

# Klinička obilježja pacijenata i indikacije implantacije okludera aurikule lijevog atrija (LAAO) u KBC-u Split

---

**Dagelić, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:400948>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Dagelić**

**KLINIČKA OBILJEŽJA PACIJENATA I INDIKACIJE IMPLANTACIJE  
OKLUDERA AURIKULE LIJEVOG ATRIIJA (LAAO) U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Zrinka Jurišić**

**Split, srpanj, 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Fibrilacija atriya .....	2
1.1.1. Definicija, epidemiologija i podjela .....	2
1.1.2. Klinička slika i patofiziologija trombogenosti .....	3
1.1.3. Terapijski modaliteti liječenja fibrilacije atriya – ABC protokol.....	5
1.1.3.1. A – Antikoagulacija .....	5
1.1.3.2. B – Bolja kontrola simptoma .....	6
1.1.3.3. C – Kardiovaskularni rizik i komorbiditeti .....	8
1.2. Prevencija tromboembolijskog događaja u fibrilaciji atriya .....	9
1.2.1. Antikoagulantna terapija.....	9
1.2.1.1. Indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju .....	9
1.2.1.2. Vrste antikoagulansa.....	12
1.2.1.3. Komplikacije antikoagulantne terapije .....	14
1.2.2. Okluderi aurikule lijevog atriya.....	15
1.2.2.1. Vrste okluzije aurikule lijevog atriya.....	16
1.2.2.2. Indikacije za ugradnju okludera aurikule lijevog atriya .....	17
1.2.2.3. Preproceduralna obrada i imaging .....	19
1.2.2.4. Implantacijska tehnika i intraproceduralni imaging .....	20
1.2.2.5. Medikamentozna terapija nakon ugradnje okludera aurikule lijevog atriya.....	21
1.2.2.6. Nadzor, praćenje i komplikacije .....	22
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>24</b>
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	<b>26</b>
3.1. Istraživanje .....	27
3.2. Ispitanici i metode .....	27
3.3. Statistička analiza.....	27
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>28</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>38</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>45</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>47</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>63</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>65</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>67</b>

## **1. UVOD**

## 1.1. Fibrilacija atrijsa

### 1.1.1. Definicija, epidemiologija i podjela

Fibrilacija atrijsa (FA) je supraventrikularna tahiaritmija nepravilnog ritma koja nastaje kao rezultat kaotičnog i nekoordiniranog okidanja brojnih ekscitacijskih središta u atrijima od kojih ni jedan ne depolarizira atrijsu u potpunosti, što se na elektrokardiogramu (EKG) očituje izostankom p-vala. Tek nasumična okidanja dopiru do atrioventrikularnog (AV) čvora u trenutku kada on nije u fazi apsolutne refrakternosti i provedu se do ventrikula producirajući na taj način QRS komplekse nepravilnih RR intervala (1).

Klinička prezentacija iregularne tahiaritmije je ubrzan i nepravilan puls, a uvjet za postavljanje dijagnoze FA je dokumentiran zapis EKG-a ili intrakardijanlog elektrograma u najmanjem trajanju od 30 sekundi. Navedeni vremenski okvir od 30 sekundi rezultat je dogovora 60 eksperata iz 11 vodećih svjetskih kardioloških organizacija s težnjom da se standardiziraju ishodi ablacijskog liječenja aritmije te u tom smislu nema definiran, klinički primjenjiv značaj (2).

Radi se o najčešćem poremećaju ritma u općoj populaciji, čija se prevalencija u svijetu utrostručila u posljednjih pedeset godina (3). Prevalencija FA u Europskoj uniji 2010. za dob od 55 do 59 godina bila je 1,3% u muškaraca i 1,7% u žena, a za starije od 85 godina se povisila na 24,2% u muškaraca i 16,1% u žena. Predviđa se udvostručenje broja oboljelih od FA u istim dobnim skupinama do 2060. godine za što je osim modernog životnog stila glavni krivac mijena u demografskoj piramidi i starenje stanovništva (4,5). Glavni predisponirajući faktor za razvoj fibrilacije atrijsa je kardiovaskularna dob, kojoj uz starenje u najvećoj mjeri doprinosi hipertenzija, a tek potom dijabetes melitus, pušenje, konzumacija alkohola, pretilost, apneja tijekom spavanja, kronična opstruktivna plućna bolest, zatajenje srca, bolesti srčanih zalistaka i koronarnih žila (5,6).

Fibrilacija atrijsa klinički se dijeli na paroksizmalnu, perzistentnu, dugotrajnu perzistentnu i permanentnu. Paroksizmalna FA se pojavljuje u ponavljajućim epizodama koje traju manje od sedam dana i konvertiraju se u sinusni ritam spontano ili uz medicinsku intervenciju. Perzistentna FA traje dulje od sedam dana, a dugotrajna perzistentna više od godinu dana, ali ipak zadržava mogućnost konverzije u sinusni ritam. Permanentna FA definira se kao ona fibrilacija atrijsa koja se prihvatila kao konačno stanje te se dogovorom između liječnika i pacijenta odustalo od kontrole ritma, koja je u pravilu onemogućena opsežnom remodelacijom i fibrozom atrijsa (1).

### 1.1.2. Klinička slika i patofiziologija trombogenosti

Fibrilacija atriya u oboljelih može izazivati palpitacije, osjećaj neugode i pritiska u prsima, precipitirati znakove srčanog zatajenja (slabost, umor, omaglica, vrtoglavica, dispneja, gubitak svijesti) posebno pri brzom odgovoru ventrikula i visokoj frekvenciji. Doprinosi nastanku tromboembolijskih (TE) incidenata te u konačnici povećava morbiditet i mortalitet zahvaćene populacije (1). Ne-valvularna FA povezana je s pet puta većom, a valvularna FA s čak sedamnaest puta većom incidencijom moždanog udara u odnosu na populaciju bez FA (7). Osim toga, bolesnici koji dožive ishemijski moždani udar kao posljedicu kardioembolijskog incidenta pod FA imaju veću stopu mortaliteta te gore ishode liječenja i veću stopu zaostalog morbiditeta od bolesnika čiji moždani udar nije uvjetovan podležećom aritmijom (8,9). Multicentrična njemačka studija analizirala je 2 958 697 pacijenata s moždanim udarom. U 28,7% pacijenata dijagnosticirana je FA, koja se pokazala kao statistički značajan prediktor smrti i neželjenih događaja za vrijeme hospitalizacije. Stopa smrtnosti u pacijenata s FA bila je gotovo dva puta veća. Loš utjecaj fibrilacije atriya na prognozu bolesti posebno je bio naglašen u mlađoj populaciji bolesnika (10). Uz navedeno, dugotrajna fibrilacija atriya povećava ukupnu smrtnost od svih kardiovaskularnih čimbenika dva puta (11).

Opseg utjecaja koji FA ima na opću populaciju značajno je podcijenjen u epidemiološkim opservacijama koje obično ne uzimaju u obzir postojanje takozvane tihe, odnosno asimptomatske FA. Gotovo trećina pacijenata s FA nema nikakve simptome, a polovica FA u podlozi moždanog udara je novodijagnosticirana jer do tada nije davala simptome (12,13). Progresiju slabo kontrolirane paroksizmalne FA u perzistentan oblik električnim remodeliranjem miokarda opisuje se uvriježenim izrazom da „FA rađa FA“ od engl. „*AF begets AF*“ (14). Meta-analizom 12 studija s ukupno 99 996 pacijenata s FA, potvrđeno je kako usprkos neosporivom riziku paroksizmalnih bolesnika, perzistentni pacijenti ipak nose veći teret bolesti i pokazuju veću stopu kardioembolijskih incidenata i veću smrtnost (15). Grupa japanskih istraživača je u Fushimi AF registru prospektivnim praćenjem 4045 bolesnika s FA potvrdila dinamiku ovih zbivanja na pacijentima koji su doživjeli progresiju iz paroksizmalnog u perzistentan oblik. Zabilježeno je izjednačavanje učestalosti ishemijskog moždanog udara, drugih tromboembolijskih incidenata i hospitalizacije zbog zatajivanja srca u bolesnika nakon progresije s inicijalno perzistentnim bolesnicima (16). Štoviše, Vannasche i sur. su analizom ACTIVE-A/AVERROES registara zaključili kako je tip FA drugi najjači prediktor moždanog udara i sistemske tromboembolije odmah nakon već preboljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake (TIA) (17).

Zbog navedenog se danas poseban fokus stavlja na rano otkrivanje paroksizmalnih bolesnika i adekvatnu kontrolu ritma čime se usporava i sprječava progresija u perzistentan oblik FA. Elektrofiziološka i mehanička osnova FA ista je u simptomatskoj i asimptomatskoj FA pa je progresija bolesti još vjerojatnija kod tihe FA jer izostaje njeno pravovremeno prepoznavanje i liječenje (18).

Koncept fibrilacije atriya i trombogenosti relativno je novog vijeka jer se o njemu počelo razmišljati tek 1995. godine. Kako bi došlo do formiranja tromba, kao i bilo gdje u tijelu, trebaju biti zadovoljena načela Virhowljeve trijade: staza krvi, oštećenje endotela i hiperkoagulabilno stanje (19).

Osvrnimo se na prvo načelo staze krvi. Aurikula lijevog atriya (LAA od engl. *left atrial appendage*) s razlogom nosi opis najletalnijeg ljudskog prikačka/nastavka (engl. *the most lethal human attachment*) (20). U preko 90% ishemijskih moždanih udara uzrokovanih fibrilacijom atriya embolusi potječu iz aurikule lijevog atriya (21). Upravo je aurikula lijevog atriya zbog anatomskih odnosa i vrećastog oblika idealno mjesto za stazu i formiranje tromba. Snižene brzine protoka na orificijumu LAA, indikativne za stazu i mjerljive doplerskim ultrazvukom, neovisan su faktor rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara u pacijenata s fibrilacijom atriya (22). Dugotrajna fibrilacija atriya vodi do remodeliranja atrijskog miokarda i dilatacije. Promjer lijevog atriya povezan je s rizikom od doživljavanja i ponavljanja ishemijskog moždanog udara (23).

Drugi vrh Virhowljeve trijade - oštećenje endotela unutar lijevog atriya i aurikule - vidljiv je makroskopski kao zadebljanje i fibroelastoza endokarda za vrijeme obdukcije pacijenata koji su bolovali od FA (24). Mikroskopski supstrat potvrđuje se biopsijom kojom se otkrivaju hipertrofični miociti, nekroza i monocitna infiltracija u podlozi patološki izmijenjenog i remodeliranog lijevog atriya (25).

Posljednji vrh Virhowljeve trijade je hiperkoagulabilnost. Dosadašnje studije dovode u korelaciju FA i brojne inflamatorne faktore, faktore rasta i zgrušavanja te duškov oksid. Dostupni dokazi govore u prilog inflamatornog okoliša u promoviranju i progresiji FA kao i FA u daljnjem otpuštanju i poticanju djelovanja proinframatornih medijatora čime se zatvara začarani krug (26–32).

Važno je razumijeti kako gore navedene molekule nisu prisutne u cirkulaciji isključivo za vrijeme paroksizama fibrilacije zbog čega je moguć neovisan nastup fibrilacije atriya i ishemijskog moždanog udara s održanom uzročno-posljedičnim vezom (33). Navedena opservacija o neovisom nastupu epizoda aritmije i ishemijskog moždanog udara, koji može biti uzrokovan ne samo ugrušcima iz srca, već i tromboembolusima iz aornih i

karotidnih plakova, enigma je različitih kardioloških i znanstvenih struja te se može tumačiti na različite načine. Otvara se pitanje treba li se FA shvatiti kao uzročno-posljedični faktor rizika za moždani udar ili samo jedan od markera rizika, odnosno pokazatelja lošeg kardiovaskularnog statusa, koji povisuje šansu za moždani udar (34).

### **1.1.3. Terapijski modaliteti liječenja fibrilacije atrijske – ABC protokol**

Zbog opterećenja prethodno opisanom kliničkom slikom fibrilacije atrijske i svih rizika povezanih s aritmijom, strukturirano liječenje ovog stanja je nužno. Kako bi se sistematizirale i standardizirale odrednice u liječenju FA, a time i poboljšali ishodi liječenja uveden je takozvani holistički ABC protokol (engl. *Atrial fibrillation Better Care* ili engl. *A – Anticoagulation/Avoid stroke, B – Better symptom management, C – Cardiovascular and Comorbidity risk reduction*) (1,35).

Analizom podataka dobivenih AFFIRM studijom u kojoj su praćene dvije grupe bolesnika – ABC grupa kod koje su poštovane sve odrednice ABC pristupa i ne-ABC grupa koja nije zadovoljavala sve kriterije navedenog pristupa - utvrđene su statistički značajno niže stope ishemijskih moždanih udara, krvarenja, hospitalizacija, kardiovaskularnih smrti i smrti drugih uzroka (36). Naknadno su iz navedene studije izdvojene tri grupe pacijenata s tzv. kompleksnom FA po kriteriju multimorbiditeita, polifarmacije i hospitalizacije po postavljanju dijagnoze FA. Ovi pacijenti u odnosu na druge imaju povećan rizik za smrt kardiovaskularnog, ali i drugog uzroka. Provođenje ABC protokola u svim je skupinama smanjilo učestalost hospitalizacije i smrti neovisno o etiologiji (37). Stoga je ABC protokol temelj modernog liječenja fibrilacije atrijske.

#### **1.1.3.1. A – Antikoagulacija**

Pri uvođenju antikoagulantne terapije izabranoj skupini pacijenata s visokim rizikom za razvoj tromboembolijskog incidenta i velikim teretom bolesti na prvom mjestu pokušavamo spriječiti embolizaciju prema mozgu, tj. razvoj ishemijskog moždanog udara. Zbog toga se u engleskoj verziji akronima ABC protokola ‘A’ odnosi i na antikoagulaciju i na izbjegavanje moždanog udara (engl. *A – Anticoagulation/Avoid stroke*) (1).

S obzirom na složenost indiciranja i održavanja antikoagulantne terapije te usku povezanost s okluderima aurikule lijevog atrijske, ona je detaljnije razmotrena u zasebnom odjeljku (vidi Poglavlje 1.2.1. Antikoagulantna terapija).



### 1.1.3.2. B – Bolja kontrola simptoma

Kod bolje kontrole simptoma možemo se odlučiti za kontrolu ritma ili kontrolu frekvencije. U idealnim uvjetima teži se etiološkom liječenju, tj. postizanju sinusnog ritma. Kada to nije moguće, zadovoljavamo se kontrolom frekvencije, odnosno usporavanjem rada srca kako bi se smanjilo opterećenje na miokard i subjektivni osjećaj palpitacija.

Kontrola ritma podrazumjeva konverziju iz fibrilacije atriya u sinusni ritam i njegovo održavanje. Ovo se može ostvariti na tri načina – medikamentoznom kardioverzijom, elektrokardioverzijom i interventnim ablacijskim liječenjem. Kontrola ritma ima brojne potencijalne prednosti od kojih je najznačajnije smanjenje simptoma aritmije i posljedično poboljšanje kvalitete života (1). Iako i dobro provedena kontrola frekvencije povećava kvalitetu života povezanu sa zdravljem, kada se primjene ljestvice za procjenu kvalitete života prilagođene upravo fibrilaciji atriya, postoji fina, ali neosporiva prednost u kontroli ritma s potencijalnim kliničkim značajem u manjem broju posjeta hitnim prijemima i manjom učestalošću hospitalizacije (38). Stoga bi se prije konačne odluke za kontrolu ritma trebalo uvjeriti da prisutni simptomi doista proizlaze iz FA te isto tako da nisu lažno odsutni, tj. maskirani kompenzatorno sniženom fizičkom aktivnošću. Pri toj procjeni može biti korisna kardioverzija i evaluacija simptoma u sinusnom ritmu (1). Po potvrdi da su simptomi prouzročeni aritmijom, razmatramo okolnosti u kojima kontrola ritma ima prednost, a to su: mlađa dob, prva epizoda FA ili kratko trajanje aritmije (39), strukturno očuvan lijevi atrij, prisutnost tahiaritmije zbog njenog djelovanja na dilataciju i remodeliranje (40), odsustvo drugih komorbiditeta, teškoće u postizanju kontrole frekvencije i u konačnici izražena želja pacijenta za postizanjem sinusnog ritma (41). Kontrola ritma poželjna je u pacijenata s kraćim trajanjem bolesti u svrhu prevencije progresije i štetnih učinaka FA (1). Razuman je terapijski pristup i u pacijenata s duljim trajanjem aritmije i pridruženim srčanim zatajenjem, posebno ako se postiže kateterskom ablacijom zbog pozitivnog učinka na ukupno preživljenje, morfološke srčane promjene, funkcionalni kapacitet i kvalitetu života (42).

Razlikuje se pristup kardioverziji hemodinamski stabilnog i nestabilnog pacijenta. U hemodinamski nestabilnog pacijenta češće se odlučuje na elektrokardioverziju jer brže polučuje rezultate i konačno je učinkovitija od farmakološke kardioverzije (43,44). Provodi se u kratkoj sedaciji intravenskim propofolom (45), midazolamom (46) ili etomidatom (47) i primjenom sinkroniziranog elektrošoka. Inicijalna primjena struje veće energije pokazala je bolju učinkovitost od eskalacije, tj. postupnog pojačavanja energije (48). Iako postoje sugestije da je anterolateralni položaj elektroda superiorniji od anteroposteriornog (49), službeni stavovi su još uvijek neusuglašeni (50).

U hemodinamski stabilnog pacijenta vrijeme nije ograničavajući faktor pa se može odlučiti na medikamentoznu kardioverziju, koja ne zahtjeva sedaciju ili za elektivnu elektrokardioverziju. Ukoliko se prije elektrokardioverzije provede premedikacija antiaritmikima, povećava se uspješnost elektrokardioverzije i kasnije održavanje sinusnog ritma (51). Neovisno o vrsti za koju se odlučimo, neophodno je prije kardioverzije uzeti u obzir trajanje aritmije i antikoagulacijski status. Ukoliko osoba nije adekvatno antikoagulirana barem tri tjedna, a trajanje aritmije je dulje od 48 sati ili se njeno trajanje ne može sa sigurnošću utvrditi, zbog visokog rizika za tromboembolijski incident i cerebrovaskularni inzult, kardioverziju je opravdano provesti samo u iznimnim situacijama i to ako se prethodno transezofagealnim ultrazvukom isključuje postojanje tromba u lijevom atriju (52–55).

Kod kontrole ritma u obzir dolazi i interventna kardiologija, tj. kateterska ablacija, koja se pokazala učinkovitom i sigurnom metodom postizanja i održavanja sinusnog ritma u parkosizmalnih i perzistentnih pacijenata (56–58). Kateterska ablacija se može provoditi termalnim metodama (radiofrekventna i krioablacija) ili novijim netermalnim metodama ablacije pulsirajućim električnim poljem, koje nose manji rizik komplikacija (59,60). Najčešće je dovoljna izolacija plućnih vena, ali se ona ovisno o zahtjevima kliničkog slučaja može proširiti na posteriorni zid lijevog atrija i aurikulu lijevog atrija (61). Prema posljednjim smjericama Europskog udruženja kardiologa (engl. *European Society of Cardiology, ESC*) kateterska se ablacija preporučuje tek nakon neuspjele kontrole bolesti antiaritmikima (1). Od ablacije se kao prve linije liječenja zazire najvećim dijelom zbog straha od invazivnosti i posljedičnih komplikacija. Ipak, ablacijske metode su se pokazale neinferiornim u pogledu sigurnosti, a randomizirana klinička istraživanja potvrđuju superiornost ablacijskog liječenja nad medikamentoznom kontrolom bolesti posebno u iskusnim elektrofiziološkim centrima (58,62).

Zbog svih prednosti, fokus se novih istraživanja stavlja na kontrolu ritma, a posebno moderne metode kateterske ablacije. Međutim, ne smije se zaboraviti da je FA kronična i progresivna bolest te u određenog broja pacijenata prelazi u perzistentan i permanentan oblik, gdje u nemogućnosti kontrole ritma samo kontrola frekvencije smanjuje simptome aritmije (63). Pri ostvarivanju optimalne kontrole frekvencije prirodno se postavlja pitanje kojim vrijednostima treba težiti. Odluku je olakšala obrada podataka dobivenih AFFIRM i AF-CHF studijama, koje su dokazale kako isključivo srčana frekvencija u sinusnom ritmu i mirovanju utječe na mortalitet dok frekvencija u FA nije povezana s povišenim mortalitetom, ali ima utjecaj na učestalost hospitalizacije (64). Osim toga, RACE II randomiziranim kliničkim

istraživanjem potvrdilo se kako stroga kontrola ritma (< 80 otkucaja/minuti u mirovanju i < 110 otkucaja/minuti u umjerenj fizičkoj aktivnosti) ne poboljšava kvalitetu života u odnosu na manje strog pristup (< 110 otkucaja/minuti u mirovanju) pa na njoj ne treba inzistirati osim ako se ne radi o bolesnicima s resinkronizacijskim uređajima (1,65,66). Ipak, valja imati na umu i oprečne dokaze gdje se frekvencije > 100 otkucaja u minuti povezuju s povećanim rizikom za razvoj srčanog zatajenja i smrti (67).

### **1.1.3.3. C – Kardiovaskularni rizik i komorbiditeti**

Kao što je objašnjeno, životni stil i već postojeći komorbiditeti utječu na razvoj FA, ali imaju i neupitnu ulogu u progresiji bolesti, odgovoru na terapiju, uspješnosti liječenja, održavanju sinusnog ritma i boljoj kontroli bolesti (68,69). Prekomjerna tjelesna masa jedan je od rizičnih čimbenika za razvoj FA te je povišen indeks tjelesne mase (ITM ili BMI od engl. *body mass index*) povezan s povećanim rizikom za razvoj FA (70), a gubitak na tjelesnoj masi smanjuje povrat aritmije, njenu simptomatologiju, poboljšava kardiovaskularni profil i odgovor na ablacijsko liječenje (71,72). Prekomjerna konzumacija alkohola poznat je čimbenik rizika za razvoj i vraćanje FA te iako male količine mogu imati kardioprotektivno djelovanje, isto se ne odnosi na FA (73). Suzdržavanje od ispijanja alkoholnih pića poboljšava ove faktore i smanjuje učestalost tromboembolijskih incidenta (74). Protivno uvriježenom mišljenju kako ispijanje kave potiče nepravilan rad srca, studije i meta-analize upućuju na protektivno i o dozi ovisno djelovaje kofeina u razvoju FA (75). Umjerenja fizička aktivnost i kardiorespiratorna kondicioniranost zaštitni su faktor za niz zdravstvenih stanja. Populacija koja prakticira redovitu tjelovježbu bilježi manju incidenciju FA (76). Ipak zanimljivo je kako pretjerana, intenzivna i dugotrajna tjelovježba većinski u muškaraca može imati obrnut efekt, tj. blago povećavati učestalost FA (77). Kontrola već razvijenih komorbiditeta nezaobilazan je dio adekvatne skrbi o fibrilaciji atrijske. To uključuje hipertenziju, srčano zatajivanje, koronarnu arterijsku bolest, dijabetes melitus te opstruktivnu apneju tijekom spavanja što su sve stanja koja svojim podležećim djelovanjem utječu kako na razvoj tako i na progresiju FA (78). Važno je napomenuti da ACE inhibitori, koji su zbog svog protektivnog djelovanja dio standardne terapije kod hipertenzije, zatajivanja srca i dijabetesa melitusa, slične učinke imaju i u hipertoničara s FA kod kojih smanjuju rizik kardiovaskularnih i ne-kardiovaskularnih smrti kao i velikih štetnih događaja (79). Uz to su Zhao i sur. meta-analizom 3661 pacijenata s FA iz 13 studija od kojih su 4 bile randomizirana klinička istraživanja pokazali kako terapija ACE inhibitorima smanjuje rekurenciju FA nakon

kateterske ablacije (80). Iz ovih razloga C komponenta ABC protokola ne bi smjela biti zanemarena niti podcijenjena u pristupu liječenju FA.

## **1.2. Prevencija tromboembolijskog događaja u fibrilaciji atrijske**

Fibrilacija atrijske povezana je s visokim rizikom tromboembolijskih incidenata, a upravo je moždani udar od kojeg najviše strahujemo najčešći tromboembolijski događaj u FA (81). Nerijetko se zanemaruje opterećenje ekstrakranijalnim embolizacijama. FA se pronalaze u podlozi 60 – 95% embolizacija arterija udova, 31% embolizacija a. lienalis, 55% infarkta bubrega i 47% akutnih mezenterijalnih ishemija te bi se sukladno tome trebala smatrati vodećim uzrokom perifernih embolizacija (81).

O mehanizmima iza ovih događaja više se raspravljalo u poglavlju 1.1.2. Klinička slika i patofiziologija trombogenosti, a ovdje ćemo se osvrnuti na modalitete sprječavanja tromboembolijskih incidenata.

### **1.2.1. Antikoagulantna terapija**

#### **1.2.1.1. Indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju**

Razmatrajući patofiziološke mehanizme na endotelu fibrilirajućeg atrijske moglo bi se zaključiti kako bi svi pacijenti s FA profitirali od uvođenja oralnih antikoagulanasa (OAK). Nažalost, kao i svaka intervencija, antikoagulantna terapija ima svoje nuspojave i komplikacije od kojih neke mogu biti i pogubne. Stoga je prije konačne odluke potrebno izvagati potencijalne prednosti i nedostatke te terapiju uvesti racionalno izabranoj grupi pacijenata koja ima zadovoljavajuće indikacije za ovu vrstu liječenja.

Kalkulator koji se u praksi najviše koristi za predviđanje rizika nastanka moždanog udara je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Značenje akronima i bodovanje prikazani su u Tablici 1. Važno je istaknuti kako bod dobiven za spol nije neovisan faktor, već se treba uzeti u obzir u okvirima dobi. Naime, žene mlađe od 65 godina i bez drugih čimbenika rizika imaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednost 1, koja po svim opažajnim stopama događaja odgovara CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednosti 0 u muškaraca iste dobi (82). CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nije idealno rješenje u predviđanju razvoja cerebrovaskularnog infarkta (CVI) te mu se zamjera njegova nepreciznost. Ipak, valja imati na umu da je odluka o uvođenju OAK-a mnogo kompleksnija od običnog vođenja vrijednošću dobivenom upotrebom kalkulatora te na nju dodatno utječu komorbiditeti, jednostavnost i praktičnost provođenja terapije te u konačnici pacijentov izbor i pridržavanje

(engl. *compliance*). Stoga je za potrebe kliničkog rada ponekad potrebno preciznost kompenzirati praktičnošću (83). CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ima umjerenu vrijednost u predviđanju TE incidenta dok njegova prava snaga leži u dobrom izdvajanju pacijenata s niskim rizikom za moždani udar. U studiji Lip GY i sur. u grupi niskorizičnih pacijenata (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 0 za muškarce i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 1 za žene) nije zabilježeno TE incidenata pa sukladno tome pacijenti takvih karakteristika nemaju koristi od antikoagulantne terapije (84). Realna potreba za korištenjem složenijih kalkulatora i modela za izračunavanje rizika za CVI ne postoji jer drugi faktori rizika za TE incident kao što su kronično bubrežno zatajenje, dilatacija lijevog atrija i opstruktivna apneja u snu usko koreliraju s komponentama CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc izračuna i zrcale svoj utjecaj u njemu (85–88).

**Tablica 1.** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc izračun

<b>Faktor rizika</b>	<b>Bodovi</b>
<b>C</b> – kongestivno zatajenje srca/disfunkcija lijevog ventrikula	1
<b>H</b> – hipertenzija/terapija antihipertenzivima	1
<b>A</b> – dob > 75 godina	2
<b>D</b> – dijabetes melitus	1
<b>S</b> – moždani udar/tranzitorna ishemijska ataka/tromboembolijski incident	2
<b>V</b> – vaskularna bolest (koronarna arterijska bolest/preboljen infarkt miokarda/periferna arterijska bolest/aortni plak)	1
<b>A</b> – dob 65 – 75 godina	1
<b>Sc</b> – ženski spol	1
<b>Maksimalan broj bodova: 9</b>	

Tablica je izrađena prema Smjernicama Europskog udruženja kardiologa za liječenje FA iz 2020. godine (1).

Osim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc kalkulatora postoje i drugi dostupni načini izračunavanja rizika za nastanak TE incidenta. Jedan koji je u posljednje vrijeme privukao pozornost studijskih istraživanja je *ABC-stroke* kalkulator koji u obzir uzima dob, biomarkere (NT-proBNP, cTn-hs) i povijest TE incidenata (engl. *A – age, B – biomarkers, C – clinical history*). On povisuje prediktivnu vrijednost procjene rizika te bi mogao biti od koristi pri evaluaciji viših CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednosti za koje taj test ima tek umjerenu preciznost (1,89). Generalno, biomarkeri povišeni u FA koji koreliraju s rizikom za nastanak

tromboembolijskog incidenta (troponin, natriuretski peptid, čimbenik rasta i diferencijacije GDF-15, von Willebrandov faktor) uvršteni su u različite kalkulatore rizika i povisuju prediktivnu vrijednost testa, ali još uvijek nedovoljno da opravdaju nedostupnost pretraga u svakodnevnoj praksi te usporavanje i kompliciranje izračuna rizika u kliničkom okruženju (90). Valja imati na umu da neovisno o korištenom kalkulatoru, dobivene vrijednosti nisu statične varijable, već se kroz vrijeme mijenjaju. O toj dinamici treba misliti i redovito revidirati odluku o antikoagulantnoj terapiji (91).

Antikoagulantna terapija na različite načine blokira mehanizme koagulacije kako bi prevenirala formiranje ugruška i emboliju. Na taj način rizik primiće krvarenju, što bi trebalo uzeti u obzir prije konačne odluke o vrsti antikoagulacije. Za te su potrebe također osmišljeni brojni kalkulatori od kojih je najšire primjenjivan HAS-BLED *score* čije je bodovanje prikazano u Tablici 2. I ovdje postoji konkurentan *ABC-bleeding risk score* koji u obzir uzima GDF-15, cTnT-hs i hemoglobin kao biomarkere, ali se nije dokazao dovoljno boljom metodom da bi u potpunosti zamijenio HAS-BLED, već se kao i drugi odobreni kalkulatori (nOBRI, ORBIT, ATRIA, GARFIELD-AF, Shireman, HEMORR2HAGES) može koristiti kao dodatak u klinički dvojbena situacijama (1,92).

**Tablica 2.** HAS-BLED izračun

<b>Faktor rizika</b>	<b>Bodovi</b>
<b>H</b> – nekontrolirana hipertenzija (sistolčki tlak > 160 mmHg)	1
<b>A</b> – poremećena bubrežna (dijaliza ili kreatinin > 200 μmol/l) ili jetrena funkcija (ciroza ili transaminaze dva puta iznad referentnih vrijednosti)	1
<b>S</b> – moždani udar (ishemijski ili hemoragični)	2
<b>B</b> – masivno krvarenje ili predispozicija za krvarenje (anemija, trombocitopenija)	1
<b>L</b> – labilne INR vrijednosti (TTR < 60% za pacijente na varfarinu)	2
<b>E</b> – starija dob (> 65 godina ili vrlo slabo stanje)	1
<b>D</b> – konkomitantno korištenje antitrombocitnih lijekova ili nesteroidnih protuupalnih lijekova, prekomjerna konzumacija alkohola	1
<b>Maksimalan broj bodova: 9</b>	

TTR = vrijeme u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*); INR = međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio*). Tablica je izrađena prema Smjernicama Europskog udruženja kardiologa za liječenje FA iz 2020. godine (1).

Dok se CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednost može koristiti kao indikacija, od neizmjerne je važnosti naglasiti kako visok HAS-BLED izračun ne znači kontraindikaciju za uvođenje antikoagulantne terapije (1). Visoke vrijednosti HAS-BLED-a trebale bi koristiti orijentacijski za procjenu rizika, pažljivije praćenje i češće kontrole jer i pacijenti koji s vremenom steknu visok rizik za krvarenje (HAS-BLED  $\geq$  3) imaju bolje ishode ukoliko ostanu na OAK-u (93,94). Na ukupan rizik od krvarenja djeluju čimbenici na koje se može utjecati (engl. *modifiable*) i čimbenici na koje se ne može utjecati (engl. *non-modifiable*). Snižavanje utjecaja čimbenika rizika za krvarenje na koje se može utjecati ispravan je medicinski pristup i stav koji treba zauzeti u slučajevima visoke HAS-BLED vrijednosti jer prednosti uvođenja antikoagulantne terapije populaciji s adekvatnom indikacijom daleko premašuju potencijalne rizike krvarenja (1).

Pribojavanje od pada i traume opravdano je u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji, ali sklonost padu, iako uvrštena u akcesorne kalkulatore rizika, nije apsolutna kontraindikacija za uvođenje OAK-a jer bi osoba na varfarinu trebala pasti > 295 puta godišnje kako bi opasnosti pada nadmašile prednosti antikoagulantne terapije, a treba imati na umu da starije osobe u prosjeku padaju 1,81 put godišnje i da varfarin u odnosu na nove/direktne oralne antikoagulanse (NOAK/DOAK) po tom pitanju ima bolji sigurnosni profil (95).

*Summa summarum*, osobe s fibrilacijom atriya i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednostima  $\geq$  1 za muškarce i  $\geq$  2 za žene imaju indikaciju za uvođenje antikoagulantne terapije koju treba razmotriti u okvirima drugih bolesti i stanja, u dogovoru s pacijentom, uzimajući u obzir njegove ciljeve i želje i ne zaboravljajući pritom na redovite reevaluacije rizika zbog fluidnosti i dinamike izračunatih vrijednosti.

### **1.2.1.2. Vrste antikoagulansa**

Dvije su velike skupine lijekova na raspolaganju pri uvođenju antikoagulantne terapije. To su antagonisti vitamina K (VKA od engl. *vitamin K antagonists*) čiji je predstavnik varfarin i ne-antagonisti vitamina K (NOAK, odnosno NOAC od engl. *non-vitamin K antagonists* ili engl. *novel oral anticoagulants*).

Varfarin je kompetitivni inhibitor vitamin K epoksid reduktaza 1 kompleksa (VKORC1) zaduženog za redukciju vitamina K u njegov aktivan oblik, koji je kofaktor u sintezi o vitaminu K ovisnih faktora zgrušavanja (FII, FVII, FIX, FX, protein C i S) u jetri (96). Ovim mehanizmom varfarin ostvaruje učinkovitost u prevenciji formiranja ugruška u

FA i smanjuje rizik nastanka moždanog udara za gotovo 60% (97). Terapijski je prozor relativno uzak pa primjena varfarina zahtjeva redovitu analizu krvi u svrhu praćenja INR-a (od engl. *international normalized ratio*). Tako se osigurava individualizirani pristup te sprječava subdoziranost i predoziranost, a za optimalno djelovanje potrebno je biti u terapijskom prozoru > 70% vremena (TTR, engl. *time in therapeutic range*) (96). S obzirom na metabolizam varfarina preko CYP450 jetrenih enzima s velikim potencijalom interferencije te uključenost u sustav vitamina K koji se lako može prekomjerno unijeti prehranom, ostvarivanje TTR > 70% nije uvijek jednostavno (96,98). Grupe pacijenata u kojih je to posebno teško ostvarivo mogu se predvidjeti SAME-TT2R2 vrijednošću  $\geq 2$  (S – *sex* (ženski spol), A – *age* (dob < 60 godina), M – *medical history* (više od 2 komorbiditeta – hipertenzija, dijabetes melitus, koronarna arterijska bolest, infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, srčano zatajenje, moždani udar, plućna bolest, bubrežno ili jetreno zatajenje), T – *treatment* (kontrola ritma), T – *tobacco* (pušenje unutar 2 godine), R – *race* (nebjelačka rasa)) te je u njih korisno uložiti napor u češće kontrole INR vrijednosti u svrhu optimizacije terapije ako se odluče ostati na antikoagulaciji varfarinom (1,99).

Kompleksnost nadgledanja terapije varfarinom kao i komplikacije liječenja potakle su farmaceutsku industriju na razvoj novih oralnih antikoagulansa (NOAK-a), kojima je dokazana neinferiornost u odnosu na varfarin u pogledu učinkovitosti (100,101). Drugi naziv koji se za njih koristi i sve više preporučava je DOAK – direktni oralni antikoagulansi jer svoje djelovanje ostvaruju direktnom inhibicijom faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban), odnosno faktora IIa (dabigatran) (102).

Za razliku od varfarina, DOAK-i zbog svog specifičnijeg mehanizma i lokusa djelovanja ulaze u manje interakcija s lijekovima i hranom pa ne zahtjevaju ni poseban režim prehrane (103). Ipak treba imati na umu jetreni metabolizam DOAK-a preko P-glikoproteina (P-gp) i CYP3A4 enzima u slučaju istovremenog uzimanja lijekova koji su njihovi induktori ili inhibitori te bubrežni metabolizam pri određivanju doze (104). Osim farmakokinetičkih, postoje i farmakodinamičke interakcije zbog kojih je najvažnije minimizirati istovremenu terapiju drugim antikoagulansima, antiagregacijskim lijekovima (acetil salicilna kiselina, klopidogrel, tikagrelor, prasugrel...) ili lijekovima koji ostvaruju djelovanje na razini trombocita kao što su nesteroidni antireumatici (NSAR ili NSAID od engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) jer interakcija s njima povećava rizik od krvarenja (101,105).

U usporedbi s varfarinom Ruff i sur. su meta-analizom utvrdili da DOAK-i snižavaju stopu tromboembolijskih događaja i moždanih udara za 19% te stopu smrtnosti svih uzroka za 10%. (95). Posebnu prednost od DOAK-a imaju pacijenti s kroničnim bubrežnim



zatajenjem (KBZ) koje nije rijedak komorbiditet FA s obzirom da se ta dva stanja međusobno facilitiraju. Upotreba varfarina u finalnim stadijima kroničnog bubrežnog zatajenja nije preporučena jer povisuje rizik hemoragijskog moždanog udara, a ne djeluje na smanjenje rizika tromboembolijskog incidenta i ishemijskog moždanog udara (106). Uz to može dovesti do kalcifikacije - okluzije kutanih arterija i arteriola depozitima kalcija u tunici mediji s posljedičnom vaskularnom trombozom što je izrazito bolno, a često i letalno stanje (107). Iako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdili okviri liječenja kroničnih bubrežnih bolesnika oralnim antikoagulantima, postoje naznake da DOAK-i imaju bolji sigurnosni profil od varfarina jer prema Kimachi i sur. u G3 – G4 fazi KBZ smanju rizik nastanka moždanog udara kao i varfarin, ali uz manju učestalost ozbiljnih krvarenja (108). Dodatna prednost DOAK-a je jednostavnost korištenja zbog toga što njihova primjena ne zahtjeva učestale kontrole INR-a, a to istovremeno poboljšava pacijentovo pridržavanje terapije (engl. *compliance*) i smanjuje opterećenje na zdravstveni sustav (100).

### **1.2.1.3. Komplikacije antikoagulantne terapije**

Bilo direktnim djelovanjem na faktore koagulacije ili inhibicijom njihove sinteze, oralni antikoagulansi utjecajem na koagulacijsku kaskadu ometaju djelovanje hemostatskog mehanizma što ima svoje prednosti u scenariju gdje sprječavaju nastanak ugruška koji embolizira krvnu žilu, ali i mane jer čine osobu podložnijom krvarenju.

Krvarenje na OAK-u se može kategorizirati u tri stupnja: blago krvarenje, značajno životno neugrožavajuće krvarenje i značajno životno ugrožavajuće krvarenje, a kako će se okarakterizirati ne ovisi samo o volumenu izgubljene krvi, već i sijelu krvarenja, komorbiditetima i kliničkoj procijeni pa je prije iracionalnog odustajanja od antikoagulantne terapije potrebno izvagati prednosti onoga što antikoagulantnom terapijom pokušavamo spriječiti i nuspojave koja je nastala (101).

Reverzibilnost učinka varfarina unutar 24 – 48 sati lako dostupnim peroralnim i intravenskim pripravcima vitamina K ili primjenom svježe smrznute plazme u hitnijim situacijama daje osjećaj kontrole i sigurnosti. Međutim, zbog toga ne treba zazirati od DOAK-a jer su kod njih ozbiljna, životno ugrožavajuća krvarenja manje učestala (100). Uz to, Ruff i sur. su opisali povoljniji profil krvarenja zbog zamjećenog pomaka od intrakranijalnih krvarenja na varfarinu prema sluzničkim krvarenjima na DOAK-ima što je dovelo do smanjenja smrtnosti od svih uzroka za 10%. Novi su lijekovi smanjili intrakranijalno krvarenje za 52%, a povisili gastrointestinalno krvarenje za 25% u odnosu na varfarin (95).

Iako skupi i teže dostupni, danas na raspolaganju imamo i specifične lijekove za brzo poništavanje djelovanja DOAK-a: idarucizumab (fragment humaniziranog monoklalnog antitijela) za dabigatran i andeksanet alfa (inaktivni rekombinirani analog humanog FXa) za apiksaban, rivaroksaban i edoksaban (101).

### 1.2.2. Okluderi aurikule lijevog atrija

Nažalost, u praksi nailazimo na pacijente koji unatoč farmakološkim dostignućima doživljavaju klinički značajna krvarenja bilo da se radi o intrakranijalnom krvarenju, životno ugrožavajućim krvarenjima koja dovode do hemoragičnog šoka, životno neugrožavajućim krvarenjima koja se ponavljaju i izazivaju anemiju ili iz drugih razloga ne mogu optimizirati svoje antikoagulacijsko liječenje. Neka od tih stanja predstavljaju kontraindikaciju za antikoagulantnu terapiju, druga značajno narušavaju kvalitetu života. Nameće se pitanje: što napraviti s bolesnikom s FA koji na OAK-u ima životno ugrožavajuće krvarenje? Prekinuti OAK i dopustiti da doživi ishemijski moždani udar ili nastaviti OAK i čekati da iskrvari? S druge strane, što s bolesnicima koji dožive embolijski događaj unatoč adekvatnom uzimanju antikoagulantne terapije?

Jedno od rješenja leži u interventnom kardiološkom zahvatu okluzije aurikule lijevog atrija (LAAO od engl. *left atrial appendage occlusion*).

Zašto je fokus na aurikuli lijevog atrija? Prisjetimo se, Johnson i sur. su ju s razlogom prozvali najsmrtonosnijim ljudskim nastavkom (engl. „*the most lethal human attachment*“) (20) jer se čak 90% tromba u FA formira upravo u LAA (21), a ujedno je i najčešće sjelo ugrušaka pacijenata u sinusnom ritmu (109). U pacijenata s ne-valvularnom FA uloga LAA u trombogenezi je još veća jer se u njoj formira gotovo 98,85% svih trombova u lijevom atriju, tj. prevalencija trombova u LA, izvan LAA je svega 0,07% (110).

Kako bi se opravdala LAAO procedura trebalo bi još dokazati da tromb nastao u LAA može embolizirati. Upravo je nekoliko prikaza slučaja u literaturi „uhvatilo ugrušak na djelu“. Parekh i sur. su na transezofagealnom ultrazvuku u 53-godišnje žene s fibrilacijom atrija opisali iznenadni nestanak do tad vizualiziranog LAA tromba (embolizaciju). Četiri sata kasnije u pacijentice su se razvili simptomi neurološkog deficita te je daljnom obradom potvrđen inzult (111). Anto i sur. opisuju sličan događaj s embolizacijom prema celijačnom trunkusu (112).

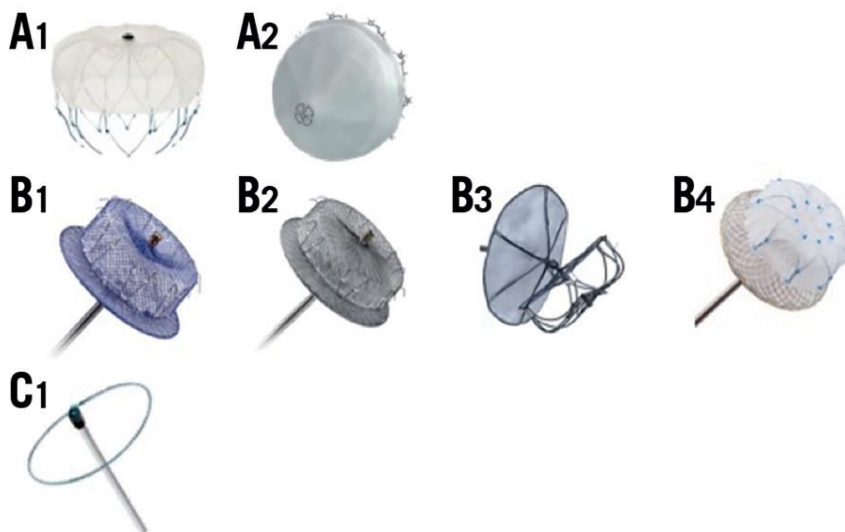
### 1.2.2.1. Vrste okluzije aurikule lijevog atrija

Okluzija aurikule lijevog atrija može se provesti kirurškim metodama i perkutanim metodama interventne kardiologije.

Kirurške tehnike uključuju resekciju, korištenje epikardijalnog staplera, klipanje aurikule te zatvaranje endoatrijalnim dvoslojnim longitudinalnim šavom (113). Kirurški LAAO učinkovita je metoda, koja sprječava moždani udar za 54% kao i smrt od svih uzroka za 62% (114). Ipak, važno je spomenuti neka od ograničenja. Kirurška okluzija često je nepotpuna, tj. ostavlja rezidualni kontakt s lijevim atrijem u oko 35% slučajeva (115). Ultrazvučne metode opisuju gotovo jednaku učestalost nepotpune okluzije neposredno nakon operativnog zahvata i na kontrolnim pregledima iz čega se može zaključiti kako je za rezidualni kontakt između LA i LAA odgovorna kirurška tehnika, a ne naknadna dehiscijencija stijenki (116). Provođenje nepotpune okluzije moglo bi biti opasnije od neprovođenja okluzije uopće jer smanjivanje orificijuma LAA potencira stazu krvi u LAA, jedan od glavnih patofizioloških mehanizama trombogenosti. Navedeni problemi bili su prepoznati od proizvođača i istraživača što je dovelo do razvoja boljih i učinkovitijih uređaja za kiruršku okluziju LAA od kojih do sada AtriClip ima najjače dokaze na razini učinkovitosti i sigurnosti (117). Danas se kirurške metode okluzije aurikule lijevog atrija preporučavaju koristi kao konkomitantne metode prevencije tromboembolijskih incidenata u pacijenata s FA podvrgnutih drugim kardiokirurškim operacijama s preporukom i snagom dokaza klase IIa (118). Trenutno nema randomiziranih kliničkih istraživanja koja bi usporedila kiruršku LAAO i OAK pa se ista ne može koristiti kao zamjena za OAK (119).

Danas su dostupne i češće korištene manje invazivne metode perkutane implantacije okludera LAA u za to opremljenim kardiološkim angiosalama. Na raspolaganju postoji niz uređaja prikazanih na Slici 1. koji ostvaruju okluziju na tri glavna načina:

1. princip čepa – uređaj se endovaskularno postavlja preko vrata LAA poput kišobrana, a potpuna okluzija se ostvaruje endotelizacijom uređaja (WATCHMAN [Boston Scientific], WaveCrest [Biosense Webster]);
2. princip dude varalice – uređaj se postavlja endovaskularno u obliku kišobrančića s dodatnim diskom za zatvaranje ostiuma LAA, konačna se okluzija ostvaruje endotelizacijom (AMPLATZER Cardiac Plug - ACP [Abbott Vascular], Amulet [Abbott Vascular], Ultraseal [Cardia], LAMBRE [Lifetech]);
3. princip podvezivanja – endokardijalnim i epikardijalnim torakoskopskim pristupom podvezuje se (ligira) vrat LAA, a okluzija ovisi o kompletnosti i cjelovitosti podvezivanja (LARIAT [SentreHEART]) (33).



**Slika 1.** Tipovi okludera aurikule lijevog atrija.

A1) WATCHMAN; A2) WaveCrest; B1) Amulet; B2) AMPLATZER;  
B3) Ultraseal LAA Occluder; B4) Lambre; C1) LARIAT

Preuzeto iz EHRA/EAPCI smjernica za ugradnju okludera aurikule lijevog atrija (33).

#### 1.2.2.2. Indikacije za ugradnju okludera aurikule lijevog atrija

Uloga LAAO je prevencija tromboembolijskog incidenta, odnosno moždanog udara u visokorizičnih bolesnika ( $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  za muškarce i  $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$  za žene) s FA u kojih je terapija OAK-om kontraindicirana ili nije polučila očekivane rezultate, bilo da su i dalje pod povišenim rizikom za tromboemboliju ili imaju izražene nuspojave u vidu krvarenja uz uvjet da podnose antiagregacijsku terapiju u minimalnom trajanju 2 – 4 tjedna (33).

Iako službena kontraindikacija za OAK kod FA ne postoji, dogovorni je stav kliničara da je OAK kontraindiciran pacijentima koji su na toj terapiji imali životno ugrožavajuće krvarenje ili onesposobljavajuće krvarenje koje je za sobom ostavilo značajan deficit. Pod tim se podrazumjeva intrakranijalno krvarenje te obilno gastrointestinalno (posebno kada je u podlozi opsežna angiodsplazija), urološko, plućno i drugo krvarenje, kojem uzrok nije otkriven ili je ireverzibilan (101). Poželjno je razmotriti LAAO kao terapijsku opciju i u pacijenata koji su doživjeli krvarenje u kritični organ kao što je kralježnička moždina, oko ili perikard (120). S obzirom na to da je okluzija aurikule finalizirana tek endotelizacijom uređaja, važno je da kandidati za LAAO podnose antiagregacijsku terapiju u trajanju od najmanje 2 – 4 tjedna, što je u najvećem broju slučajeva ostvarivo jer antiagregacijska

terapija uzrokuje značajno manje krvarenja u odnosu na antikoagulatnu terapiju koju su prethodno primali (33,121).

Dobar dio kandidata za LAAO su bolesnici s ponavljanim krvarenjima srednjeg intenziteta, koja nisu životno ugrožavajućeg karaktera ni po volumenu ni po lokusu, ali iziskuju učestalu bolničku skrb i kronično vode u anemiju i potencionalno potrebu za transfuzijskim liječenjem (120).

Postoji i grupa pacijenata koji još nisu doživjeli ozbiljno krvarenje, ali su zbog drugih stanja pod povećanim rizikom koji se naglašava antikoagulacijom te ih valja prepoznati na vrijeme. Tu se najviše ističu bolesnici u G4-G5 fazama kroničnog bubrežnog zatajenja, kojima antikoagulantna terapija ne djeluje na smanjenje tromboembolijskog rizika, već povećava osnovnom bolešću visok rizik za krvarenje (122). U obzir dolaze i bolesnici u terminalnim fazama jetrene bolesti, hematološkim poremećajima poput trombocitopenije, onkološki bolesnici, bolesnici skloni padu i traumama glave ili opsežnim muskuloskeletnim ozljedama (33,120).

Trostruka antitrombotska terapija podrazumijeva istovremeno korištenje OAK-a i dvostruke antiagregacijske terapije (DAPT od engl. *Double AntiPlatelet Therapy*), a najčešći klinički scenarij koji zahtjeva ovaj oblik liječenja su pacijenti s FA na terapiji OAK-om, koji su podvrgnuti ugradnji stentova bilo zbog akutnog infarkta miokarda ili koronarne arterijske bolesti, što iziskuje liječenje DAPT-om (123). Ovaj oblik liječenja nosi veći rizik krvarenja od terapije samo dvostrukom antiagregacijskom ili samo antikoagulantnom terapijom te on s prolongiranim trajanjem ima kumulativan efekt, stoga je razumno u svrhu zaobilaženja trostruke antitrombotske terapije ovim bolesnicima predložiti LAAO (124).

I konačno, postoje pacijenti suprotnih karakteristika u kojih tromboembolijski rizik ostaje neprimjereno visok čak i na antikoagulantnoj terapiji. Posebno kompleksna skupina pacijenata su oni koji usprkos maksimalnim dozama antikoagulansa i dobrom pridržavanju terapije dožive ishemijski moždani udar, drugi tromboembolijski incident ili formiranje tromba u LAA (tzv. „maligna aurikula“) (120). Za opisano stanje koristi se izraz „rezistentan moždani udar“ te u literaturi ne postoje konkretne smjernice za postupanje s takvim bolesnicima, ali se ugradnja okludera aurikule lijevog atrija i nastavna medikamentozna terapija čini opravdanom i postupak je koji prakticira većina centara (125). Postoje četiri morfološka oblika LAA i to po učestalosti: *chicken wing*, *cactus*, *windsock* i *cauliflower*, a razlikuju se po obliku, veličini i trabekuliranosti (119). *Non-chickenwing* morfologija LAA, posebice *cauliflower* konzistentno je opisivana kao rizičnija za razvoj tromboembolijskog incidenta (119,126).

S obzirom na već ranije opisanu povezanost usporenih protoka na ulazu u LAA, staze i sklonosti formiranju ugrušaka jasno je da električna izolacija LAA samo potencira mehanizme začaranog kruga trombogenosti (127). To potvrđuje i činjenica da se ugrušci u LAA mogu formirati već unutar 24 sata od električne izolacije, nekada čak usprkos adekvatnoj antikoagulantnoj terapiji (128). Antikoagulantna terapija u ovih bolesnika zbog toga ima vrlo uzak prozor djelovanja te je preskakanje iti jedne doze značajan rizik za razvoj moždanog udara (129). Stoga je, neovisno o tome je li izolacija LAA bila planirana u sklopu kateterskog ablacijskog liječenja FA ili neke druge aritmije ili se dogodila slučajno, po potvrdi električne izoliranosti indicirano postaviti LAAO uređaj (129,130).

### **1.2.2.3. Preproceduralna obrada i imaging**

Preproceduralna slikovna obrada ima zadatak utvrditi dimenzije i morfologiju LAA u svrhu odabira veličine uređaja, isključiti postojanje tromba u LAA i dati trodimenzionalni prikaz odnosa struktura u srcu što je ključno s obzirom na zahtjevnost izvođenja transseptalne punkcije i pozicioniranja uređaja (119). Pri tom se može koristiti dvjema metodama: transezofagealnom ehokardiografijom (TEE) ili kardijalnom angiografijom s kompjuteriziranom tomografijom (CCTA od engl. *Cardiac CT Angiography*). Iako se TEE i dalje smatra zlatnim standardom, ona sustavno podcjenjuje veličinu ostiuma LAA u čemu se CCTA pokazala kao pouzdana metoda (131). Zbog rastezljivosti stijenke LAA preproceduralna mjerenja treba provoditi na dobro hidriranim pacijentima (bolusi fiziološke otopine od 500 do 1000 ml mogu dovesti do odstupanja u mjerenju promjera orificijuma i dubine LAA od čak 2 mm (132)) i u kasnoj fazi atrijske dijastole kada su dimenzije LAA najveće (133). S druge strane, CCTA nije optimalno rješenje za isključivanje prisutnosti LAA tromba jer se ispadi punjenja zbog sporog miješanja kontrasta u lijevom atriju mogu krivo protumačiti kao tromb što se može izdiferencirati za vrijeme procedure TEE-om ili ICE-om (134). LAAO se ne bi smio ugraditi ukoliko se zamijeti pokretan tromb u LAA. Tada je indicirano propisati terapiju heparinom ili oralnu antikoagulantnu terapiju u trajanju od barem četiri tjedna te potom ponoviti TEE ili CCTA. Vizualizacija nepokretnog i u aurikuli duboko pozicioniranog ugruška nije apsolutna kontraindikacija, a na operateru je da procijeni mogućnost postavljanja i vrstu uređaja (33).

#### 1.2.2.4. Implantacijska tehnika i intraproceduralni imaging

Implantacija okludera aurikule lijevog atrija jedna je od najsloženijih procedura interventne kardiologije čije savladavanje zahtjeva mentoriran rad, višegodišnje iskustvo provođenja kateterskih procedura, dobro poznavanje anatomije i prostorno snalaženje u lijevom atriju.

Procedura se provodi u općoj endotrahealnoj anesteziji ili dubokoj sedaciji uz potporu anesteziološkog tima. Kao i za svaku proceduru tog tipa, pacijent mora biti natašte. Iz tog je razloga od posebne važnosti obaviti adekvatno volumno punjenje kristaloidima kako bi se izbjegla kriva intraproceduralna mjerenja. Zahvat se prati TEE-om ili ICE-om uz asistenciju fluoroskopije. Pristup je standardni, desni femoralni zbog olakšanog provođenja transseptalne punkcije (119). Svi se materijali uvode u femoralnu venu klasičnom Seldingerovom metodom. S obzirom na venski pristup evidentna je potreba za provođenjem transseptalne punkcije. Prije uvođenja materijala u lijevi atrij važno je postići aktivno vrijeme zgrušavanja (ACT od engl. *activated clotting time*) > 300 s heparinom u dozi od oko 100 jedinica/kg uz primjerene titracijske blouze održavanja (33). Provođenje transseptalne punkcije može olakšati vizualizacija šatorastog ispupčenja septuma pod pritiskom transseptalne igle (engl. *tenting*) pod kontrolom TEE-a ili ICE-a ili pak fluoroskopije nakon davanja male količine kontrasta (tzv. obojaj i bocni tehnika, engl. *paint and poke*). Nakon punkcije pristup u LA se osigurava krutim J-žicama, nakon čega je omogućeno uvođenje LAAO uređaja (33). Još jednom se ponove mjerenja i anatomski odnosi iz više projekcija nakon čega se okluder pozicionira. Prije otpuštanja uređaja potrebno je ultrazvučnim metodama provjeriti PASS kriterije adekvatnog pozicioniranja (od engl. *Position, Anchor, Size, Seal* – smještaj, usidrenost, veličinu i zatvorenost). Smještaj je adekvatan ako se više od pola uređaja nalazi distalno od ostiuma LAA. Usidrenost se provjerava testom povlačenja (engl. *tug test*) pri čemu se LAAO uređaj i LAA pomiču kao jedna cjelina. Potvrda adekvatno izabrane veličine okludera dobiva se ponovljenim mjerenjem uređaja pri čemu se očekuje smanjenje za barem 8% u svim projekcijama zbog kompresije okolnim strukturama. Konačno, zatvorenost se potvrđuje odsustvom curenja oko uređaja (engl. *peri-device leak*, PDL) (33). Nakon otpuštanja uređaja TEE-om ili ICE-om se potvrdi odsustvo perikardijalnog izljeva te se materijali izvlače, protaminom se reversira učinak heparina, a hemostaza na mjestu femoralne punkcije postiže se šavom u obliku osmice (119).

### 1.2.2.5. Medikamentozna terapija nakon ugradnje okludera aurikule lijevog atrija

LAAO je relativno nov prisutiv u kardiologiji. I dok se u tom kratkom periodu došlo do određenih zaključaka o indikacijama, tehnicima i komplikacijama, još uvijek ne postoji konsenzus oko terapije koja treba uslijediti nakon LAAO, njezinoj vrsti, ni trajanju. Iskustva i prakse centara variraju, a svi željno iščekuju rezultate nadolazećih studija koje bi trebale dati više konkretnih informacija po ovom pitanju.

Jasno je da je nekakav oblik antiagregacijske ili antikoagulacijske terapije potreban barem za vrijeme endotelizacije okludera kako bi se spriječilo formiranje ugruška na površini uređaja (DRT od engl. *device related thrombus*). Pretkliničke studije WATCHMAN i Amplatzer uređaja sugeriraju da je endotelizacija površine uređaja dovršena unutar 30-90 dana od ugradnje (135). Neki su istraživači s ciljem boljeg razumijevanja endotelizacije proučavali promjene u razinama različitih biomarkerskih pokazatelja i zaključili kako kontakt s površinom LAAO uređaja značajno aktivira koagulacijski sustav, ali malo utječe na aktivaciju trombocita. Vrhunac ovih događanja odvijao se sedmog dana od ugradnje, a povlačio se do tridesetog dana (136). Upotreba OAK-a u odnosu na antiagregacijsku terapiju značajno je bolje djelovala na snižavanje serumskih razina ovih biomarkera (137). Navedena opažanja mogla bi koristiti kao orijentir za tekuće i buduće kliničke studije, a posebno ih valja imati na umu pri odabiru postimplantacijske terapije. Međutim, za razliku od pretkliničkih istraživanja gdje su se uglavnom koristili zdravi modeli, značajan broj pacijenata podvrgnutih LAAO u stvarnom životu teško podnosi OAK.

Prve studije u kojima se uspoređivala učinkovitost LAAO i OAK u prevenciji štetnih događaja bile su PROTECT AF i PREVAIL te su one kao posimplantacijsku terapiju koristile varfarin i 81 mg acetil salicilne kiseline (ASK) 45 dana, zatim DAPT (acetil salicilna kiselina i klopidoogrel od 75 mg) do ukupno 6 mjeseci te potom ASK dugoročno (138).

Imajući to na umu i vodeći se dostupnim registrima i studijama, razvijene su trenutno vrijedeće smjernice za propisivanje antikoagulantne/antiagregacijske terapije po implantaciji LAAO. Pacijentima koji podnose OAK po ugradnji WATCHMAN uređaja indicirano je dati terapiju varfarinom u trajanju od 45 dana nakon čega slijedi antiagregacijska terapija klopidoogrelom 6 mjeseci (33). Varfarin se može zamijeniti nekim od DOAK-a. Pacijentima koji ne podnose OAK, a ugradili su WATCHMAN uređaj može se dati DAPT (ASK i klopidoogrel) u trajanju od 1 – 6 mjeseci. Nakon ugradnje Amplatzer uređaja, neovisno o podnošljivosti OAK-a, može se dati DAPT koja uključuje klopidoogrel u trajanju 1 – 6 mjeseci (33). Smjernice su napisane u obliku preporuka te se dosta mjesta ostavilo kliničkoj procjeni liječnika što je omogućilo razvoj brojnih komparativnih studija.



### 1.2.2.6. Nadzor, praćenje i komplikacije

Komplikacije LAAO procedure možemo podijeliti na trenutne i odgođene. Većina trenutnih komplikacija vezana je uz kateterizaciju srca i može se očekivati u gotovo svim procedurama u elektrofiziološkom laboratoriju. Tu se ubrajaju komplikacije vezane uz anesteziju kao što su alergijske reakcije na anestetike, mučnina i povraćanje i povrede usne šupljine prilikom intubacije (139). Komplikacije vezane uz vaskularni pristup su vaskularno krvarenje, hematoma u preponi, formiranje aneurizme ili arteriovenske (AV) fistule, disekcija krvne žile te u iznimnim situacijama uspinjanjem katetera prouzročeno retroperitonealno krvarenje (140). Posebno rizičan trenutak je transseptalna punkcija, ali i drugi materijali u srcu mogu mehanički izazvati ozljedu srčanih struktura, perforaciju srca, perikardijalni izljev, tamponadu ili iritirati provodni sustav i izazvati aritmije, a moguće su ozljede pluća i pneumotoraks (141). Ako osoba nije adekvatno heparinizirana mogući su tromboembolijski incidenti zbog kontakta krvi i stranog materijala, a manevriranje kateterima može unijeti mjehuriće zraka u krvotok koji mogu izazvati zračnu emboliju. Stoga posebnu pozornost treba usmjeriti sprječavanju ovih događaja koji mogu dovesti do srčanog i moždanog udara (140). Korištenje kontrastnog sredstva nosi rizik alergijskih reakcija i akutnog oštećenja bubrežne funkcije. Kao i u bilo kojoj invazivnoj proceduri važno je voditi računa o principima sterilnosti (140).

No neke su komplikacije specifičnije za procedure implantacije LAAO. LAA je struktura vrlo tanke, gotovo prozirne stijenke pa je svaka nespretna manipulacija materijalima opasna (142). Na takvoj krhkoj podlozi i sitne usidrujuće nožice uređaja mogu izazvati štetu. Anatomske strukture koje se nalaze u neposrednoj blizini mjesta pozicije LAAO uređaja su plućne vene, plućne arterije, lijeva cirkumfleksna koronarna arterija i mitralni zalistak (143). Kompresija lijeve cirkumfleksne koronarne arterije uočava se proceduralnim monitoringom kao ST-elevacija, a ukoliko se ne primjeti na vrijeme i ne izvrši repozicija uređaja, može izazvati trajno oštećenje miokarda (143). Zahvaćanje kuspisa mitralne valvule diskom LAAO uređaja može rezultirati mitralnom regurgitacijom. Najčešće su ozljede plućne arterije koje se manifestiraju krvarenjem u perikard (143). Podaci iz prvih registara upozoravali su na visoku učestalost efuzija, perforacija, tamponada i tromboembolija različite etiologije, što se značajno snizilo iskustvom operatera i razvojem sigurnije opreme kao što su žice sa sigurnosnim J-vrhom (119,144). Većina izljeva se manifestira unutar prva 24 sata pa zato na kraju svake procedure TEE-om ili ICE-om treba isključiti ili opservirati ovu pojavu te prije otpusta iz bolnice obaviti transtorakalni ultrazvuk kako bi se vizualizirao uređaj i odsustvo perikardijalnog izljeva (33,145).

Preporuka je ponoviti TEE 6 – 12 tjedana nakon procedure iz dva razloga: da se utvrdi adekvatna pozicija (čime se isključuje embolizacija uređaja i nepotpuna okluzija) te da se procijeni prisutnost ugruška na površini uređaja (33).

Embolizacija uređaja (DE od engl. *device embolization*) je vrlo rijetka i dramatična komplikacija LAAO procedure koja može zahtijevati rezoluciju kirurškim putem (119). Njenom nastanku pogoduje neadekvatna hidriranost pacijenta i posljedično neprecizno mjerenje i odabir za pacijenta neadekvatnog uređaja manjih dimenzija. Postproceduralno postizanje fiziološke hidriranosti dovodi do ekspanzije i rasta tlaka u LAA što omogućava ispadanje uređaja iz predviđenog mjesta i embolizaciju u lijevi atrij, ventrikul ili aortu (33).

Nepotpuna okluzija vidi se na slikovnoj dijagnostici kao curenje oko uređaja (PDL od engl. *peri-device leak*). Trenutno ne postoje studije s dovoljno čvrstim dokazima o kliničkom značaju ovog fenomena. Generalno se PDL dijeli na PDL malenog (< 5 mm) i velikog (> 5 mm) mlaza iako neke studije kao graničnu vrijednost uzimaju 3 mm. Podjela je u oba slučaja arbitrarna te bi mnogo korisnije bilo uzeti u obzir mehanizme PDL-a, poziciju i morfologiju LAA (142). Za sada izgleda kako se manji PDL pojavljuje u do 25% pacijenata, ali je vrlo rijetko udružen s tromboembolijskim incidentima. S druge strane, veliki PDL je rijedak, pojavljuje se u manje od 1% pacijenata, ali bi mogao biti povezan sa višom stopom tromboembolijskih incidenata zbog čega operater treba razmotriti uvođenje antikoagulantne terapije (33).

Formiranje ugruška na površini uređaja (DRT od engl. *device related thrombus*) je alarmantna pojava koja se pojavljuje u 2 – 4% LAAO, a važno ju je prepoznati na vrijeme jer je neovisni prediktor moždanog udara ili TIA-e. Prema dostupnim meta-analizama DRT povisuje rizik tromboembolije i ishemijskog moždanog udara za 2 – 5 puta (146,147). Antikoagulaciju je potrebno provesti niskomolekularnim heparinom ili OAK-om u trajanju od nekoliko tjedana do mjeseci odnosno vodeći se kontrolnim TEE-om ili CCTA-om do rezolucije tromba koja se ostvari u 95% slučajeva (33,119).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Transkateterska okluzija aurikule lijevog atrija minimalno je invazivna metoda provođenja okluzije LAA koja je svoje mjesto među indikacijama našla tek sredinom 2010-ih. Do sada stavovi oko odabira pacijenata, implantacijske tehnike, postproceduralne terapije i ishoda liječenja nisu do kraja usuglašeni.

Ciljevi ovog istraživanja:

1. utvrditi klinička obilježja pacijenata kojima je indicirana implantacija okludera LAA;
2. utvrditi zastupljenost prediktora za ponavljanje neželjenih događaja u ispitanika;
3. utvrditi vrstu i učestalost komplikacija antikoagulantne terapije prije LAAO procedure;
4. utvrditi tko najčešće indicira ovaj način zaštite od TE događaja;
5. utvrditi usklađenost indikacija za LAAO proceduru s postojećim indikacijama ESC;
6. utvrditi učestalost proceduralnih komplikacija;
7. utvrditi protokol postintervencijske terapije;
8. utvrditi učestalost ranih i kasnih neželjenih događaja;
9. utvrditi sigurnost i učinkovitost LAAO procedura.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Istraživanje**

Ovaj diplomski rad je retrospektivna opservacijska studija. Sjednicom Etičkog povjerenstva KBC-a Split u ožujku 2023. godine (Klasa: 500-03/23-01/36; Ur.broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02) potvrđena je usklađenost s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije i pravilima Helsinške deklaracije. Etičko povjerenstvo KBC-a Split odobrilo je provođenje ovog istraživanja te je ono prijavljeno kao tema diplomskog rada Katedri za diplomski rad Medicinskog fakulteta u Splitu u ožujku 2023.

### **3.2. Ispitanici i metode**

Ispitanici su pacijenti kojima je u periodu od 1. prosinca 2018. do 1. studenog 2022. postavljena indikacija i ugrađen okluder aurikule lijevog atrija u Zavodu za aritmije, Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Split.

Uvidom u dokumentaciju iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) i bolničke arhive prikupljeni su podaci o kliničkim obilježjima pacijenata, razlozima zbog kojih je ugradnja LAAO indicirana, čimbenicima koji utječu na kardiovaskularni rizik, tijeku intervencije, izvođenju konkomitantnog ablacijskog liječenja aritmije, periproceduralnim komplikacijama, ishodima liječenja, propisanoj terapiji i događajima koji su uslijedili u periodu nakon ugradnje. Dio informacija o razdoblju nakon ugradnje prikupljen je telefonskim razgovorom.

### **3.3. Statistička analiza**

Prikupljeni podaci kategorizirani su tablično i obrađeni u Microsoft Excel 2010 programu. Kategorijske varijable prikazane su kao apsolutan broj i postotak, a kontinuirane varijable kao aritmetička sredina i standardna devijacija ili medijan i interkvartilni raspon. Rezultati dobiveni obradom podataka izloženi su deskriptivno, tablično i grafički.

## **4. REZULTATI**

U ispitivanje je inicijalno uključeno 59 pacijenata s MKB (Međunarodna klasifikacija bolesti) dijagnozom I48 fibrilacija i undulacija atriya, kojima je u razdoblju od 1. prosinca 2018. do 1. studenog 2022. godine postavljena indikacija za ugradnju okludera aurikule lijevog atriya.

Ugradnja se realizirala u 58 pacijenata dok se u jednog odustalo zbog intraprocuduralno dijagnosticiranog tromba koji je dosezao orificij LAA i time nije bila moguća implantacija okludera bez visokog rizika embolizacije tromba.

Od 58 pacijenata s ugrađenim LAAO uređajem, 35 (60,3%) su bili muškarci. Srednja dob ispitanika iznosila je  $73,9 \pm 8,3$  godina. Ispitivana populacija bila je opterećena kardiovaskularnim komorbiditetima i nosila velik teret fibrilacije atriya (Tablica 3), a tome u prilog govori da je 53,4% ispitanika, odnosno 57,1% uključenih muškaraca i 47,8% uključenih žena, preboljelo cerebrovaskularni inzult ili TIA-u. Podatak o prethodno preboljelom infarktu miokarda pronađen je u 6,9% pacijenata. Dodatnu informaciju o aterosklerotskom statusu i stanju krvožilnog sustava daju prevalencije od 17,2% ispitanika koji su bolovali od značajne koronarne arterijske bolesti (po kriteriju > 50% stenoze lumena debela lijeve koronarne arterije ili > 70% stenoze lijeve anteriorne descendentne arterije, lijeve cirkumfleksne arterije ili desne koronarne arterije), 12,1% pacijenata s dokumentiranom perifernom arterijskom bolešću te 29,3% bolesnika koji su se liječili od hiperlipidemije. Simptome srčanog zatajivanja imalo je 39,7% ispitanika. Dodatni faktori rizika bili su hipertenzija u čak 75,9% pacijenata i dijabetes melitus u 27,6% bolesnika. Podaci o bubrežnoj funkciji bili su dostupni za 44 ispitanika te se po kriteriju procjenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u 45,5% njih utvrdila kronična bubrežna bolest.

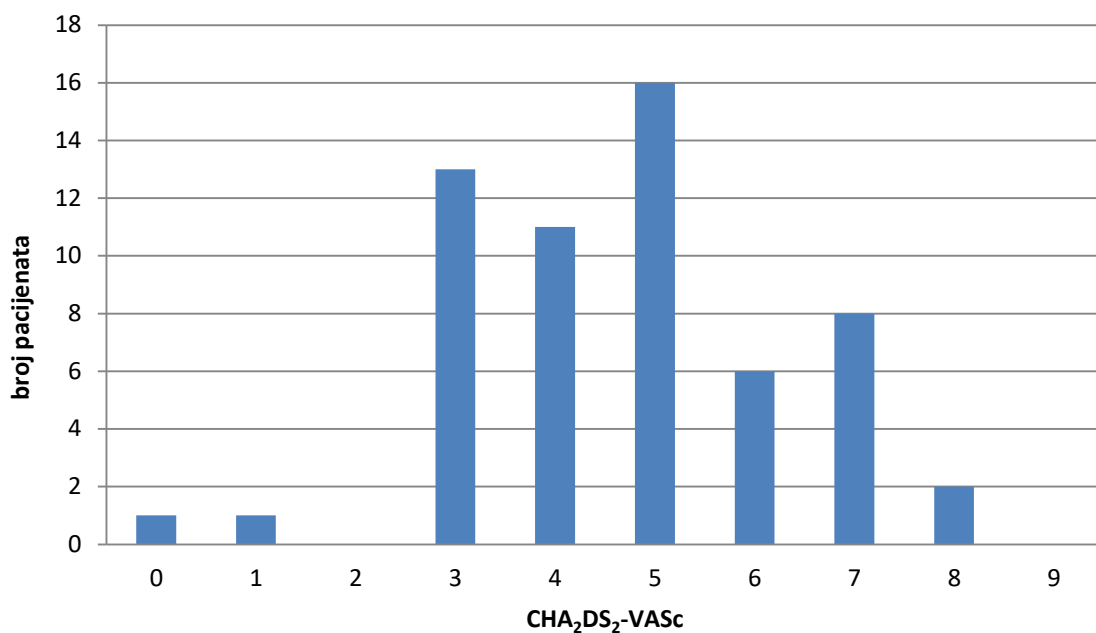


**Tablica 3.** Incidencija kardiovaskularnih komorbiditeta

<b>Komorbiditet</b>	<b>Ukupan broj (%)</b> <b>N = 58</b>
CVI/TIA	31 (53,4)
IM	5 (6,9)
CAD	10 (17,2)
Simptomi srčane insuficijencije	21 (39,7)
PAD	7 (12,1)
Hipertenzija	44 (75,9)
DM	16 (27,6)
hiperlipidemija	17 (29,3)

CVI = cerebrovaskularni inzult; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; IM = infarkt miokarda; CAD = koronarna arterijska bolest (od engl. *coronary artery disease*); PAD = periferna arterijska bolest (od engl. *periphery artery disease*); DM = dijabetes melitus.

Svi su pacijenti s indikacijom za LAAO imali aritmiju. Njih je 45 (77,6%) bilo u ritmu perzistentne fibrilacije atrijske, 12 (20,7%) je bolovalo od paroksizmalne fibrilacije atrijske, dok je samo u jednog bolesnika (1,7%) bila prisutna undulacija atrijske. Kao kalkulator rizika za moždani udar korišten je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc izračun. Prema raspodjeli u ispitivanoj populaciji 96,6% ispitanika je u trenutku predimplantacijskog pregleda imalo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq$  3, odnosno vrlo visok rizik za nastanak tromboembolijskog incidenta (Slika 2). Srednja CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednost iznosila je  $4,7 \pm 1,6$  prema kojoj je prosječni godišnji rizik za razvoj moždanog udara približno 6,7%. Za procjenu rizika za krvarenje korišten je HAS-BLED kalkulator koji je za ispitivanu grupu imao srednju vrijednost  $2,4 \pm 0,7$ . Vrijednosti  $\geq$  3 koje se tumače kao visok rizik za krvarenje imalo je 37,9% ispitanika, ali krvarenje nije bila jedina indikacija za LAAO i najveći je broj pacijenata prije ugradnje okludera LAA bio na terapiji DOAK-ima, a ne varfarinom.

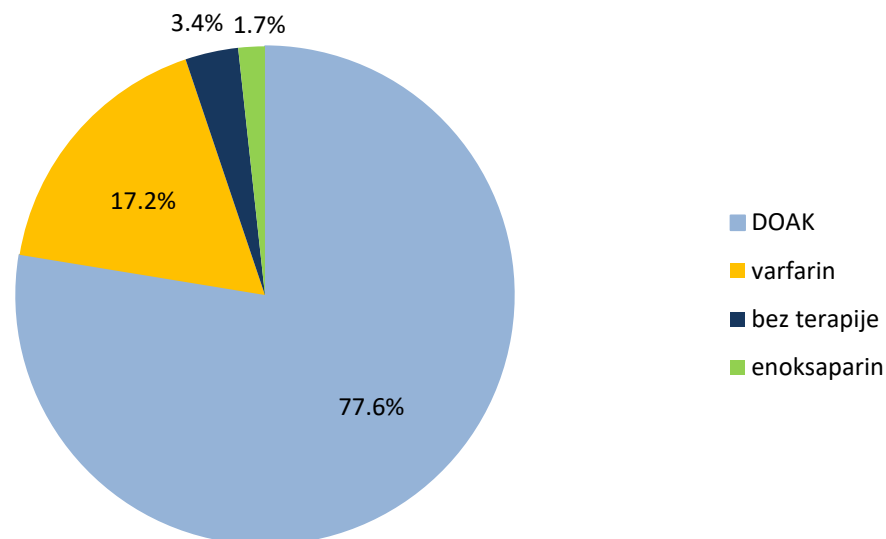


**Slika 2.** Raspodjela CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednosti u ispitivanoj populaciji (N = 58)

Svi su ispitanici imali klinički zadovoljenu i u najvećoj mjeri CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-om potvrđenu indikaciju za uključivanje oralne antikoagulantne terapije. Ipak, uključivanje OAK-a se nije provelo u tri (5,2%) pacijenta zbog povijesti intrakranijalnog krvarenja (ICH od engl. *intracranial hemorrhage*) u trenutku postavljanja dijagnoze fibrilacije atrijske. Prvi je doživio ICH na aspirinu, drugi cerebralnu hemoragiju neospješenu lijekovima, a treći je

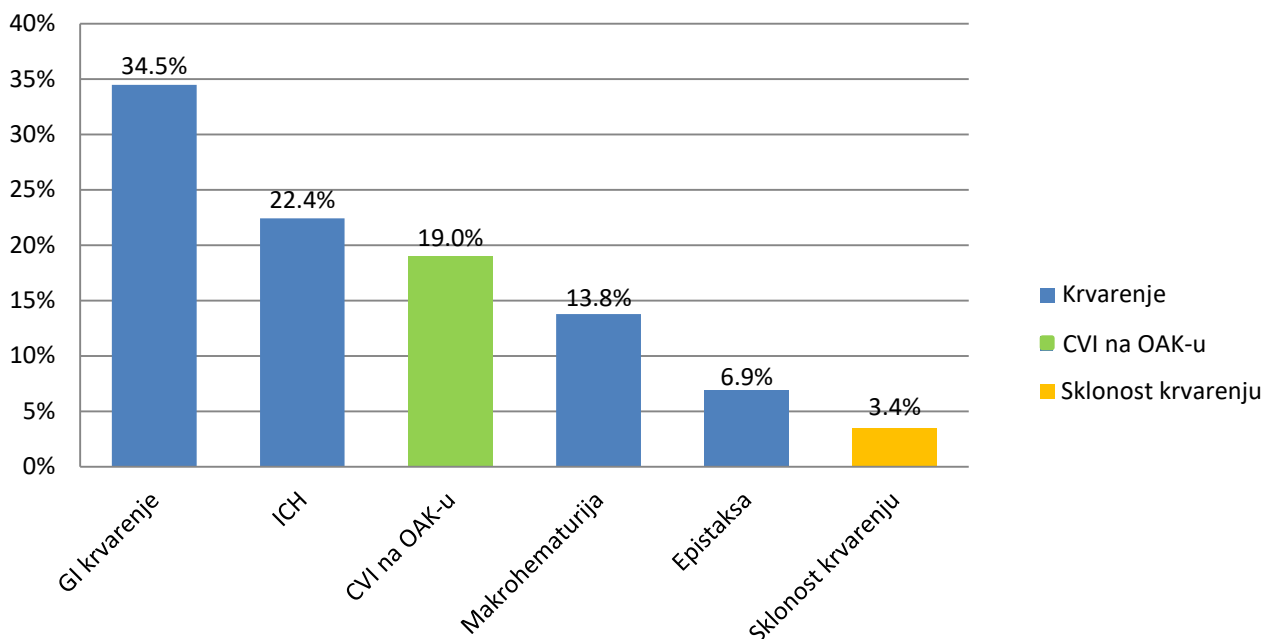
imalo traumatski subduralni hematoma. Terapijski pristup u jednog od tih pacijenata uključivao je enoksaparin kao premošćujuću terapiju do ugradnje LAAO, a u dvojice se odmah pristupilo procesu okluzije LAA.

Početni terapijski modaliteti antikoagulantnog liječenja su bili različiti (Slika 3). Ukupno je 11 (19,0%) pacijenata u nekom periodu svog antikoagulantnog liječenja primalo varfarin. U 10 (17,2%) bolesnika to je bio inicijalni terapijski pristup, a u jedne se pacijentice zbog učestalih gastrointestinalnih krvarenja i nepodnošenja DOAK-a pokušalo sa strategijom varfarinske terapije, koja pokazuje nižu stopu sluzničkih krvarenja. Svih je 11 pacijenata doživjelo komplikacije na terapiji varfarinom. U 7 od 10 pacijenata inicijalno liječenih varfarinom odlučilo se za alternativno liječenje nekim od DOAK-a, a preostala trojica su preskočila tu stepenicu i odmah pristupila ugradnji LAAO uređaja. U prvog je razlog bio intrakranijalno krvarenje na varfarinu, koje je predstavljalo kontraindikaciju za bilo kakav oblik oralne antikoagulantne terapije, drugi je doživio moždani udar na OAK-u, a trećem je, zbog alergije na DOAK te interakcije varfarina s imunoterapijom za hepatocelularni karcinom, ponestalo drugih terapijskih opcija osim LAAO. Većina je pacijenata, njih 45 (77,6%), zbog visokog rizika za moždani udar i sistemsku tromboemboliju antikoagulantno liječenje započelo jednim od DOAK-a (apiksaban, rivaroksaban, dabigatran ili edoksaban).



**Slika 3.** Inicijalni terapijski pristup po postavljanju indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju (N = 58)  
DOAK = direktni oralni antikoagulans

Među pacijentima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji 96,4% je usprkos adekvatnom doziranju i pridržavanju doživjelo štetan događaj po tipu krvarenja ili moždanog udara. Nemogućnost održavanja terapije OAK-om, a zadržan visok rizik za tromboemboliju sve je ispitanike doveo do ugradnje LAAO uređaja. Primarne indikacije za LAAO proceduru prikazane su na Slici 4.



**Slika 4.** Primarne indikacije za implantaciju okludera aurikule lijevog atrija (N = 58)  
 GI = gastrointestinalno; ICH = intrakranijalno krvarenje (engl. *intracranial hemorrhage*);  
 CVI = cerebrovaskularni inzult; OAK = oralni antikoagulans

Intrakranijalno krvarenje je bilo jedna od indikacija za LAAO proceduru u 24,1% ispitanika, 36,2% je imalo značajna gastrointestinalna krvarenja, makrohematURIJA je bila prisutna u 17,2% slučajeva, a epistaksa je dokumentirana u 19,0% ispitanika.

Kada se izostave pacijenti kojima je primarna indikacija za ugradnju okludera bila ICH, CVI na OAK-u i sklonost krvarenju, kreira se podgrupa kojoj je primarna indikacija za LAAO krvarenje na OAK-u. Na opsežnost i ozbiljnost navedenog krvarenja ukazuje i da je ono u 77,4% ispitanika podgrupe izazivalo anemiju od kojih je 37,5% zahtijevalo transfuzijsko nadomjesno liječenje.

Posebna kategorija su već spomenuti pacijenti sa sklonošću za klinički značajno krvarenje te njima indikacija za LAAO ovisi o liječničkoj procjeni. Takvih je u ovom

istraživanju bilo devet (15,5%), a sedam je imalo drugo pridruženo stanje koje je predstavljalo primarnu indikaciju za proceduru. Njihova sklonost krvarenju ogledala se u prisustvu cerebralne amiloidne angiopatije, cerebralnih kavernoznih malformacija, epilepsije i pridružene sklonosti padu, a posebno se ističe pacijentica kojoj je primarna indikacija bila epistaksa, ali je uz to imala visok rizik za krvarenje u kritično mjesto zbog kompresivne frakture kralješka Th10 u razini kojeg se nalazio kavernom te istovremene sistemske vaskularne fragilnosti usred razvijenog Cushingovog sindroma. Dvoje pacijenata (3,4%) je sklonost krvarenju bila primarna indikacija za LAAO, a radilo se o anticipiranju trostruke antitrombotske terapije nakon recentno preboljenog infarkta miokarda i u drugom slučaju o hemofiliji s gingivalnim krvarenjem na OAK-u pa se u strahu od ozbiljnijih komplikacija odlučilo za konkomitantno ablacijsko liječenje FA, kojim je postignuta električna izolacija aurikule i ugrađen okluder LAA.

Ishemijski moždani udar na adekvatnoj dozi OAK-a doživjelo je 11 (19,0%) pacijenata, a jedan (1,7%) od njih je uz CVI doživio i infarkt bubrega. Preproceduralnom je obradom za LAAO u jednog pacijenta s primarnom indikacijom krvarenja utvrđen formiran tromb u LAA, što znači da je u ukupno 12 (20,7%) ispitanika OAK bio neučinkovit u prevenciji trombotskog zbivanja.

Indikaciju je u dva slučaja postavio specijalist neurolog u dogovoru s dežurnim kardiologom za vrijeme hospitalizacije zbog moždanog udara, a u ostalim slučajevima (96,6%), neovisno o uzroku, specijalist kardiolog za vrijeme redovitog ambulantnog pregleda ili u skopu konzilijarnog pregleda na bolničkom odljelu.

U prvih se 46,6% ispitanika procedura izvodila u općoj endotrahealnoj anesteziji uz potporu anesteziološkog tima dok su naredne intervencije provedene u dubokoj sedaciji po uzoru na totalnu intravensku anesteziju (TIVA), koja započinje sufentanilom i midazolamom u premedikaciji, a nastavlja se indukcijskim bolusom propofola i titracijskim bolusima za održavanje sedacije te je standard analgosedacije u elektrofiziološkom laboratoriju. Procedure su bile nadzirane TEE-om i/ili ICE-om te fluoroskopijom po svim smjernicama LAAO ugradnje. Za ugradnju Amplatzer Amulet okludera odlučilo se u 81,0% pacijenata, a u preostalih 19,0% implantiran je Watchman uređaj. Konkomitantna kateterska ablacija fibrilacije atriya provedena je u 15,5% procedura. Izolacija pulsним električnim poljem korištena je u 77,8% slučajeva, dok se u ostalima pristupilo ablaciji kriobalonom. Električna izolacija aurikule lijevog atriya postignuta je u 77,8% slučajeva.

Od intraproceduralnih odstupanja najznačajnije je pet (8,6%) ugradnji uz prisustvo LAA tromba. U četiri se slučaja radilo o trombu postavljenom duboko u aurikuli, daleko od

mjesta manevriranja kateterom i *landing* zone uređaja dok je u petog pacijenta apeks aurikule bio tamponiran organiziranim trombom, a rahla trombotska masa prominirala je gotovo do ostijuma LAA uz još uvijek slobodnu *landing* zonu uređaja. Svi su slučajevi implantacije LAAO uređaja u prisutnosti LAA tromba bili uspješni, okluzija je bila potpuna i rezultirala zarobljavanjem tromba u aurikuli bez proceduralnih komplikacija.

Svih 58 procedura prošlo je bez ozbiljnih komplikacija. Nije zabilježen niti jedan slučaj periproceduralnog moždanog udara za što je zaslužna heparinizacija uz održavanje ACT > 350 s, iskustvo u tehnici kateterizacije srca bez uvođenja mjehurića zraka u sustav i oprez pri manevriranju oko trombotskih masa. Manji perikardijalni izljevi opservirani su intraproceduralno ili na kontrolnom transtorakalnom ultrazvuku prije otpusta iz bolnice u 3 slučaja (5,2%). Bili su asimptomatski i nisu progredirali u daljnjoj opservaciji. Zbog otežanog vaskularnog pristupa u jedne (1,7%) se pacijentice razvila iatrogena AV fistula, što je rezultiralo operacijom na Kliničkom odjelu za vaskularnu kirurgiju, a u 3 (5,2%) je pacijenta zabilježen hematoma femoralne regije pri čemu se postojanje fistule isključilo pregledom doppler ultrazvukom.

Terapijski pristupi po otpustu iz bolnice varirali su kroz daljnje praćenje, a ovisno i o promjenama preporuka u literaturi. Najveći broj pacijenata, ukupno 65,5%, otpušten je iz bolnice s preporukom uzimanja ASK u dozi od 100 mg u trajanju od šest mjeseci i 75 mg klopidogrela kao DAPT tijekom prva tri mjeseca. Druga najčešća strategija postimplantacijske terapije, primjenjena u 10,3% ispitanika, bila je uzimanje DOAK-a tijekom tri mjeseca s nastavnom dugoročnom terapijom ASK-om. Ova je terapijska opcija postala popularnija u 2022. godini te od trenutka kada je prvi put uključena čini 35,7% propisivane terapije. Dugotrajna monoterapija DOAK-om (najčešće apiksabanom u sniženoj dozi od 2,5 mg, 2x1 tbl.) korištena je u 6,9% pacijenata čija je indikacija za LAAO bila CVI na OAK-u. Ostali su terapijski modaliteti modificirani prema specifičnoj problematici pojedinog slučaja i stručnom mišljenju kliničkog tima u nedostatku verificiranih kliničkih smjernica, a uključuju: samo DAPT (ASK od 100 mg i klopidogrel od 75 mg) u trajanju od tri mjeseca u 5,2% pacijenata; ASK (100 mg) tijekom šest mjeseci i DAPT tikagrelorom (90 mg) kroz prva tri mjeseca u 5,2% bolesnika; trojnu antitrombotsku terapiju zbog visokog TE rizika u 1,7% pacijenata; DAPT (ASK od 100 mg i klopidogrel od 75 mg) tri mjeseca, potom ASK do ukupno šest mjeseci i nakon toga DOAK dugotrajno u 1,7%; kombinacija ASK-a kroz šest mjeseci i varfarina dugoročno u 1,7% te monoterapija ASK-om u trajanju od samo tri mjeseca do endotelizacije uređaja u jednog (1,7%) visokorizičnog pacijenta zbog anamneze hemoragijskog moždanog udara na ASK.

Svi su pacijenti pozvani na kontrolni TEE pregled unutar 6 – 8 tjedana od procedure. Komplikacija poput DE nije bilo, ali je DRT opserviran u 2 (3,4%) pacijenta. Rezolucija tromba uspješno je postignuta u oba pacijenta indukcijom niskomolekularnim heparinom i naknadnim ordiniranjem apiksabana, odnosno primjenom monoterapije apiksabanom u drugog pacijenta. Proceduralne komplikacije opservirane do prve kontrole prikazane su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Učestalost periproceduralnih komplikacija

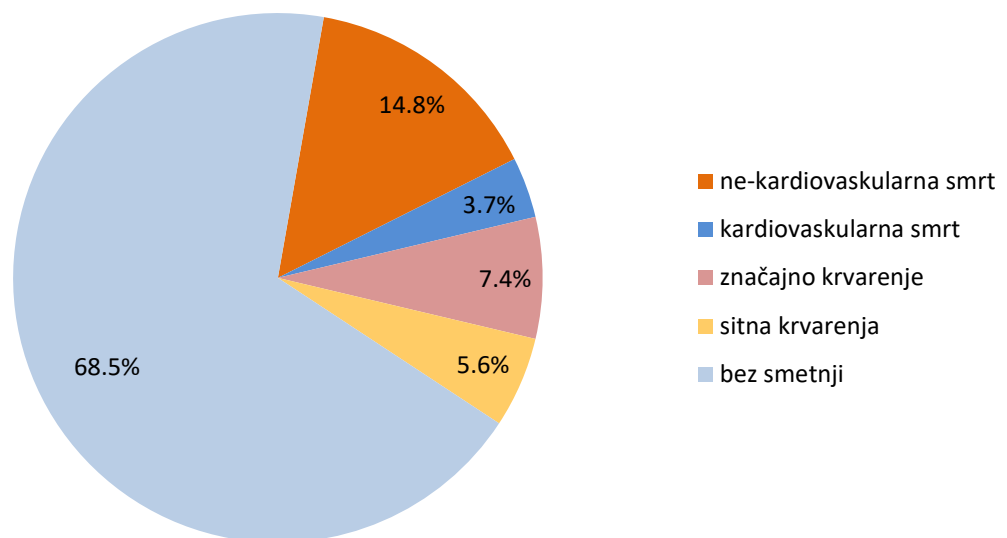
<b>Komplikacija</b>	<b>Broj (%)</b> <b>N = 58</b>
Perikardijalni izljev	3 (5,2)
Hematom femoralne regije	3 (5,2)
DRT	2 (3,4)
AV fistula	1 (1,7)
Tamponada	0 (0,0)
DE	0 (0,0)
Periproceduralni moždani udar	0 (0,0)

DRT = engl. *device related thrombus*; AV fistula = arteriovenska fistula; DE = engl. *device embolization*.

Dodatan cilj ovog istraživanja bio je utvrditi ishode liječenja u periodu nakon ugradnje. Praćenje je obavljeno za 54 ispitanika uvidom u bolnički informacijski sustav i/ili telefonskim pozivom. Preostala četiri pacijenta redovito se kontroliraju u drugim ustanovama, a nisu ostavila kontakt za vrijeme boravka u KBC-u Split. Medijan praćenja iznosio je 1,5 godine (IQR: 1,0 – 2,7; min-max: 0,1 – 4,4), a bilježile su se informacije o smrtnom ishodu, tromboembolijskim incidentima i krvarenju, tj. događajima čiju stopu LAAO prema trenutno dostupnoj literaturi snižava. Zabilježeno je ukupno deset (18,5%) smrtnih ishoda – osam (14,8%) od ne-kardiovaskularnih uzroka i dvije (3,7%) kardiovaskularne smrti. Jedna je kardiovaskularna smrt bila prouzročena zatajenjem srca 2,3 godine nakon implantacije, a druga moždanim udarom četiri mjeseca od ugradnje LAAO.

U preostala 44 bolesnika, za koja su prikupljeni cjeloviti podaci, nije zabilježeno ishemijskih moždanih udara niti sistemskih embolizacija, ali je notirana jedna epizoda nalik na TIA–u pet dana od implantacije nakon čega je nastupila potpuna rezolucija simptoma bez

drugih komplikacija do datuma poziva 15,2 mjeseca od procedure. U četiri (9,1%) se pacijenta javilo gastrointestinalno krvarenje s medijanom prvog pojavljivanja 48 dana (min-max: 5-795) od LAAO zahvata. Dva su pacijenta u tom periodu bila na DOAK-u, a jedna pacijentica na DAPT-u. U podlozi krvarenja utvrdila se patološki izmjenjena sluznica (angiodisplazija i erozivni gastritis), treća je pacijentica odbila endoskopsku obradu, a četvrti je pacijent krvario iz želučanog vrieda dvije godine nakon implantacije okludera i bez antiagregacijske/antikoagulacijske terapije. Krvarenja su se ponovila u dva pacijenta za vrijeme postimplantacijskog antiagregacijskog ili antikoagulantnog liječenja. Još su tri (6,8%) pacijenta prijavila manja i klinički neznčajna hemoroidalna krvarenja, povremenu mikrohematuriju i kožne hematome uz naglašavanje zadovoljstva poboljšanom kvalitetom života. Prijavljeni neželjeni događaji prikazani su na Slici 5.



**Slika 5.** Stanje u trenutku praćenja (engl. *follow-up*) (N = 54)

Terapija je u vrijeme poziva u velikoj mjeri ovisila o pacijentovom pridržavanju, engl. *compliance* kako u uzimanju lijekova tako i u redovitim kardiološkim kontrolama. Stručne izmjene uglavnom su se odnosile na primjenu ASK-a dulje od predviđenih šest mjeseci ovisno o prisutnosti drugih kardiovaskularnih rizika pa je na kraju praćenja svega 38,6% pacijenata bilo bez ikakve antiagregacijske i antikoagulacijske terapije.



## **5. RASPRAVA**

Prema epidemiološkim podacima društvo već danas nosi velik teret fibrilacije atrijske, a projekcije za naredne godine sugeriraju da ćemo se u budućnosti još više baviti liječenjem ovih pacijenata (4,5). Kako bi unatoč pandemijskim razmjerima aritmije ishodi bili što bolji važno je poznavati slabe točke trenutnih saznanja i utvrditi značaj nekih od fundamentalnih podataka počevši od samog dijagnostičkog kriterija, odnosno vremenske odrednice FA. Na pojavu FA djeluje čitav niz rizičnih čimbenika od kojih pak najveći utjecaj ima starija životna dob i hipertenzija, a potom i ostali faktori rizika kao što su pretilost, šećerna bolest, izostanak tjelesne aktivnosti, koronarna bolest i sl. (5,6). Prosječna dob bolesnika u ovom ispitivanju bila je  $73,9 \pm 8,3$  godina, a hipertenzija se pokazala kao faktor rizika s najvećom prevalencijom (75,9%). Nezanemariva je bila i učestalost drugih poznatih rizičnih čimbenika: dijabetes melitus (27,6%), koronarna arterijska bolest (17,2%) i periferna arterijska bolest (12,1%). U kontekstu fibrilacije atrijske često se spominje tzv. „ženski paradoks“ jer je, za razliku od ostalih kardiovaskularnih bolesti, ženski spol o dobi ovisan faktor rizika za moždani udar uslijed FA (148). Međutim, taj se fenomen nije opservirao u ovom radu jer je 57,1% uključenih muškaraca i 47,8% uključenih žena preboljelo CVI/TIA-u te valja imati na umu kako uzorak ispitanika nije bio reprezentativan za ukupnu populaciju oboljelih od FA.

Kandidati za LAAO proceduru KBC-a Split bili su opterećeni kardiovaskularnim komorbiditetima i nosili velik teret FA evidentan u visokom riziku za razvoj i ponavljanje moždanog udara. Čak je 96,6% ispitivane populacije imalo  $CHA_2DS_2\text{-VASc} \geq 3$  i zadovoljavalo kriterije visokorizičnosti (101). Najveći prediktor ponavljanja moždanog udara je već preboljeni moždani udar ili TIA (17,149,150). Kandidati za LAAO KBC-a Split imali su u 53,4% slučajeva pozitivnu anamnezu CVI/TIA-e, a 77,6% ih je bilo u ritmu perzistentne FA, drugog najvećeg neovisnog čimbenika rizika za ponavljanje moždanog udara (17). Osim toga u ovom istraživanju je 19,0%, bolesnika doživjelo CVI uz OAK. Zbog klinički značajnog krvarenja ili TE incidenta pod OAK-om, kandidati su bili nepodobni za dugotrajnu terapiju OAK-om.

Upravo je antikoagulacija prva linija terapije za smanjenje incidencije kardioembolijskih incidenata i posljedičnog mortaliteta i morbiditeta te je 94,8% visokorizičnih pacijenata prije uključanja u našu studiju bilo na OAK-u. Najveći dio LAAO kandidata bio je starije životne dobi i time pod povećanim rizikom kako za tromboemboliju, tako i za nepodnošenje OAK-a zbog krvarenja potenciranog drugim stanjima i bolestima. Zbog svoje fragilnosti stariji bolesnici, bez obzira na objektivnu indikaciju, imaju manju vjerojatnost dobiti OAK u terapiji. U njih se čak češće pribjegava antiagregacijskom liječenju koje ne pruža dovoljnu zaštitu od TE događaja te je ujedno kontraindicirano za ovu kliničku

indikaciju (8,151). A kad dobiju OAK, nerijetko im se neopravdano pripisuju snižene doze, što samo povisuje rizik za razvoj CVI bez odraza na sniženje rizika za krvarenje (152,153). Opservirani fenomen tumači se oprezom liječnika i strahom od izazivanja ugrožavajućeg i onesposobljavajućeg iatrogenog krvarenja za koje se subjektivno osjećaju odgovornijima, dok su tromboembolijski incident skloni doživljavati kao prirodan tijek bolesti (33). Povoljniji sigurnosni profil DOAK-a snizio je prag odluke za uvođenje antikoagulantne terapije (95). Krvarenja uz DOAK, osobito intrakranijalna kao najfatalnija, manje su učestalosti i rizičnosti nego krvarenja uz varfarin. No unatoč povoljnijem profilu učinkovitosti i sigurnosti ovih lijekova, kako raste broj korisnika suočavamo se sa sve većim brojem pacijenata koji doživljavaju komplikacije ove terapije. U konačnici i ona, osobito ako nema uklonjivog uzroka krvarenja, zahtijeva alternativne metode liječenja (33,101). S druge strane, pacijenti s recidivirajućim ishemijskim moždanim udarima na OAK-u i dalje predstavljaju izazov u liječenju. S obzirom na nepostojanje usuglašenih stavova često se u ovakvim situacijama, *off-label* propisuju visoke doze antikoagulansa ili pak uvodi trostruka antitrombotska terapija. Nažalost ovakvi modaliteti liječenja samo povisuju rizik za krvarenje bez čvrstog utjecaja na smanjenje rizika za kardioembolijski incident (149,154). DOAK je bio inicijalni terapijski odabir u 77,6% naših ispitanika. Dodatnih 12,1% pacijenata je po nastupu komplikacija varfarinskog liječenja prešlo na terapiju nekim od DOAK-a. Konačno su se i oni pribrojili 96,4% pacijenata na OAK-u kojima je zbog komplikacija po tipu krvarenja ili tromboembolijskog incidenta indicirana LAAO procedura.

Cilj suvremene medicine je pravovremeno prepoznati kandidate i postaviti indikaciju za adekvatno liječenje. Iako se nažalost FA često manifestira neurološkim kliničkim događajima, kako moždanim embolizacijama tako i krvarenjima, svega je 3,4% indikacija za LAAO implantaciju postavljeno od strane neurologa dok su ostale indikacije dali kardiolozi.

Primarne indikacije za implantaciju okludera LAA u KBC-u Split zadovoljavale su kriterije uključenja prema posljednjim smjernicama Europskog aritmološkog društva i Europskog društva za perkutane koronarne intervencije. Ova minimalno invazivna procedura, koja zbog prikupljenog iskustva i znanja sada zahtjeva samo sedaciju i 24-satnu hospitalizaciju ne pokazuje značajnu razliku u apsolutnim rizicima među dobnim skupinama (155). Fragilnost ovih bolesnika, ali i troškovi intervencije vidljivi u brojcima od samo 59 bolesnika kojima je u periodu od gotovo četiri godine postavljena indikacija za ovu proceduru. Zbog multimorbiditeta i složenosti skrbi za ove pacijente zabilježen je nezanemariv broj slučajeva u kojima se, bez obzira na mijenjanje farmakoterapijskog pristupa, više različitih komplikacija antikoagulantnog liječenja i osnovne bolesti pojavilo u istog

bolesnika. Zbog toga se nije uvijek lako niti u okvirima konačnog ishoda za pacijenta potrebno odlučiti za komplikaciju koja ima najveći doprinos nastalom stanju, tj. primarnu indikaciju za LAAO. Korisnije je steći ukupni dojam i razmotriti prednosti i mane pojedinih terapijskih modaliteta. Ostaje otvoreno pitanje treba li mijenjati paradigmu i u smjernice za LAAO liječenje uključiti veći broj pacijenata sa sklonošću za krvarenje prije same pojave neželjenog događaja te na taj način unaprijed sniziti zaostali morbiditet i konačne troškove liječenja kao što je napravljeno za samo 3,4% pacijenata u ovom ispitivanju.

Oprez i dvojba pri uvođenju novih i drugačijih terapijskih tehnika uvijek je prisutna te je možemo smatrati normalnom i pozitivnom pojavom. I kod ove metode liječenja, kako bi opravdala širu primjenu, morala su se zadovoljiti dva oprečna zahtjeva te prije svega ispuniti kriteriji sigurnosti i izvedivosti. Kroz učinjene studije bilo je potrebno dokazati sposobnosti prevencije tromboembolijskih incidenata te istovremeno sprječavanje krvarenja u visokorizičnoj populaciji na nekom obliku antiagregacijskog ili antikoagulantnog postintervencijog liječenja u svrhu i za vrijeme endotelizacije uređaja. Ova metoda liječenja pokazala se uspješnom u prevenciji moždanog udara i smanjenju učestalosti krvarenja u odnosu na predviđen rizik (156).

Time su okluderi opravdali svoje korištenje u kliničkom scenariju visokog rizika za krvarenje te polako postaju alternativa liječenju OAK-ima. Randomiziranim, multicentričnim istraživanjem PRAGUE-17 s četverogodišnjim praćenjem pacijenata i meta-analizom petogodišnjeg praćenja dva randomizirana klinička istraživanja PROTECT-AF i PREVAIL perkutana okluzija LAA je potvrdila svoju neinferiornost prema OAK-ima (157,158). Kao što je bilo za očekivati benefiti LAAO bilježili su se kao smanjenje učestalosti kasnih štetnih događaja po tipu krvarenja u odnosu na OAK otprilike šest mjeseci nakon ugradnje, s obzirom da je raniji period vrijeme najintenzivnije antiagregacijske ili antikoagulacijske postimplantacijske terapije te su u tom periodu stope krvarenja bile usporedive u obje grupe (157,158). Navedene studije nisu uspjele dokazati superiornost LAAO u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije, ali su statistički usporedivim stopama događaja potvrdile njihovu neinferiornu učinkovitost (157,158). Manjkavost spomenutih studija, koja ne ide u prilog LAAO, je što su se pacijenti s LAAO-om i kontraindikacijom za OAK uspoređivali s pacijentima sposobnima uzimati OAK. Konkretnija saznanja mogli bi donijeti rezultati tekućih randomiziranih kliničkih istraživanja poput COMPARE LAAO u kojem se pacijenti s ugrađenim okluderom LAA uspoređuju s pacijentima kojima je kontraindiciran OAK (159). Upravo je manjak randomiziranih kliničkih istraživanja na polju LAAO procedura velik izazov u primjeni ovog terapijskog modaliteta. Prva takva istraživanja za WATCHMAN

uređaj (PROTECT-AF i PREVAIL) bila su marketinškog karaktera te su uključila manje rizične pacijente po CHA2DS2-VASc vrijednostima i povijesti štetnih događaja. Na taj su način do izražaja došle komplikacije nastale kao rezultat krivulje učenja, koje se nisu mogle opravdati izraženim prednostima liječenja LAAO-om jer je osnovni rizik bio relativno nizak (33). Registri te manja monocentrična i multicentrična istraživanja, čiji je cilj bio bolje prikazati stvarnu, ciljanu i visokorizičnu populaciju sugeriraju da upravo takvi pacijenti imaju veću prednost od ugradnje okludera LAA. Za dodatnu potvrdu i usporedbu s OAK-om potrebno je pričekati rezultate randomiziranih istraživanja u nastajanju (33,160).

Usprkos rezultatima iz navedenih registara, uvijek postoji rizik komplikacija vezan uz krivulju učenja, osobito u nisko volumnim centrima. Iako je ovo ispitivanje obuhvatilo same početke, odnosno prve implantacije LAAO uređaja u KBC-u Split, nije zabilježena vremenski značajna razlika u učestalosti periproceduralnih komplikacija. Štoviše, ozbiljnih komplikacija nije bilo, a samo je jedan pacijent (1,7%) zahtijevao kiruršku obradu i hospitalizaciju zbog razvoja AV fistule na mjestu vaskularnog pristupa. Ispitanici KBC-a Split birani su tako da su zadovoljavali kriterije visokorizičnosti pa će prikupljanjem dodatnih kandidata za LAAO te usporedbom i praćenjem na većim brojkama biti zanimljivo zaključiti o ishodima liječenja i u našem centru.

Poseban izazov u terapiji LAAO-om, evidentan i u ovom istraživanju, je neusuglašenost oko postimplantacijske terapije. Medikamentozna terapija nužna je za sprječavanje formiranja ugruška na površini uređaja za vrijeme endotelizacije. DRT je vjerojatno promoviran koagulacijskim mehanizmima te terapija OAK-om snižava koagulacijske biomarkere u serumu (136,137). Ipak, ova se saznanja do danas nisu uvjerljivo odrazila na kliničke ishode stvarne populacije pa se u praksi i dalje najčešće odlučuje na terapiju DAPT-om. DAPT klopidogrelom tri mjeseca s daljnjim korištenjem ASK-a pokazao se kao najčešća (65,5%) postimplantacijska terapijska opcija u KBC-u Split. Analiza podataka objavljenja 2010. godine ukazuje da je 25% populacije rezistentno na klopidogrel, odnosno ne odgovara na terapiju njime (engl. *nonresponder*), što je različito tumačeno (161). Dio je kliničara to, u kombinaciji sa studijama koje sugeriraju manju incidenciju DRT-a na terapiji sniženim dozama DOAK-a (137), shvatio kao uputu da prijeđu na antikoagulantnu terapiju ako pacijent nema visok rizik za krvarenje. Taj slijed događaja objašnjava tendenciju propisivanju ove terapije u KBC-u Split od početka 2022. godine u određenog broja pacijenata. Iako ova strategija u ukupnom broju postimplantacijskih terapijskih opcija naših ispitanika zauzima 10,3%, od njene prve primjene 2022. godine činila je 35,7% propisanih terapija. Jedan broj kardiologa se prema opservaciji o nonresponderima na klopidogrel

zajedno s informacijom o dobrom odgovoru na postimplantacijski DAPT odlučio na manje agresivne metode sprječavanja DRT-a. Tako, Korsholm i sur. prema rezultatima svoje studije zagovaraju monoterapiju ASK-om šest mjeseci (162). Trenutno dostupna istraživanja su neusuglašena, uz naznake naginjanja prema terapiji DOAK-ima u sniženoj dozi kada za njih ne postoji kontraindikacija, ali se prije svega ističe potreba za novim randomiziranim kliničkim istraživanjima (163,164).

Pacijenti KBC-a Split pozvani su 6 – 8 tjedana nakon ugradnje LAAO na kontrolni TEE kako bi se provjerila adekvatna pozicioniranost uređaja i isključilo formiranje ugruška na površini uređaja. Nije zabilježen niti jedan slučaj DE što govori u prilog preciznosti mjerenja, adekvatnoj hidriranosti pacijenata za vrijeme preproceduralnih i intraproceduralnih mjerenja te odabiru uređaja primjerene veličine. DRT je zabilježen u dva (3,4%) pacijenta i time je bio učestalosti slične onoj prema dostupnoj literaturi (2 – 4%), koja je neovisna o volumenu centara (146,147).

Redukcija klinički značajnog krvarenje u periodu nakon ugradnje drugi je važan pokazatelj uspješnosti liječenja LAAO-om. Gastrointestinalno krvarenje zabilježeno je u četiri (9,1%) pacijenta s medijanom pojavljivanja 48 dana (min-max: 5 – 795) od procedure. Evidentna je tendencija pada pojavljivanja krvarenja unutar prva tri mjeseca nakon implantacije okludera LAA. Navedeni događaji odgovaraju prijavljenoj opservaciji PRAGUE-17 studije te meta-analize PROTECT i PREVAIL studija o superiornosti LAAO u prevenciji kasnih krvarenja po isključenju antikoagulantne i antiagregacijske terapije (157,158).

S obzirom na razmjere aritmije i stalan napredak farmakoloških i interventnih metoda u zbrinjavanju neželjenih događaja u FA, bit će zanimljivo pratiti daljnju dinamiku smjernica i preporuka. DOAK-i su omogućili velik iskorak u antikoagulantnom liječenju nakon varfarina. Njihova ciljana i specifična orijentiranost prema jednom faktoru zgrušavanja potakla je razvoj komponenti sličnih svojstava kao što je inhibitor faktora XI. Faktor XI dio je unutarnjeg puta zgrušavanja krvi. Svojim djelovanjem potiče proizvodnju trombina, biomarkera uključenog u formiranje ugrušaka na površini stranih materijala u doticaju s krvi (165). Dok su fiziološki mehanizmi hemostaze u najvećoj mjeri ostvareni vanjskim putem zgrušavanja, za patološke obrasce tromboze pretežno je odgovoran upravo unutarnji put (166). Navedeni lijekovi trebaju proći sve faze istraživanja nakon čega bi se mogli pokazati kao relevantna terapijska alternativa pacijentima koji ne podnose trenutne OAK-e. Koji god se lijek koristio, za učinkovitost je potrebno njegovo uzimanje. Upravo u sprječavanju moždanog udara važno je da pacijent uzima DOAK barem 80% vremena. Poznato je da, iako

samo 50% pacijenata prijavljuje nepridržavanje terapije svojim liječnicima, unutar prve godine korištenja jedna trećina pacijenata uzima DOAK manje od 80% vremena, druga trećina odustane od propisanog DOAK-a, a oko 10% u potpunosti odustane od antikoagulantne terapije (167,168). Usporedno s razvojem medikamentozne terapije provode se inovacije u području LAAO uređaja koji se, po uzoru na stentove i druge vaskularne implantate, presvlače fluoropolimerskim slojem antiagregacijskih i/ili antikoagulacijskih svojstava koji promovira bržu i sigurniju endotelizaciju. Jedan od takvih uređaja je WATCHMAN FLX Pro koji je dobio odobrenje na animalnim modelima i trenutno prolazi klinička ispitivanja kako bi dokazao svoju sigurnost i učinkovitost (169).

Ovo je retrospektivna opservacijska studija čiji su rezultati ograničeni na iskustvo jednog centra i jednog implantera pri čemu je gotovo trećina procedura provedena u prisutnosti proktora. Usporedbu podataka među grupama otežava nestandardiziranost metoda implantacije te vremenska neusklađenost promjena vezanih uz nadziranje procedura TEE-om i/ili ICE-om, provođenje opće endotrahealne anestezije ili sedacije i konačno provođenje različitih postimplantacijskih terapijskih protokola. Broj uključenih ispitanika je malen te je stopa neželjenih događaja niska pa usporedba različitih podgrupa ne bi bila korisna u primjeni na ciljnu populaciju. Podaci o bubrežnoj funkciji i morfologiji aurikule, važnim faktorima za nastanak neželjenih događaja u FA, nisu bili evidentirani za sve pacijente. Dio podataka o vanjskim pacijentima prikupljen je anamnestički, bez uvida u medicinsku dokumentaciju i podložan je pogrešci prisjećanja (engl. *recall bias*). Preminulim pacijentima u trenutku praćenja zabilježeni su podaci o vremenu i uzroku smrti, a isključeni su iz analize postimplantacijskih neželjenih događaja i terapije. Na ukupnu smrtnost u postimplantacijskom razdoblju utjecala je pandemija COVID-19 koja je bila uzrok 50% nekardiovaskularnih smrti, a utvrđivanje okolnosti smrti od CVI otežano je jer se ista odvila u drugoj ustanovi.

Značajan napredak u pogledu znanja i iskustva s okluderima LAA postignut je od trenutka kada su prvi put stupili na tržište. Ipak, mnoga pitanja su ostala nedefinirana te je svakako potrebno više podataka, registara, opservacijskih studija te randomiziranih i multicentričnih studija koje bi dale konkretnije podatke o indikacijama za LAAO, razlikama u performansi različitih uređaja, optimalnoj postimplantacijskoj terapiji te najboljem režimu praćenja pacijenata nakon ugradnje. Brojne studije čiji je cilj odgovoriti na navedena pitanja su u tijeku zbog čega se u budućnosti može očekivati veća integracija okludera LAA u kliničku praksu i njihova šira primjena. Za sada dobiveni rezultati ukazuju da je ova metoda prevencije sigurna i učinkovita.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Pacijenti kojima je postavljena indikacija za LAAO proceduru u KBC-u Split bili su opterećeni brojnim kardiovaskularnim komorbiditetima i nosili velik teret (engl. *burden*) fibrilacije atrijske s izraženim rizikom za razvoj moždanog udara (> 96,6% ispitanika imalo je CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc vrijednost  $\geq 3$ , što je pokazatelj vrlo visokog rizika).
2. Dva najveća neovisna prediktora za ponavljanje moždanog udara bila su zastupljena u populaciji ispitivanih bolesnika: 1. već preboljeni moždani udar ili TIA (53,4% imalo je CVI/TIA-u u anamnezi) i 2. obrazac FA (77,5% bolesnika bilo je u ritmu perzistentne FA).
3. Većina pacijenata kojima je implantiran LAAO (96,4%) doživjela je krvarenje uz OAK ili moždani udar unatoč redovitom uzimanju OAK-a.
4. U većini slučajeva (96,6%) indikaciju za LAAO je postavio specijalist kardiolog.
5. Indikacije postavljene u KBC-u Split odgovarale su smjernicama za LAAO implantaciju Europskog aritmološkog društva i Europskog društva za perkutane koronarne intervencije.
6. Učestalost proceduralnih komplikacija LAAO intervencija nije bila značajna.
7. Evidentna je potreba za usuglašavanjem oko postimplantacijske terapije pri čemu će pomoći rezultati multicentričnih i randomiziranih studija koje su u tijeku.
8. Postimplantacijsko razdoblje obilježila je niska stopa štetnih događaja.
9. Implantacija okludera aurikule lijevog atrijske sigurna je i učinkovita metoda prevencije moždanog udara u pacijenata koji ne podnose oralnu antikoagulantnu terapiju ili od nje nemaju očekivanu korist u prevenciji tromboembolijskih incidenata.

## **7. LITERATURA**

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C i sur. 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;42:373-498.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L i sur. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018;20:157–208.
3. Schnabel RB, Yin X, Philimon G, Larson MG, Beiser AS, McManus DD i sur. Fifty-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the community. *Lancet*. 2015;386:154–62.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, 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;34:2746–51.
5. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ i sur. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
6. Wasmer K, Eckardt L, Breithardt G. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:179–84.
7. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28:973–7.
8. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P i sur. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. *Stroke*. 2001;32:392–8.
9. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG. Atrial fibrillation in ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:99–104.
10. Keller K, Hobohm L, Wenzel P, Münzel T, Espinola-Klein C, Ostad MA. Impact of atrial fibrillation/flutter on the in-hospital mortality of ischemic stroke patients. *Heart Rhythm*. 2020;17:383–90.
11. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018–22.

12. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol.* 2000;4:369–82.
13. Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:28–37.
14. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Niu G, Fung KM, Zhao L i sur. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:184–92.
15. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P i sur. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37:1591–602.
16. Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M i sur. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke.* 2018;49:2301–8.
17. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M i sur. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J.* 2015;36:281–8.
18. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol.* 2017;40:413–8.
19. Watson T, Shantsila E, Lip GYH. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155–66.
20. Johnson WD, Ganjoo AK, Stone CD, Srivivas RC, Howard M. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:718–22.
21. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:755–9.
22. Takada T, Yasaka M, Nagatsuka K, Minematsu K, Yamaguchi T. Blood flow in the left atrial appendage and embolic stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Eur Neurol.* 2001;46:148–52.
23. Quan W, Yang X, Li Y, Li J, Ye W, Zhang O i sur. Left atrial size and risk of recurrent ischemic stroke in cardiogenic cerebral embolism. *Brain Behav.* 2020;10:e01798.
24. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: implications for thrombus formation, systemic

- embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol.* 2000;9:95–101.
25. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-4.
  26. Kida K, Nabeta T, Ishida M, Shiono T, Suzuki N, Doi S i sur. D-dimer levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation and acute heart failure treated with edoxaban. *J Cardiol.* 2022;79:759–67.
  27. Ancedy Y, Berthelot E, Lang S, Ederhy S, Boyer-Chatenet L, Di Angelantonio E i sur. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111:357–69.
  28. Hu X, Wang J, Li Y, Wu J, Qiao S, Xu S i sur. The  $\beta$ -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci Rep.* 2017;7:17517.
  29. Galea R, Cardillo MT, Caroli A, Marini MG, Sonnino C, Narducci ML i sur. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? *Tex Heart Inst J.* 2014;41:461–8.
  30. Tanaka M, Imano H, Kubota Y, Yamagishi K, Umesawa M, Muraki I i sur. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels and the risk of atrial fibrillation in Japanese population: the circulatory risk in communities study. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28:194–202.
  31. Zahler D, Merdler I, Rozenfeld KL, Shenberg G, Milwidsky A, Berliner S i sur. C-reactive protein velocity and the risk of new onset atrial fibrillation among ST elevation myocardial infarction patients. *Isr Med Assoc J.* 2021;23:169–73.
  32. Mezache L, Struckman HL, Greer-Short A, Baine S, Györke S, Radwański PB i sur. Vascular endothelial growth factor promotes atrial arrhythmias by inducing acute intercalated disk remodeling. *Sci Rep.* 2020;10:20463.
  33. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm J, Lip GYH i sur. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion - an update. *EuroIntervention.* 2020;15:1133-80.
  34. Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, Valzania C, Gardini B, Cimaglia P i sur. AF burden is important - fact or fiction? *Int J Clin Pract.* 2014;68:444–52.
  35. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:627–8.

36. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway. *Am J Med.* 2018;131:1359-66.
37. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive management with the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in clinically complex patients with atrial fibrillation: a post hoc ancillary analysis from the AFFIRM trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014932.
38. Ha ACT, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR i sur. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on cardiac rhythm disorders assessing the control of atrial fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7:896-904.
39. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A i sur. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383:1305-16.
40. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2328-44.
41. Probst MA, Noseworthy PA, Brito JP, Hess EP. Shared decision-making as the future of emergency cardiology. *Can J Cardiol.* 2018;34:117-24.
42. Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C i sur. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:165.
43. Nguyen ST, Belley-Côté EP, Ibrahim O, Um KJ, Lengyel A, Adli T i sur. Techniques improving electrical cardioversion success for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *EP Eur.* 2023;25:318-30.
44. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A i sur. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med.* 2019;6:64-9.
45. Wafae BG, da Silva RMF, Veloso HH. Propofol for sedation for direct current cardioversion. *Ann Card Anaesth.* 2019;22:113-21.
46. Stronati G, Capucci A, Dello Russo A, Adrario E, Carsetti A, Casella M i sur. Procedural sedation for direct current cardioversion: a feasibility study between two management strategies in the emergency department. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20:388.

47. Desai PM, Kane D, Sarkar MS. Cardioversion: What to choose? Etomidate or propofol. *Ann Card Anaesth.* 2015;18:306–11.
48. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Løfgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2020;41:626–31.
49. Motawea KR, Mostafa MR, Aboelenein M, Magdi M, Fathy H, Swed S i sur. Anteriolateral versus anterior-posterior electrodes in external cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Cardiol.* 2023;46:359–75.
50. Eid M, Abu Jazar D, Medhekar A, Khalife W, Javaid A, Ahsan C i sur. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrodes position for electrical cardioversion of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;43:101129.
51. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G i sur. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2019;21:856–63.
52. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2:487–94.
53. Hellman T, Kiviniemi T, Nuotio I, Biancari F, Vasankari T, Hartikainen J i sur. Optimal timing for cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41:966–71.
54. Fernández de Simón A, Coll-Vinent B, Martín A, Suero C, Sánchez J, Varona M i sur. Cardioversion in recent onset atrial fibrillation. *Emergencias.* 2019;31:227–33.
55. Grewal GK, Klosterman TB, Shrestha K, Yarmohammadi H, Zurick AO, Varr BC i sur. Indications for TEE before cardioversion for atrial fibrillation: implications for appropriateness criteria. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:641–8.
56. Magni FT, Mulder BA, Groenveld HF, Wiesfeld ACP, Tieleman RG, Cox MG i sur. Initial experience with pulsed field ablation for atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:959186.
57. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A i sur. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014;35:501–7.
58. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M i sur. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7:614–27.

59. Shaheen N, Shaheen A, Ramadan A, Nashwan AJ. Efficacy and safety of novel pulsed field ablation (PFA) technique for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2023;6:e1079.
60. Canpolat U, Kocyigit D, Aytemir K. Complications of atrial fibrillation cryoablation. *J Atr Fibrillation.* 2017;10:1620.
61. Romero J, Natale A, Di Biase L. Atrial fibrillation ablation beyond pulmonary veins: The role of left atrial appendage. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:31–41.
62. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, Koruth JS, Miller MA, Langan MN i sur. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1–9.
63. Malavasi VL, Fantecchi E, Tordoni V, Melara L, Barbieri A, Vitolo M i sur. Atrial fibrillation pattern and factors affecting the progression to permanent atrial fibrillation. *Intern Emerg Med.* 2021;16:1131–40.
64. Andrade JG, Roy D, Wyse DG, Tardif JC, Talajic M, Leduc H i sur. Heart rate and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: A combined AFFIRM and AF-CHF substudy. *Heart Rhythm.* 2016;13:54–61.
65. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG i sur. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1795–803.
66. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM i sur. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363–73.
67. Westergaard LM, Alhakak A, Rørth R, Fosbøl EL, Kristensen SL, Svendsen JH i sur. Ventricular rate in atrial fibrillation and the risk of heart failure and death. *Europace.* 2023;25:euad088.
68. Fitzgerald JL, Middeldorp ME, Gallagher C, Sanders P. Lifestyle modification and atrial fibrillation: critical care for successful ablation. *J Clin Med.* 2022;11:2660.
69. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA i sur. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2020;141:e750–72.
70. Ma M, Zhi H, Yang S, Yu EY, Wang L. Body mass index and the risk of atrial fibrillation: a mendelian randomization study. *Nutrients.* 2022;14:1878.



71. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX i sur. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2159–69.
72. Peigh G, Wasserlauf J, Vogel K, Kaplan RM, Pfenniger A, Marks D i sur. Impact of pre-ablation weight loss on the success of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:2097–104.
73. Csengeri D, Sprünker NA, Di Castelnuovo A, Niiranen T, Vishram-Nielsen JK, Costanzo S i sur. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. *Eur Heart J*. 2021;42:1170–7.
74. Lee SR, Choi EK, Jung JH, Han KD, Oh S, Lip GYH. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42:4759–68.
75. Cao Y, Liu X, Xue Z, Yin K, Ma J, Zhu W i sur. Association of coffee consumption with atrial fibrillation risk: an updated dose-response meta-analysis of prospective studies. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:894664.
76. Zhu W, Shen Y, Zhou Q, Xu Z, Huang L, Chen Q i sur. Association of physical fitness with the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2016;39:421–8.
77. Bosomworth NJ. Atrial fibrillation and physical activity: Should we exercise caution? *Can Fam Physician*. 2015;61:1061–70.
78. Čarná Z, Osmančík P. The effect of obesity, hypertension, diabetes mellitus, alcohol, and sleep apnea on the risk of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2021;70:S511–25.
79. Xu W, Yang YM, Zhu J, Wu S, Wang J, Zhang H i sur. Impact of renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitor drugs on mortality in patients with atrial fibrillation and hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;2:141.
80. Zhao J, Chen M, Zhuo C, Huang Y, Zheng L, Wang Q. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int Heart J*. 2020;61:1174–82.
81. Wasilewska M, Gosk-Bierska I. Thromboembolism associated with atrial fibrillation as a cause of limb and organ ischemia. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22:865-73.
82. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V i sur. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol*. 2018;269:182–91.

83. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J*. 2019;40:1294–302.
84. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.
85. Matusik PT, Heleniak Z, Undas A. Anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: practical issues. *Anatol J Cardiol*. 2022;26:857–63.
86. Li ST, Jiang C, He L, Li QF, Ding Z, Wu JH i sur. Chronic kidney disease and risks of adverse clinical events in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol*. 2021;18:867-76.
87. Hamatani Y, Ogawa H, Takabayashi K, Yamashita Y, Takagi D, Esato M i sur. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2016;6:31042.
88. Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Karpinski G, Opolski G. Assessment of CHADS2 and CHA 2DS 2-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2015;19:531–7.
89. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM i sur. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582–90.
90. Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:O14-O27.
91. Zhang W, Chen Y, Hu LX, Xia JH, Ye XF, Cheng YB i sur. Changes in the CHA2DS2-VASC score as a predictor of incident atrial fibrillation in older Chinese individuals: the AF-CATCH study. *Eur Heart J Open*. 2022;2:oeac046.
92. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G i sur. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: A network meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:791–801.
93. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF i sur. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost*. 2018;118:768–77.

94. Chao TF, Chan YH, Chiang CE, Tuan TC, Liao JN, Chen TJ i sur. Continuation or discontinuation of oral anticoagulants after HAS-BLED scores increase in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2022;111:23–33.
95. 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;383:955–62.
96. Patel S, Singh R, Preuss CV, Patel N. Warfarin [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 12 lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
97. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–67.
98. Eby C. Warfarin pharmacogenetics: does more accurate dosing benefit patients? *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:661–6.
99. Bernaitis N, Clark G, Kohja S, Leong S, Anoopkumar-Dukie S. The SAME-TT2R2 score predicts warfarin control in an australian population with atrial fibrillation. *J Clin Med.* 2019;8:882.
100. Patel P, Pandya J, Goldberg M. NOACs vs. warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Cureus.* 2017;9:e1395.
101. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG i sur. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2021;23:1612-76.
102. Shnayder NA, Petrova MM, Shesternya PA, Savinova AV, Bochanova EN, Zimnitskaya OV i sur. Using pharmacogenetics of direct oral anticoagulants to predict changes in their pharmacokinetics and the risk of adverse drug reactions. *Biomedicines.* 2021;9:451.
103. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967–77.
104. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017559.
105. Douros A, Renoux C, Yin H, Filion KB, Suissa S, Azoulay L. Concomitant use of direct oral anticoagulants with antiplatelet agents and the risk of major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med.* 2019;132:191-9.

106. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G i sur. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e202175.
107. Yu WY, Bhutani T, Kornik R, Pincus LB, Mauro T, Rosenblum MD i sur. Warfarin-associated nonuremic calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:309–14.
108. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011373.
109. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84:223–31.
110. Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H, Mazzone P, Baratta P, Solari M 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;15:e225-30.
111. Parekh A, Jaladi R, Sharma S, Van Decker WA, Ezekowitz MD. The case of a disappearing left atrial appendage thrombus: direct visualization of left atrial thrombus migration, captured by echocardiography, in a patient with atrial fibrillation, resulting in a stroke. *Circulation*. 2006;114:e513-4.
112. Ando T, Abe H, Ro D. A case of embolism due to a floating thrombus migrating from the left atrial appendage to the ostium of the celiac artery. *Ann Vasc Dis*. 2012;5:229–32.
113. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Gillinov AM, Bakaeen FG, Edgerton JR i sur. The society of thoracic surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:329–41.
114. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:847-54.
115. Aryana A, Bhaskar R. Incomplete surgical ligation of the left atrial appendage—time for a new look at an old problem. *Ann Transl Med*. 2017;5:141.
116. Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, Schwartzbard A, Tunick PA, Kronzon I. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:468–71.

117. Bedeir K, Warriner S, Kofsky E, Gullett C, Ramlawi B. Left atrial appendage epicardial clip (AtriClip): essentials and post-procedure management. *J Atr Fibrillation*. 2019;11:2087.
118. Ando M, Funamoto M, Cameron DE, Sundt TM. Concomitant surgical closure of left atrial appendage: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:1071-80.
119. Collado FMS, Lama von Buchwald CM, Anderson CK, Madan N, Suradi HS, Huang HD i sur. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022274.
120. Camm AJ. Leap or lag: left atrial appendage closure and guidelines. *Europace*. 2023;25:euad067.
121. Ambrosi P, Daumas A, Villani P, Giorgi R. Meta-analysis of major bleeding events on aspirin versus vitamin K antagonists in randomized trials. *Int J Cardiol*. 2017;230:572–6.
122. Chang SH, Wu CCV, Yeh YH, Kuo CF, Chen YL, Wen MS, i sur. Efficacy and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and stages 4 or 5 chronic kidney disease. *Am J Med*. 2019;132:1335-43.
123. Shmyr D, Van der Merwe V, Yakiwchuk E, Barry A, Kosar L. Triple antithrombotic therapy for atrial fibrillation and coronary stents. *Can Fam Physician*. 2017;63:375–81.
124. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, Omedè P, Grossomarra W, Persson J i sur. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2015;115:1185–93.
125. Sarti C, Stolcova M, Scrima GD, Mori F, Failli Y, Accavone D i sur. Atrial fibrillation and resistant stroke: does left atrial appendage morphology matter? A Case report. *Front Neurol*. 2020;11:592458.
126. Huang K, Wen H, Liu C. Association between ischemic stroke and left atrial appendage morphology in patients with atrial fibrillation and low CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Scores. *Tex Heart Inst J*. 2022;49:e207544.
127. Yorgun H, Şener YZ, Tanese N, Keresteci A, Sezenöz B, Çöteli C i sur. Long-term outcomes of left atrial appendage isolation using cryoballoon in persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2023;25:366-73.
128. Tilz RR, Liosis S, Vogler J, Reil JC, Eitel C, Heeger CH. Left atrial appendage thrombus formation less than 24 hours after empirical cryoballoon-based left atrial appendage isolation: A serious warning. *Hear Case Rep*. 2018;5:124–7.

129. Schmidt B, Chun KRJ. Stroke risk after electrical left atrial appendage isolation: Clearing the mist or a siren call?. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1029–30.
130. Di Biase L, Mohanty S, Trivedi C, Romero J, Natale V, Briceno D i sur. Stroke risk in patients with atrial fibrillation undergoing electrical isolation of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1019–28.
131. Goitein O, Fink N, Hay I, Di Segni E, Guetta V, Goitein D i sur. Cardiac CT angiography (CCTA) predicts left atrial appendage occluder device size and procedure outcome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:739–47.
132. Spencer RJ, DeJong P, Fahmy P, Lempereur M, Tsang MYC, Gin KG i sur. Changes in left atrial appendage dimensions following volume loading during percutaneous left atrial appendage closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1935–41.
133. Patel AR, Fatemi O, Norton PT, West JJ, Helms AS, Kramer CM i sur. Cardiac cycle-dependent left atrial dynamics: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2008;5:787–93.
134. Korsholm K, Berti S, Iriart X, Saw J, Wang DD, Cochet H i sur. Expert recommendations on cardiac computed tomography for planning transcatheter left atrial appendage occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:277–92.
135. Kar S, Hou D, Jones R, Werner D, Swanson L, Tischler B i sur. Impact of Watchman and Amplatzer devices on left atrial appendage adjacent structures and healing response in a canine model. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:801–9.
136. Rodés-Cabau J, O’Hara G, Paradis JM, Bernier M, Rodriguez-Gabella T, Regueiro A i sur. Changes in coagulation and platelet activation markers following transcatheter left atrial appendage closure. *Am J Cardiol.* 2017;120:87–91.
137. Duthoit G, Silvain J, Marijon E, Ducrocq G, Lepillier A, Frere C, et al. Reduced rivaroxaban dose versus dual antiplatelet therapy after left atrial appendage closure: ADRIFT a randomized pilot study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e008481.
138. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, Packer D, Asirvatham S, Van Tassel R i sur. The PROTECT AF (WATCHMAN left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Am Heart J.* 2006;151:956–61.
139. Goldfuss S, Wittmann S, Würschinger F, Bitzinger D, Seyfried T, Holzamer A i sur. Anaesthesia-related complications and side-effects in TAVI: a retrospective study in Germany. *BMJ Open.* 2019;9:e025825.

140. Manda YR, Baradhi KM. Cardiac catheterization risks and complications. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 12. lipnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531461/>
141. Provaznik Z, Holzamer A, Camboni D, Rupprecht L, Resch M, Wittmann S i sur. Perforation of myocardial wall and great vessels after cardiovascular interventions—a 5-year analysis. *J Thorac Dis.* 2017;9:5288–94.
142. Holmes DR Jr, Korsholm K, Rodés-Cabau J, Saw J, Berti S, Alkhouli MA. Left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention.* 2023;18:e1038-65.
143. Sharma SP, Murtaza G, Madoukh B, Atkins D, Nydegger C, Jeffery C i sur. Systematic review of contiguous vessel and valve injury associated with endocardial left atrial appendage occlusion devices. *J Atr Fibrillation.* 2019;12:2256.
144. Nandal S, Herman BA. Catheter-induced left ventricular perforation and cardiac tamponade during left heart catheterization. *J Invasive Cardiol.* 2023;35:E59.
145. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure. *Circulation.* 2011;123:417–24.
146. Simard T, Jung RG, Lehenbauer K, Piayda K, Pracon R, Jackson GG i sur. Predictors of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:297–313.
147. Alkhouli M, Busu T, Shah K, Osman M, Alqahtani F, Raybuck B. Incidence and clinical impact of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4:1629–37.
148. Nakamizo T, Misumi M, Takahashi T, Kurisu S, Matsumoto M, Tsujino A. Female “paradox” in atrial fibrillation—role of left truncation due to competing risks. *Life.* 2023;13:1132.
149. 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 RENO-EXTEND study. *Stroke.* 2022;53:2620-7.
150. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, Paciaroni M, Wilson D, Cappellari M i sur. Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Ann Neurol.* 2020;87:677–87.
151. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni N, Boriani G i sur. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial

- fibrillation in Europe: The EORP-AF general pilot registry (Euroobservational research programme-atrial fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1:326–34.
152. van den Dries CJ, Pajouheshnia R, van den Ham HA, Souverein P, Moons KGM, Hoes AW, i sur. Safety of off-label dose reduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89:751–61.
153. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2779–90.
154. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD i sur. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2014;45:2160-236.
155. Ahuja KR, Ariss RW, Kolte D, Zachariah S, Nazir S, Sandhu CS, i sur. Outcomes of percutaneous left atrial appendage occlusion in the elderly. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:2752–4.
156. Busu T, Khan SU, Alhajji M, Alqahtani F, Holmes DR, Alkhouli M. Observed versus expected ischemic and bleeding events following left atrial appendage occlusion. *Am J Cardiol.* 2020;125:1644–50.
157. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P i sur. 4-year outcomes after left atrial appendage closure versus nonwarfarin oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1–14.
158. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K i sur. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2964–75.
159. Huijboom M, Maarse M, Aarnink E, van Dijk V, Swaans M, van der Heijden J i sur. COMPARE LAAO: Rationale and design of the randomized controlled trial “Comparing effectiveness and safety of left atrial appendage occlusion to standard of care for atrial fibrillation patients at high stroke risk and ineligible to use oral anticoagulation therapy.” *Am Heart J.* 2022;250:45–56.
160. Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, Packer EJS, Odenstedt J, Sinisalo J i sur. Left atrial appendage occlusion vs novel oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: rationale and design of the multicenter randomized occlusion-AF trial. *Am Heart J.* 2022;243:28–38.



161. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I i sur. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8:923–33.
162. Korsholm K, Nielsen KM, Jensen JM, Jensen HK, Andersen G, Nielsen-Kudsk JE. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention.* 2017;12:2075–82.
163. Li SY, Wang J, Hui X, Zhu HJ, Wang BY, Xu H. Meta-analysis of postoperative antithrombotic therapy after left atrial appendage occlusion. *J Int Med Res.* 2020;48:300060520966478.
164. Osman M, Busu T, Osman K, Khan SU, Daniels M, Holmes DR i sur. Short-term antiplatelet versus anticoagulant therapy after left atrial appendage occlusion: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6:494–506.
165. Muscente F, De Caterina R. The new in anticoagulation: factor XI inhibitors. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25:B65–8.
166. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI Inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:625–31.
167. Tarn DM, Shih K, Schwartz JB. Reasons for nonadherence to the direct oral anticoagulant (DOAC) apixaban for atrial fibrillation. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69:3683–7.
168. Ruigómez A, Vora P, Balabanova Y, Brobert G, Roberts L, Fatoba S i sur. Discontinuation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study using primary care data from The Health Improvement Network in the UK. *BMJ Open.* 2019;9:e031342.
169. Saliba WI, Kawai K, Sato Y, Kopesky E, Cheng Q, Ghosh SKB i sur. Enhanced thromboresistance and endothelialization of a novel fluoropolymer-coated left atrial appendage closure device. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023. doi: 10.1016/j.jacep.2023.04.013.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je prikazati indikacije i iskustvo KBC-a Split u transkateterskoj okluziji aurikule lijevog atrija (LAAO), recentno odobrenoj za prevenciju kardioembolijskih incidenata u pacijenata nepodobnih za dugoročnu primjenu oralnih antikoagulansa (OAK).

**Ispitanici i metode:** Ispitivanje je uključilo 59 pacijenata, kojima je u periodu od 1. prosinca 2018. do 1. studenog 2022. godine indicirana LAAO procedura u KBC-u Split. Jedan je pacijent isključen iz analize zbog proceduralno utvrđene kontraindikacije. Podaci su prikupljeni u bolničkoj arhivi, BIS-u i anamnestički.

**Rezultati:** U analizu je uključeno 58 pacijenata s fibrilacijom atrija (FA) (dob:  $73,9 \pm 8,3$  godina; 60,3% muškaraca; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =  $4,7 \pm 1,6$ ; HAS-BLED =  $2,4 \pm 0,7$ ). Ispitanici su bili opterećeni kardiovaskularnim komorbiditetima i nosili velik teret FA. Primarne indikacije za LAAO uključivale su krvarenje (intrakranijalno – 22,4%; gastrointestinalno – 34,5%; makrohematurija – 13,8%; epistaksa – 6,9%), sklonost krvarenju (3,4%) i moždani udar na OAK-u (19,0%). Nije zabilježeno ozbiljnih proceduralnih komplikacija. Notirani su manji perikardijalni izljevi (5,2%), arteriovenska fistula (1,7%) i hematoma femoralne regije (5,2%). Postproceduralno su opservirana 2 (3,4%) slučaja formiranja ugruška na površini uređaja (DRT, engl. *device related thrombus*) uspješno liječena antikoagulantnom terapijom. Najčešća postimplantacijska terapija bila je dvostruka antiagregacijska terapija (DAPT) klopido-grelom tri mjeseca, potom acetil salicilna kiselina (ASK) tri mjeseca (65,5%), odnosno tri mjeseca direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK) s nastavim ASK-om (10,3%). Medijan praćenja za 93,1% pacijenata iznosio je 1,5 godina (IQR: 1,0 – 2,7). Zabilježeno je 3,7% kardiovaskularnih i 14,8% nekardiovaskularnih smrti. Krvarenje se javilo u 9,1% pacijenata (medijan: 48 dana (min-max: 5 – 795)). 38,6% ispitanika bilo je bez terapije u trenutku poziva.

**Zaključak:** Indikacije za LAAO odgovaraju dostupnim smjernicama. Interventni kardiološki tim KBC-a Split provodi sigurne LAAO procedure, koje smanjuju stope krvarenja i moždanog udara, a krivulja učenja nije utjecala na proceduralne ishode. Postimplantacijska terapija varira kroz vrijeme u nedostatku jasnih smjernica za specifične kliničke situacije.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Clinical characteristics of patients and indications for implantation of left atrial appendage occluders (LAAO) at UH Split

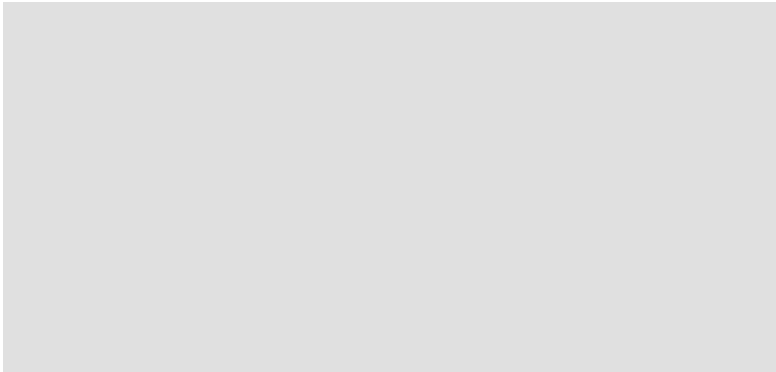
**Objectives:** This research aims to present the indications and experience of UH Split in transcatheter left atrial appendage occlusion, recently approved for the prevention of cardioembolic events in patients unsuitable for long-term oral anticoagulant (OAC) use.

**Materials and methods:** The study included 59 patients indicated for LAAO device implantation between December 1st 2018 and November 1st 2020. Due to a procedurally established contraindication one subject was excluded from further analysis. Data were collected through the electronic health record database, hospital archive and patient interviews.

**Results:** 58 patients with atrial fibrillation (AF) were included in the analysis (age:  $73.9 \pm 8.3$  years; 60.3% men; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =  $4.7 \pm 1.6$ ; HAS-BLED =  $2.4 \pm 0.7$ ). Patients suffered from multiple cardiovascular comorbidities and carried significant AF burden. Primary indications for LAAO included bleeding (intracranial – 22.4%; gastrointestinal – 34.5%; macrohematuria – 13.8%; epistaxis 6.9%), high bleeding risk (3.4%) and stroke on OAC (19.0%). There were no major procedural complications. Minor pericardial effusions (5.2%), arteriovenous fistula (1.7%) and femoral hematoma (5.2%) were noted. Postprocedurally, 2 (3.4%) cases of device related thrombus (DRT) successfully treated with anticoagulant therapy were observed. The most common therapy at discharge was double antiplatelet therapy (DAPT) with clopidogrel for three months, followed by aspirin (ASA) for three months (65.5%) or three months of direct oral anticoagulants (DOAC), then ASA long-term (10.3%). Median follow-up of 93.1% of patients was 1.5 years (IQR: 1.0 – 2.7). Cardiovascular and non-cardiovascular deaths were recorded in 3.7% and 14.8% of cases, respectively. Bleeding occurred in 9.1% of patients (median: 48 days, range: 5 – 795). At the time of the call, 38.6% of patients were off therapy.

**Conclusions:** Indications for LAAO correspond to available guidelines. The interventional cardiology team of UH Split performs LAAO procedures safely, reducing the rates of bleeding and stroke. Procedural outcomes were not affected by the learning curve. Postimplantation therapy varies over time due to the absence of clear guidelines for specific clinical situations.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobne informacije:****Jezici:**

hrvatski jezik – materinji jezik

engleski jezik – aktivno korištenje

**Obrazovanje:**

2017. – 2023. Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

2013. – 2017. III. gimnazija, Split

2005. – 2013. Osnovna škola don Lovre Katića, Solin