibrilacije atrijske



Prilagođeno prema ref. 10., 20.

nje je jasno treba li OAK propisivati bolesnicima s fibrilacijom atrijske s jednim čimbenikom rizika od moždanog udara osim spola, to jest rezultatom 1 za muškarce ili 2 za žene, zato što su takvi bolesnici predstavljali samo malu podskupinu u randomiziranim kliničkim istraživanjima, a drugi dokazi dolaze iz promatračkih kohorti sugerirajući da neto klinička korist ostaje u korist OAK-a. Smjernice Europskoga kardiološkog društva preporučile su upotrebu OAK-a za ovu skupinu kao preporuku klase IIa (slika 1.) (7).

Oralna antikoagulantna terapija

Trenutno dostupni oralni antikoagulansi uključuju antagoniste vitamina K (VKA) i direktne oralne antikoagulanse (DOAK). Iako antikoagulansi za prevenciju moždanog udara mogu biti korisni, nisu bez rizika. Procjena rizika od krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atrijske jednako je važna kao i procjena rizika od moždanog udara. Nažalost, u kliničkoj praksi teško je procijeniti kompromis između rizika od moždanog udara i rizika od komplikacija krvarenja zbog dugotrajne antikoagulacijske terapije jer su mnogi čimbenici rizika za moždani udar također povezani s povećanim rizikom od krvarenja kao starija dob, poznata cerebrovaskularna bolest, nekontrolirana hipertenzija, infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca u anamnezi, anemija i istodobna primjena antitrombotične terapije. HAS-BLED (hipertenzija, abnormalna bubrežna/jetrena funkcija, moždani udar, povijest krvarenja ili predispozicija, labilan INR, starije osobe /> 65 godina/, lijekovi/alkohol u isto vrijeme) kalkulator razvijen je za procjenu rizika od krvarenja u bolesnika s kroničnom fibrilacijom atrijske i jedan je od najčešće ispitivanih kalkulatora za procjenu rizika krvarenja (8).

Antagonisti vitamina K

Varfarin je najčešće propisivan VKA u kliničkoj praksi. Antikoagulantni učinak VKA postiže se neizravno, putem inhibicije podjedinice 1 kompleksa vitamin K epoksid reduktaze, što rezultira promijenjenom funkcionalnošću faktora koagulacije II, VII, IX i X ovisnih o vitaminu K (i antikoagulantnih proteina C, S i Z). Optimalni antikoagulantni učinak VKA obično se postiže unutar 3 – 5 dana od početka liječenja ovisno o farmakogenetici pojedinog bolesnika, komorbiditetu i istodobnoj primjeni lijekova (9). Osim sporog početka i sporog prestanka antikoagulacijskog učinka, VKA ima uzak terapijski interval i brojne interakcije s drugim lijekovima i hranom, što zahtijeva redovito laboratorijsko praćenje antikoagulacijskog učinka i prilagođavanje doze (10). Vrijednost međunarodnoga normaliziranog omjera (INR) odražava trenutni intenzitet antikoagulantnog učinka VKA i dobro korelira sa stopama tromboembolijskih i hemoragijskih događaja (INR 2 – 3 preporučuje se za adekvatni terapijski raspon). U bolesnika s fibrilacijom atrijske terapija VKA (uglavnom varfarin) smanjila je rizik od moždanog udara za 64 %

i smrtnost od svih uzroka za 26 % u usporedbi s kontrolom ili placebo (11).

Ne-vitamin K antagonisti ili direktni oralni antikoagulansi

Direktni oralni inhibitori koagulacijskog faktora II (dabigatran) ili aktiviranog faktora X (rivaroksaban, apiksaban i edoksaban) imaju brzi početak i brzi prestanak djelovanja i stabilan antikoagulacijski učinak ovisan o dozi s manjim interakcijama s drugim lijekovima od VKA. Koriste se u fiksnoj dozi bez rutinskoga laboratorijskog praćenja antikoagulantnog učinka ili ograničenja u prehrani (12).

U metaanalizi odgovarajućih značajnih ispitivanja koja su uspoređivala upotrebu DOAK-a naspram varfarina za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s fibrilacijom atrijske, uporaba DOAK-a bila je povezana sa statistički značajnim smanjenjem od 19 % rizika od moždanog udara ili sistemske embolije (uključujući smanjenje od 51 % rizika od hemoragijskoga moždanog udara i usporedivo smanjenje rizika od ishemijskoga moždanog udara), statistički beznačajno smanjenje od 14 % od velikog rizika od krvarenja (sa statistički značajnim smanjenjem od 52 % od intrakranijalnoga krvarenja i 25 % povećanjem rizika od gastrointestinalnoga krvarenja) i značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 10 %. Dok je impresivno smanjenje rizika od intrakranijalnoga krvarenja bilo dosljedno među sva četiri DOAK-a, rizik od gastrointestinalnoga krvarenja bio je značajno veći s dabigatranom od 150 mg dva puta dnevno, rivaroksabanom 20 mg jednom dnevno i edoksabanom 60 mg jednom dnevno u usporedbi s VKA. Učinkovitost i sigurnost DOAK-a u odnosu na VKA također je široko potvrđena u brojnim opservacijskim studijama (13 – 16).

Nepridržavanje i neustrajnost u liječenju DOAK-om povećavaju rizik od ishemijskih i hemoragijskih komplikacija i mortaliteta iz svih uzroka. Iako se pokazalo da je adherencija s bilo kojim DOAK-om značajno veća nego s VKA, postoji znatna potreba za daljnjim poboljšanjem, a višestruki čimbenici koji se odnose na bolesnika, liječnika i zdravstveni sustav mogu utjecati na individualno pridržavanje i ustrajnost terapije DOAK-om. Unatoč jasnim smjernicama o kriterijima za smanjenje doze navedenim u informacijama o proizvodu za svaki od DOAK-a, neprikladno premalo ili predoziranje još uvijek nije neuobičajeno u kliničkoj praksi, osobito za starije osobe ili druge visokorizične bolesnike s fibrilacijom atrijske (17). Stoga je ispravno doziranje od ključne važnosti za postizanje optimalnih kliničkih ishoda za bolesnike s fibrilacijom atrijske (slika 1.). Kod primjene DOAK-a nije potrebno rutinsko laboratorijsko praćenje intenziteta antikoagulantnog učinka DOAK-a, ali početna i zatim redovita ponovna procjena bubrežne funkcije obavezna je u bolesnika koji uzimaju DOAK zato što se sva četiri DOAK-a donekle eliminiraju putem bubrega (dabigatran 80 %, edoksaban 50 %, rivaroksaban 35 % i apiksaban 27 %) (18).

TABLICA 1. Preporuke za doziranje direktnih oralnih antikoagulanasa

	DABIGATRAN	W	APIKSABAN	EDOKSABAN
Standardna doza	150 mg 2x dan	20 mg 1x dan	5 mg 2x dan	60 mg 1x dan
Niža doza	110 mg 2x dan			
Smanjena doza		15 mg 1x dan	2,5 mg 2x dan	30 mg 1x dan
Smanjenje doze - kriteriji	Dabigatran 110 mg dva puta dnevno kod pacijenata: - starost \geq 80 g - istodobna primjena verapamila - povećan rizik od krvarenja	CrCl 15 – 49 mL/min	Barem 2 od 3 kriterija: - dob \geq 80 godina, - tjelesna težina \leq 60 kg - kreatinin u serumu \geq 1,5 mg/dL (133 mmol/L)	Bilo što od sljedećeg: - tjelesna težina \leq 60 kg - istodobna primjena dronedarona - ciklosporina, eritromicina ili ketokonazola

Prilagođeno prema ref. 10., 20.

(Ne)podobnost za ne-antagoniste vitamina K ili direktne oralne antikoagulanse

Trudnice i bolesnici s prostetskim mehaničkim srčanim zaliskom, umjerenom do teškom stenozom mitralnog zaliska ili završnim stadijem kronične bubrežne bolesti nisu bili uključeni u značajna ispitivanja primjene DOAK-a u fibrilaciji atrijske. Kod tih bolesnika preporučuje se primjena VKA u svrhu prevencije tromboembolijskih incidenata (15, 19).

Bolesnici s bioprostetskim srčanim zaliscima

Trenutne europske smjernice daju prednost direktnim oralnim antikoagulantima u bolesnika s kirurški implantiranim bioprostetskim zaliscima. Za bolesnike s fibrilacijom atrijske koji su podvrgnuti transkateterskoj implantaciji aortne valvule (TAVI) preporučuje se doživotna oralna antikoagulantna terapija (klasa I, LoE B) bez izražene sklonosti za DOAK ili VKA (20).

Bolesnici s povišenim rizikom od krvarenja

Rizik od krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atrijske odražava interakciju promjenjivih i nepromjenjivih rizika od krvarenja. HAS-BLED rezultat ostaje najbolje validiran i često korišten jednostavan klinički kalkulator rizika od krvarenja. U određenim situacijama potrebna je alternativa oralnim antikoagulantima kao što je kod bolesnika koji su imali nedavno intracerebralno krvarenje, teško izlječiva ponavljajuća gastrointestinalna krvarenja ili završni stadij kronične bubrežne bolesti. U takvim situacijama opcija izbora je perkutano zatvaranje aurikule lijevog atrijske (engl. *Left Atrial Appendage Occlusion*, LAAO) s obzirom na to da su opservacijske studije pokazale da je aurikula lijevog atrijske mjesto nastanka većine tromba (90 %) (21). Do sada nema prospektivnih kontroliranih studija koje su procjenjivale LAAO u bolesnika s apsolutnom kontraindikacijom za antikoagulaciju. Trenutačni dokazi izvedeni su iz registara i

kohortnih studija. Samo jedna studija posebno je istraživala upotrebu LAAO-a u bolesnika s fibrilacijom atrijske s rezistentnim moždanim udarom unatoč terapiji DOAK-om. Podaci iz multicentričnog registra pokazali su da je LAAO bio povezan sa 65 %-tnim smanjenjem rizika u godišnjim stopama moždanog udara ili prolaznoga ishemijskog napada (TIA) i 100 %-tnim smanjenjem rizika u godišnjim stopama velikih krvarenja, u usporedbi s predviđenim stopama na temelju rezultata CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED. Mrežna metaanaliza podataka promatranja i ispitivanja sugerira da, iako je LAAO možda marginalno manje učinkovit od terapije DOAK-om u sprječavanju ishemijskoga moždanog udara, vrlo je učinkovit u smanjenju velikih i po život opasnih krvarenja te je dobra terapijska opcija za bolesnike kod kojih korist primjene antikoagulantne terapije nadilazi rizik (22).

Utjecaj rane kontrole ritma na pojavu moždanog udara

Uz primjenu antikoagulantne terapije kao prvog stupa integriranog pristupa liječenja fibrilacije atrijske, kontrola ritma (primjena antiaritmika ili ablacija) kao drugi stup liječenja također ima pozitivan učinak na smanjenje rizika od nastanka moždanog udara što su dokazale mnoge studije. Velika populacijska opservacijska studija iz Kanade uključila je bolesnike s fibrilacijom atrijske starije od 65 godina i usporedila stope moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake među bolesnicima koji su koristili antiaritmike (klase Ia, Ic i III) u odnosu na bolesnike koji su imali samo lijekove za kontrolu frekvencije (beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i digoksin). Iako je stopa antikoagulacije bila slična u obje skupine, stopa incidencije moždanog udara/transzitorne ishemijske atake bila je niža u bolesnika liječenih s ciljem kontrole ritma u usporedbi s terapijom kontrole stope (1,74 naspram 2,49, na 100 osoba-godina, $p < 0,001$) (23). Druga značajna studija bila je studija CABANA koja je imala za cilj utvrditi je li kateterska ablacija fibrilacije atrijske učinkovitija od konvencionalne medicinske terapije u poboljšanju isho-

da fibrilacije atrijske. Bolesnici koji su bili podvrgnuti ablaciji imali su nižu stopu kompozitnog ishoda koji je uključivao onesposobljavajući moždani udar, ozbiljno krvarenje ili srčani zastoj nakon 12-mjesečnog praćenja nego oni liječeni medicinskom terapijom (24). Dodatno, EASR-AFNET 4 ispitivanje je 2020. još dodatno potvrdilo utjecaj rane kontrole ritma na smanjenje moždanog udara. U ovoj randomiziranoj multicentričnoj studiji, bolesnici kojima je dijagnosticirana fibrilacija atrijske \leq godinu dana prije uključivanja u studiju bili su randomizirani u skupine rane kontrole ritma ili kontrole frekvencije. Rana kontrola ritma uključivala je liječenje ili antiaritmikima ili ablaciju. Studija je obuhvatila 2789 bolesnika u 135 centara i moždani udar dogodio se u 0,6 % slučajeva u skupini s ranom kontrolom ritma i 0,9 % slučajeva u skupini s uobičajenom skrbi što je također pokazalo korist rane kontrole ritma u prevenciji nastanka moždanog udara (25).

Utjecaj komorbiditeta i stila života na pojavu moždanog udara

Dosadašnja istraživanja pokazala su i bitnu povezanost prisutnosti komorbiditeta (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, kronična opstruktivna bolest pluća, opstruktivna apneja u spavanju, pretilost, srčano popuštanje, periferna aterosklerotska bolest) i sedentarnog stila života s većom učestalošću pojave moždanog udara kod bolesnika s fibrilacijom atrijske. Bolesnici s fibrilacijom atrijske imaju veći rizik

od prisutnosti više od dva popratna kronična komorbiditeta u usporedbi s pojedincima bez fibrilacije atrijske, a rizik od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja povećava se proporcionalno rastućem broju komorbiditeta i/ili grupiranju ponašanja nezdravog načina života. Rizik od potencijalno štetnih posljedica može se učinkovito smanjiti pravilnim prepoznavanjem i liječenjem komorbiditeta kao i poticanjem tjelesne aktivnosti i zdravije prehrane (26).

Zaključak

Tijekom posljednjih godina postignut je značajan napredak u području prevencije moždanog udara kod bolesnika s fibrilacijom atrijske. Vidljiv je napredak u našem razumijevanju epidemiologije i patofiziologije nastanka moždanog udara kao i poboljšanju stratifikacije rizika od nastanka moždanog udara. Oralna antikoagulantna terapija je glavni oslonac prevencije moždanog udara, osobito direktni oralni antikoagulansi. Povišen rizik od krvarenja nije kontraindikacija za primjenu oralne antikoagulantne terapije nego samo znači da takvi bolesnici zahtijevaju redoviti liječnički nadzor. Također, sve je jasnija i uloga perkutanog zatvaranja aurikule lijevog atrijske za odabrane bolesnike s apsolutnim kontraindikacijama za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju. Uz medikamentnu prevenciju nastanka moždanog udara klinička su ispitivanja pokazala i pozitivan utjecaj rane kontrole ritma i pravovremene kontrole kardiovaskularnih čimbenika rizika na još bolju prevenciju nastanka moždanog udara.

LITERATURA

1. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A i sur. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehz280.
2. Dong XJ, Wang BB, Hou FF, Jiao Y, Li HW, Lv SP i sur. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2019. *Europace*. 2023 Mar 30;25(3):793-803. doi: 10.1093/europace/euac237.
3. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Nov;14(11):627-628. doi: 10.1038/nrcardio.2017.153.
4. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C i sur. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 31;2:16016. doi: 10.1038/nrdp.2016.16.
5. Tsao CW, Aday AW, Almarazgoq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL i sur; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123. Erratum in: *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e622. Erratum in: *Circulation*. 2023 Jul 25;148(4):e4.
6. Lip GYH, Gue Y, Zhang J, Chao TF, Calkins H, Potpara T. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Nov;32(8):501-510. doi: 10.1016/j.tcm.2021.10.001.
7. Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA2DS2-VA Score Rather Than CHA2DS2-VASc? *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8):832-840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029081.
8. Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution. *Thromb Haemost*. 2020 Jun;120(6):894-898. doi: 10.1055/s-0040-1710014.
9. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 28;117(7):1283-1288. doi: 10.1160/TH16-10-0807.
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C i sur; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. .
11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
12. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG i sur; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Jun 28.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A i sur; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W i sur; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
15. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL i sur; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.

16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M i sur; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
17. Caso V, de Groot JR, Sanmartin Fernandez M, Segura T, Blomström-Lundqvist C, Hargroves D i sur. Outcomes and drivers of inappropriate dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2023 Jan 11;109(3):178-185. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321114.
18. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr i sur. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):e285.
19. Yanagawa B, Whitlock RP, Verma S, Gersh BJ. Anticoagulation for prosthetic heart valves: unresolved questions requiring answers. *Curr Opin Cardiol*. 2016 Mar;31(2):176-82. doi: 10.1097/HCO.0000000000000259.
20. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J i sur; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 18.
21. Nakai T, Lesh MD, Gerstenfeld EP, Virmani R, Jones R, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage occlusion (PLAATO) for preventing cardioembolism: first experience in canine model. *Circulation*. 2002 May 7;105(18):2217-22. doi:10.1161/01.cir.0000015605.30810.51.
22. Hanif H, Belley-Cote EP, Alotaibi A, Dvirnik N, Neupane B, Beyene J i sur. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018 Feb;59(1):128-139. doi: 10.23736/S0021-9509.17.09824-X.
23. Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH i sur. Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2680-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092494.
24. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE i sur; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1261-1274. doi: 10.1001/jama.2019.0693.
25. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A i sur; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
26. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA i sur; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e750-e772. doi: 10.1161/CIR.0000000000000748.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Ana Jordan, dr. med.
Zavod za bolesti srca i krvnih žila
Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

PRIMLJENO/RECEIVED:

8. travnja 2024./April 8, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

29. travnja 2024./April 29, 2024

