

# Što kada antikoagulantna terapija nije opcija?

## *When Anticoagulant Therapy is Not an Option*

**DARIJA BAKOVIĆ KRAMARIĆ**

Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC Split, Medicinski fakultet u Splitu

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Bolesnici s fibrilacijom atrija koji unatoč uzimanju oralne antikoagulantne terapije (OAT) dožive moždani udar ili sistemsku emboliju (SSE) ili kod kojih se razvije tromb (LAAT) aurikule lijevog atrija (LAA) smatraju se bolesnicima s malignom aurikulom lijevog atrija. Prelazak na drugi direktni oralni antikoagulans (DOAK) najčešći je početni korak u liječenju maligne aurikule lijevog atrija, a potom slijede prelazak na antagonist vitamina K (VKA) ili niskomolekularni heparin, dok je zatvaranje LAA-a zadnja opcija. Zatvaranje LAA-a izvjesna je opcija u bolesnika s embolijskim moždanim udarom unatoč OAT-u s trombom ili bez tromba na transezofagijskom ultrazvuku, nakon sveobuhvatnih dijagnostičkih mjera isključivanja drugih uzroka embolije, te za bolesnike s većim rizikom krvarenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** tromboza aurikule lijevog atrija, okluder aurikule lijevog atrija, maligna aurikula lijevog atrija, moždani udar

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Patients with atrial fibrillation who, despite taking oral anticoagulant therapy (OAT), experience a stroke or systemic embolism (SSE) or develop left atrial thrombus (LAAT) should be considered patients with malignant LAA. Administering a different direct oral anticoagulant (DOAC) is the recommended initial step in malignant LAA treatment, followed by switching to a vitamin K antagonist (VKA), low-molecular-weight heparin, or optimized DOAC dosing, while LAA closure is the final option. Left atrial closure is a worthwhile option in patients with embolic stroke even with OAT and no indication of thrombus on TEE (transesophageal echocardiography) (empty LAA) after thorough diagnostic measures to eliminate other sources of embolism, as well as patients with a high risk of hemorrhage.

**KEY WORDS:** left atrial thrombosis, left atrial occluder, malignant left atrial, stroke



### Uvod

Fibrilacija atrija (AF) veliki je zdravstveni izazov s rastućom prevalencijom i s približno 12,1 milijuna očekivanih pacijenata do 2030. u Sjedinjenim Američkim Državama (1). AF povećava rizik od moždanog udara 5 puta, a oko 25 % svih ishemijskih moždanih udara povezano je s AF-om (2, 3). Patofiziologija se zasniva na embolizaciji tromba formiranog u aurikuli lijevog atrija (LAA) u mozak (4). Prevencija moždanog udara antikoagulantnim lijekovima terapija je izbora, a direktni oralni antikoagulansi (DOAK) imaju prednost pred varfarinom, prvenstveno zbog manjeg rizika od intracerebralnog krvarenja (5). Međutim, krvarenje ostaje inherentan problem s DOAK-ima, što pokazuju i godišnje stope krvarenja od 2 % do 3,6 % u randomiziranim kliničkim ispitivanjima (5). Izazovi su još i redovito uzimanje lijekova (6), nedovoljno doziranje i nedovoljno dugo trajanje liječenja (7, 8).

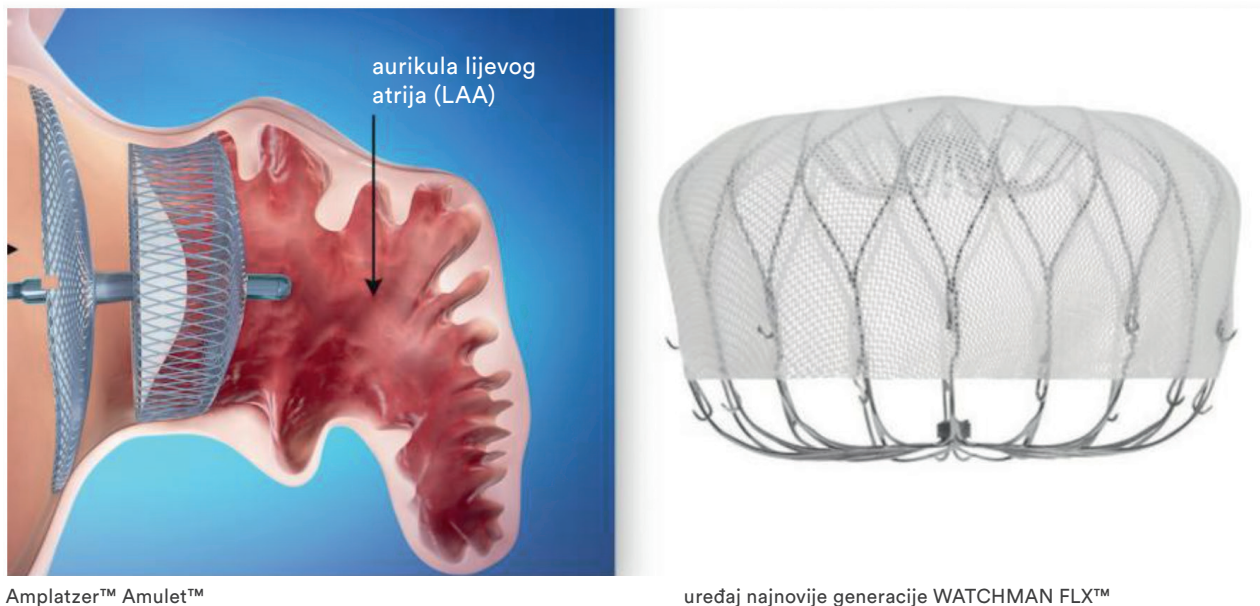
### Transkateterska okluzija aurikule lijevog atrija – nefarmakološka metoda prevencije moždanog udara

Transkateterska okluzija LAA (LAAO) je nefarmakološka metoda prevencije moždanog udara kojom se LAA zatvara i izolira iz cirkulacije (9). Dva randomizirana klinička ispi-

vanja dokazala su da LAAO nije inferioran u odnosu na varfarin (10, 11). Glavna prednost LAAO-a je smanjeni rizik od krvarenja izbjegavanjem dugotrajne antikoagulacije, a istovremeno pruža kontinuiranu zaštitu od moždanog udara. Dva najčešće korištena okludera LAA su Watchman uređaj (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) i Amplatzer Amulet (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornija) (slika 1.) (9). Globalna opservacijska studija prospektivno je uključila populaciju bolesnika iz stvarnog svijeta koji su podvrgnuti LAAO-u s uređajem Amplatzer Amulet (n = 1088). Ti su bolesnici imali visok rizik od moždanog udara i krvarenja. Stopa uspješnosti implantacije bila je 99 %, periproceduralne komplikacije zabilježene su u 4 %, a tromboza povezana s uređajem u 1,6 % bolesnika. Nakon dvije godine praćenja zabilježena je niska stopa ishemijskoga moždanog udara od 2,2 % godišnje (12, 13).

Podatci koji uspoređuju LAAO s DOAK-ima su rijetki (14). Istraživanje Nielsen-Kudsk i suradnika objavljeno u JA-CC-u 2021. (15) nastojalo je istražiti kliničke ishode među bolesnicima s AF-om koji imaju LAAO nakon uključivanja u opservacijsku studiju (n = 1078) u usporedbi s bolesnicima s AF-om liječenim DOAK-ima. Glavni rezultati ove studije pokazali su da su pacijenti s AF-om uključeni u prospektivnu opservacijsku studiju i liječeni LAAO-om imali značajno

SLIKA 1. Uređaji za transkatetersku okluziju aurikule lijevog atrija



manji rizik od kompozitnoga kliničkog ishoda ishemijskoga moždanog udara, velikoga krvarenja ili smrtnosti u usporedbi s bolesnicima s AF-om liječenim DOAK-om. Bolesnici u dvije kohorte bili su usklađeni s rezultatima sklonosti kako bi se osigurao sličan osnovni rizik od moždanog udara i krvarenja. Proučavana populacija s AF-om imala je visok rizik od moždanog udara i velikog krvarenja, što pokazuju rezultati CHA2DS2-VASc i HAS-BLED (16, 17). Povoljan primarni kompozitni klinički ishod za LAAO posljedica je manjeg rizika od velikoga krvarenja i smrtnosti od svih uzroka, dok se rizik od ishemijskoga moždanog udara nije razlikovao između LAAO-a i DOAK-a. Ovi podaci sugeriraju da su obje strategije prevencije moždanog udara učinkovite. Za kohortu LAAO, ovaj je rezultat postignut s > 90 % bolesnika koji su bili bez ikakve antikoagulacije nakon 1 do 3 mjeseca (13). Stopa velikoga krvarenja bila je značajno niža u kohorti LAAO naspram DOAK-a. Rezultati sugeriraju da je LAAO kao strategija prevencije moždanog udara bila povezana s nižim dugoročnim rizikom od krvarenja u usporedbi s DOAK-ima. Kako bolesnici stare, povećava se teret komorbiditeta, a time i rizik od krvarenja. Moglo bi se nagađati da bi praćenje dulje od 2 godine pokazalo još izraženiju razliku u stopi krvarenja između LAAO-a i DOAK-a. Profil učinka LAAO-a u usporedbi s DOAK-om vrlo je sličan onom viđenom u ispitivanju PROTECT-AF. Randomizirano kliničko ispitivanje PROTECT-AF (Watchman LAA sustav za zaštitu od embolije kod bolesnika s AF-om) procijenilo je LAAO (Watchman) u odnosu na varfarin i pokazalo rezultat neinferiornosti kompozitne kliničke krajnje točke moždanog udara, sistemske embolije ili kardiovaskularne smrtnosti nakon 2 godine (10). Kriteriji superiornosti ispunjeni su nakon 4 godine (18). Stope ishemijskoga moždanog udara nisu se značajno razliko-

vale, a rezultat primarne kompozitne krajnje točke u korist LAAO-a bio je potaknut nižim stopama mortaliteta i velikim krvarenjima koja nisu povezana s postupkom.

Posebnu skupinu čine bolesnici koji razviju moždani udar i sistemske embolije (SSE) unatoč uzimanju oralne anti-koagulantne terapije (OAT) ili kod kojih je dijagnosticiran tromb LAA (LAAT) korištenjem standardnih tehnika snimanja, unatoč dosljednoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji. Aurikula takvih bolesnika poznata je u literaturi kao maligna aurikula lijevog atrija. Ovaj izraz ne bi se trebao koristiti u populaciji koja nije bila dosljedna OAT-u (ili liječena nižim dozama OAT-a, a ne prema preporučenoj dozi). Stoga je dosljedno provođenje antikoagulantne terapije, pod pretpostavkom da bolesnik slijedi preporuke koje su u uputi za primjenu lijeka, preduvjet za dijagnozu maligne aurikule lijevog atrija (19 – 22). Prema literaturi, LAAT se razvio u do 3,6 % bolesnika na DOAK-u, a prevalencija je bila i do 7,7 % u bolesnika koji su primali varfarin (23 – 25).

Optimalna strategija liječenja/prevencije za smanjenje rizika od SSE-a u takvih bolesnika nije poznata. Rezultati istraživanja Europskog udruženja za srčani ritam (EHRA) iz 2019. o bolesnicima kojima je dijagnosticiran LAAT pokazuju da je najčešće korištena strategija bila prebacivanje na drugi OAT (26). Noviji podaci iz literature ipak ne podržavaju ovu strategiju, pokazujući da je ukupna učinkovitost otapanja tromba svega oko ≈50 % (26 – 29). Trenutno ne postoje smjernice za liječenje bolesnika s perzistentnim LAAT-om unatoč odgovarajućem OAT-u.

Nije poznato kako morfološke značajke LAA-a utječu na proces donošenja odluka u populaciji malignih LAA-a jer se određene anatomske varijante smatraju trombogenijim i mogu pokretati specifične terapijske mogućnosti. Očekuje

se da će se rizičnije morfološke značajke LAA-a češće naći u populaciji malignih LAA-a. U istraživanju koje je provela EHRA prevladavajuća strategija za liječenje maligne aurikule lijevog atrija bila je intenziviranje OAT-a ili zamjena trenutnog OAT-a na drugi s drugačijim mehanizmom djelovanja (25). Praktični vodič EHRA-e navodi kako liječenje rezistentnih LAA-a tromba treba odabrati na individualnoj osnovi: dopušteno je i prebacivanje između različitih DOAK-a i prebacivanje na varfarin (30). Budući da je > 90 % tromboembolijskih moždanih udara u bolesnika s AF-om uzrokovano trombima koji potječu iz LAA-a, zatvaranje aurikule korištenjem okludera je alternativna opcija liječenja u svrhu smanjenja rizika od tromboembolijskih događaja. Transkateterski LAAO doživio je značajna poboljšanja posljednjih godina uz zadovoljavajući proceduralni uspjeh i sigurnosni profil (31, 32) osobito kod bolesnika s visokim rizikom od velikoga krvarenja (33). Ispitivanje PRAGUE-17 usporedilo je LAAO s DOAK-ima u 402 bolesnika s AF-om s visokim rizikom od moždanog udara i krvarenja. Nije se pokazala inferiornost LAAO-a u pogledu tromboembolijskih komplikacija i krvarenja u praćenju do 4 godine (34, 35), dok je incidencija klinički značajnih krvarenja bila znatno niža u grupi s LAAO.

Obično se postojanje tromba u aurikuli smatra kontraindikacijom za perkutani LAAO zbog rizika od pomicanja materijala tromba i distalne embolije (36). Sukladno tome, bolesnici s LAAT-om bili su isključeni iz velikih studija LAAO-a, ali podaci iz izvješća o slučajevima i malih serija slučajeva sugeriraju izvedivost LAAO-a u ovom kontekstu (37 – 39). Povećan rizik od krvarenja i nepotpunog otapanja tromba unatoč OAT-u mogao bi sugerirati LAAO, čak i kada je prisutan tromb. Međutim, nema posebnih podataka koji uspoređuju bilo koju strategiju OAT-a s LAAO-om u ovom scenariju. Marroquin i suradnici (40) izvijestili su o rezultatima multicentričnoga opservacijskog registra 126 uzastopnih bolesnika upućenih na LAAO s LAAT-om otkrivenim na pretproceduralnom snimanju. Uspoređujući OAT i LAAO, njihovi rezultati također podupiru izvedivost i sigurnost izravnog LAAO-a s visokim proceduralnim uspjehom i odsutnošću periproceduralnih embolijskih komplikacija. Rizik od distalnoga kontakta i embolizacije može biti veći s uređajima u obliku kišobrana (41). Režanj i disk uređaji mogu biti prikladniji za LAAO u ovoj podskupini bolesnika. Međutim, novi Watchman FLX posjeduje neke ključne značajke (primjerice, atraumatski distalni kraj, 10 – 20 % smanjena duljina) koje doprinose boljoj kontroli tijekom postavljanja te poboljšanju brtvljenja (31 – 32). Unatoč navedenom, podatci još nisu dostatni za davanje specifičnih preporuka. Sve u svemu, LAAO se može izvesti učinkovito i sigurno kod bolesnika s LAAT-om u centrima s velikim volumenom i tehnikom bez dodira, pod preciznim vodstvom (42, 43).

Drugi značajan udio pacijenata s malignom aurikulom lije-

vog atrija predstavljaju bolesnici sa SSE-om pod OAT-om, ali kod kojih LAAT nije potvrđen početnim slikovnim studijama. Bez obzira na učinkovitost OAT-a, oni i dalje imaju visok preostali rizik jer su već pretrpjeli moždani udar tijekom liječenja OAT-om. Ovi bolesnici su pod visokim rizikom od ponovnoga ishemijskog moždanog udara. Potrebno je istražiti uzrok moždanog udara, a jednostavna promjena vrste antikoagulacije nije bila povezana sa smanjenim rizikom od ishemijskoga moždanog udara (26 – 29). Prema retrospektivnoj studiji, sigurnost i učinkovitost LAAO-a u bolesnika s AF-om koji su pretrpjeli moždani udar unatoč OAT-u slična je onoj u bolesnika bez moždanog udara (44).

## Poslijeproceduralna antitrombotska terapija

Poslijeproceduralna antitrombotska terapija još je jedno pitanje bez odgovora kod bolesnika koji su podvrgnuti LAAO-u, posebno onih s LAAT-om. LAAO još uvijek predstavlja relativno nov način liječenja AF-a i još se mnogo toga treba razjasniti vezano za optimalno poslijeproceduralno liječenje antitromboticima. Primijenjeni algoritmi uvelike se razlikuju među studijama i odražavaju heterogenost populacije LAAO-a s različitim profilima rizika od krvarenja i ishemijske. Čini se da trenutni dokazi govore u prilog (niskim dozama) samo DOAK-a ili „single antiplatelet therapy“ pristupa, s obzirom na visok rizik od krvarenja trenutnih kohorti bolesnika. Potencijalni budući pomak u kategorijama bolesnika koji se podvrgavaju LAAO-u može promijeniti ravnotežu između krvarenja i trombotičkog rizika. Trenutačno, prilagođavanje antitrombotskih strategija, individualiziranim pristupom, treba uvažavati prisutnost čimbenika rizika za trombozu uređaja uz rizik krvarenja. U tijeku je nekoliko važnih randomiziranih ispitivanja koja bi mogla pomoći u daljnjem usavršavanju ovoga individualiziranog pristupa.

## LITERATURA

- Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 15;112(8):1142-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- Hart RG, Sherman DG, Easton JD, Cairns JA. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology.* 1998 Sep;51(3):674-81. doi: 10.1212/wnl.51.3.674.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005 Jun;36(6):1115-9. doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.
- Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, Mazzone P, Baratta P, Solari M, Geyer A i sur. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention.* 2019 Jun 12;15(3):e225-e230. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00128.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD i sur. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- Paquette M, França LR, Teutsch C, Diener HC, Lu S, Dubner SJ i sur. Dabigatran Persistence and Outcomes Following Discontinuation in Atrial Fibrillation Patients from the GLORIA-AF Registry. *Am J Cardiol.* 2020 Feb 1;125(3):383-391. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.047.
- Hellfritzs M, Grove EL, Husted SE, Rasmussen L, Poulsen BK, Johnsen SP, Hallas J, Pottegård A. Clinical events preceding switching and discontinuation of oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2017 Jul 1;19(7):1091-1095. doi: 10.1093/europace/euw241.
- Gadsbøll K, Staerk L, Fosbøl EL, Sindet-Pedersen C, Gundlund A, Lip GYH i sur. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J.* 2017 Mar 21;38(12):899-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehw658.
- Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH i sur. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *EuroIntervention.* 2020 Jan 17;15(13):1133-1180. doi: 10.4244/EIJY19M08\_01.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M i sur; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009 Aug 15;374(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X. Erratum in: *Lancet.* 2009 Nov 7;374(9701):1596.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K i sur; PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 19;70(24):2964-2975. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Lam SCC, Park JW, Tarantini G i sur. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention.* 2017 Sep 20;13(7):867-876. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00493.
- Hildick-Smith D, Landmesser U, Camm AJ, Diener HC, Paul V, Schmidt B i sur. Left atrial appendage occlusion with the Amp-latzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study. *Eur Heart J.* 2020 Aug 7;41(30):2894-2901. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa169.
- Osmanic P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P i sur; PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 30;75(25):3122-3135. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.
- Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, Diener HC, Camm AJ i sur. Clinical Outcomes Associated With Left Atrial Appendage Occlusion Versus Direct Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Jan 11;14(1):69-78. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.051.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012 Jun;33(12):1500-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 11;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
- Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P i sur; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Nov 19;312(19):1988-98. doi: 10.1001/jama.2014.15192. Erratum in: *JAMA.* 2015 Mar 10;313(10):1061.
- 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. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877.
20. 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.
  21. 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.
  22. Kaba RA, Ahmed O, Cannie D. ENGAGE AF: Effective anticoagulation with factor Xa in next generation treatment of atrial fibrillation. Glob Cardiol Sci Pract. 2013 Dec 30;2013(4):354-6. doi: 10.5339/gcsp.2013.41.
  23. Bertaglia E, Anselmino M, Zorzi A, Russo V, Toso E, Peruzza F i sur. NOACs and atrial fibrillation: Incidence and predictors of left atrial thrombus in the real world. Int J Cardiol. 2017 Dec 15;249:179-183. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.048.
  24. Wallace TW, Atwater BD, Daubert JP, Voora D, Crowley AL, Bahnson TD i sur. Prevalence and clinical characteristics associated with left atrial appendage thrombus in fully anticoagulated patients undergoing catheter-directed atrial fibrillation ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010 Aug 1;21(8):849-52. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01729.x.
  25. Seidl K, Rameken M, Drögemüller A, Vater M, Brandt A, Schwacke H i sur. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. J Am Coll Cardiol. 2002 May 1;39(9):1436-42. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01785-0.
  26. Farkowski MM, Jubele K, Marín F, Gandjbakhch E, Ptaszynski P, Merino JL i sur. Diagnosis and management of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion or percutaneous left atrial procedures: results of the European Heart Rhythm Association survey. Europace. 2020 Jan 1;22(1):162-169. doi: 10.1093/europace/euz257.
  27. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, Paciaroni M, Wilson D, Cappellari M i sur; RAF, RAF-DOAC, CROMIS-2, SAMURAI, NOACISP, Erlangen, and Verona registry collaborators. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. Ann Neurol. 2020 Feb 12;87(5):677-87. doi: 10.1002/ana.25700.
  28. Stretz C, Wu TY, Wilson D, Seiffge DJ, Smith EE, Gurol ME i sur. Ischaemic stroke in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Nov;92(11):1164-1172. doi: 10.1136/jnnp-2020-323963.
  29. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G, Mosconi MG, Giustozzi M, Seiffge DJ i sur. Recurrent Ischemic Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Who Suffered an Acute Stroke While on Treatment With Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: The RE-NO-EXTEND Study. Stroke. 2022 Aug;53(8):2620-2627. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.038239.
  30. Kołakowski K, Farkowski MM, Pytkowski M, Gardziejczyk P, Kowalik I, Dąbrowski R i sur. The Comparative Effectiveness and Safety of Different Anticoagulation Strategies for Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in the Setting of Chronic Anticoagulation for Atrial Fibrillation or Flutter. Cardiovasc Drugs Ther. 2023 Feb;37(1):159-168. doi: 10.1007/s10557-021-07278-9. Erratum in: Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Nov 5.
  31. Galea R, Mahmoudi K, Gräni C, Elhadad S, Huber AT, Heg D i sur. Watchman FLX vs. Watchman 2.5 in a Dual-Center Left Atrial Appendage Closure Cohort: the WATCH-DUAL study. Europace. 2022 Oct 13;24(9):1441-1450. doi: 10.1093/europace/euac021.
  32. Betts TR, Grygier M, Nielsen Kudsk JE, Schmitz T, Sandri M, Casu G i sur; FLXibility investigators. Real-world clinical outcomes with a next-generation left atrial appendage closure device: the FLXibility Post-Approval Study. Europace. 2023 Mar 30;25(3):914-921. doi: 10.1093/europace/euac270.
  33. 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.
  34. Mir T, Rawasia WF, Uddin M, Sheikh M, Munir MB, Balla S. Left atrial appendage closure device outcomes among cirrhosis patients with atrial fibrillation: a United States National Cohort Study. Europace. 2023 Apr 15;25(4):1408-1414. doi: 10.1093/europace/euad004.
  35. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P i sur; PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020 Jun 30;75(25):3122-3135. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.
  36. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P i sur; PRAGUE-17 Trial Investigators. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2022 Jan 4;79(1):1-14. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.023.
  37. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH i sur. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. EuroIntervention. 2020 Jan 17;15(13):1133-1180. doi: 10.4244/EIJY19M08\_01.
  38. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK i sur. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 8;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014 Sep 16;64(11):1186.

39. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M i sur; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X. Erratum in: *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1596.
40. Sharma SP, Cheng J, Turagam MK, Gopinathannair R, Horton R, Lam YY i sur. Feasibility of Left Atrial Appendage Occlusion in Left Atrial Appendage Thrombus: A Systematic Review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Apr;6(4):414-424. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.017.
41. Marroquin L, Tirado-Conte G, Pracon R, Streb W, Gutierrez H, Bocuzzi G i sur. Management and outcomes of patients with left atrial appendage thrombus prior to percutaneous closure. *Heart*. 2022 Jun 24;108(14):1098-1106. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319811.
42. Jalal Z, Iriart X, Dinot ML, Selly JB, Tafer N, Renou P i sur. Extending percutaneous left atrial appendage closure indications using the AMPLATZER™ Cardiac Plug device in patients with persistent left atrial appendage thrombus: The thrombus trapping technique. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Dec;109(12):659-666. doi: 10.1016/j.acvd.2016.02.012.
43. Tzikas A, Bergmann MW. Left atrial appendage closure: patient, device and post-procedure drug selection. *EuroIntervention*. 2016 May 17;12 Suppl X:X48-X54. doi: 10.4244/EIJV12SXA10.
44. Cruz-González I, González-Ferreiro R, Freixa X, Gafoor S, Shakir S, Omran H i sur. Left atrial appendage occlusion for stroke despite oral anticoagulation (resistant stroke). Results from the Amplatzer Cardiac Plug registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Jan;73(1):28-34. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.02.013.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Darija Baković Kramarić  
Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Split  
Spinčićeva 1, 21 000 Split  
e-mail: darija.bakovic@mefst.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

30. ožujka 2024./March 30, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

28. kolovoza 2024./August 28, 2024

