

# UČINKOVITOST ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD BOLESNIKA S FIBRILACIJOM ATRIJA U PRIMARNOJ PREVALENCIJI MOŽDANOG UDARA

---

**Nikić, Manca**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:015132>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Manca Nikić

**UČINKOVITOST ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD BOLESNIKA S FIBRILACIJOM ATRIJA U  
PRIMARNOJ PREVENCIJI MOŽDANOG UDARA**

Diplomski rad

Rijeka, 2019

**SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Manca Nikić

**UČINKOVITOST ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD BOLESNIKA S FIBRILACIJOM ATRIJA U  
PRIMARNOJ PREVENCIJI MOŽDANOG UDARA**

Diplomski rad

Rijeka, 2019

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Vladimira Vuletić, dr. med.

Komentor rada: dr. sc. David Bonifačić, dr. med.,

Diplomski rad ocjenjen je dana 21. lipnja u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Mira Bučuk, dr. med.

2. prof. dr. sc. Olivio Perković, dr. med.

3. prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.

Rad sadrži 32 stranice, 12 slika, 1 tablicu, 49 literaturna navoda.

*Hvala onima, s kojima sam trčala u čoporu vukova...*

## SADRŽAJ

UVOD .....	<b>1</b>
Patofiziologija moždanog udara kod fibrilacije atrijske ..... 1	1
Varfarin..... 2	2
Novi oralni antikoagulansi ..... 3	3
SVRHA RADA..... 8	<b>8</b>
ISPITANICI I METODE..... 9	<b>9</b>
REZULTATI .....	<b>10</b>
RASPRAVA .....	<b>18</b>
ZAKLJUČAK .....	<b>23</b>
SAŽETAK .....	<b>24</b>
SUMMARY .....	<b>25</b>
LITERATURA..... 26	<b>26</b>
ŽIVOTOPIS .....	<b>32</b>

## POPIS KRATICA

Popis i objašnjenje kratica, koje se spominju u tekstu, abecednim redoslijedom.

AF atrijska fibrilacija

CHC *Clinical Hospital Centre* – Klinički bolnički centar

DVT duboka venska tromboza

GFR glomerularna filtracija

ICH *intracranial hemorrhage* - intrakranijsko krvarenje

INR *international normalized ratio* - međunarodni normalizirani omjer

KBC Klinički bolnički centar

MU moždani udar

OAK oralni antikoagulansi

PE plućna embolija

SE sustavna embolija

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

VTE venska tromboembolija

WHO *World health organization* - Svjetska zdravstvena organizacija

## UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira moždani udar kao “brzi razvoj kliničkih znakova fokalnih ili globalnih poremećaja funkcije mozga, sa simptomima koji traju 24 sata ili duže ili dovode do smrti, bez drugog jasnog uzroka, osim znakova oštećenja krvnih žila”.<sup>1,2</sup>

Postoje dva glavna tipa moždanog udara: ishemijski moždani udar koji je karakteriziran ishemijom mozga uslijed tromboze, embolije ili sistemsku hipoperfuziju; i hemoragijski moždani udar uzrokovan krvarenjem u mozak karakteriziran intracerebralnim ili subarahnoidalnim krvarenjem. U literaturi se navodi da je otprilike 80% moždanih udara uzrokovano ishemijom, a ostatak intrakranijskim krvarenjem.

Epidemiološki podatci pokazuju da je moždani udar jedan od vodećih uzroka smrti i dugotrajne invalidnosti u većini industrijaliziranih populacija, a isto vrijedi i za Hrvatsku. Temeljem nedavno objavljenih studija, dobno standardizirana (prema europskoj standardnoj populaciji) incidencija moždanog udara u Europi na početku 21. stoljeća, kretala se od 95 do 290 / 100.000 ljudi godišnje.<sup>3</sup>

Prevalencija fibrilacije atrijske udvostručuje se sa svakim desetljećem starosti, povećavajući se na gotovo 9 % nakon 80-te godine.<sup>4,5</sup> Fibrilacija atrijske povećava rizik od tromboembolijskog moždanog udara pet puta. Uzrok tomu jest vrtložno miješanje krvi u lijevom atriju, stvaranje tromba i naposljetku embolizacija mozga. Bolesnici s tromboembolijskim moždanim udarom uzrokovanim fibrilacijom atrijske imaju veću smrtnost, veći morbiditet i dulji boravak u bolnici od bolesnika s drugim tipovima moždanih udara.<sup>4</sup>

### Patofiziologija moždanog udara kod fibrilacije atrijske

U razumijevanju odnosa između fibrilacije atrijske i moždanog udara bitno je razumijeti patofiziologiju fibrilacije atrijske i sam sistemski krvotok. Točan uzrok za nastanak fibrilacije



atrija nije poznat, no zna se da faktori poput dilatacije lijevog atrija zbog arterijske hipertenzije, dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, genetskih činitelja i brojnih drugih povećavaju incidenciju aritmije. Sve to dovodi do strukturnog remodeliranja stijenke atrija koja gubi fiziološke kontrakcije, već se kontrakcije opisuju poput „crva u vreći“. Uslijed tako disritmičnih kontrakcija dolazi do turbulentnog toka krvi unutar šupljine atrija, najčešće lijeve aurikule, što dovodi do stvaranja koaguluma. Uz navedeno, remodelira se i sam endotel uz posljedičnu aktivaciju trombocita i kaskadu koagulacije. Sve spomenuto zadovoljava kriterije hiperkoagulabilnog stanja, odnosno Virchowljevog trijasa.<sup>6,7</sup>

## Varfarin

Ključni dio u nadziranju fibrilacije atrija jest smanjiti rizik od moždanog udara primjenom antikoagulantne terapije, odnosno lijekovima koji se nazivaju i oralni antikoagulansi (OAK). Najpoznatiji iz ove skupine jest varfarin, antagonist vitamina K, koji sprječava ponovnu konverziju inaktivnog u aktivni oblik vitamina K. Vitamin K je ključan faktor u procesu hemostaze i stvaranju čimbenika koagulacije zbog čega je djelotvoran u prevenciji moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrija.<sup>8</sup> Međutim, krvarenje povezano s varfarinom, čest je razlog hospitalizacije te se u literaturi spominje i kao među prvih pet razloga za prijem.<sup>9</sup> Varfarin ima uski terapijski indeks kao i potencijalno problematične interakcije lijekova i prehrane. Međunarodni normalizirani omjer (INR - *international normalized ratio*) zahtijeva praćenje kako bi se osigurala optimalna učinkovitost varfarina uz ograničavanje rizika od krvarenja. Zbog svega navedenog, varfarin je nerado korišten, osobito u onih s visokim rizikom od moždanog udara.<sup>10</sup> Procjenjuje se da samo 46 % onih koji bi trebali biti na varfarinskoj terapiji zaista i primaju tu terapiju, a da 40 % njih nije u optimalnom terapijskom rasponu od 2,0-3,0 INR jedinica.<sup>11</sup>

INR je razvio 1982. godine Stručni odbor Svjetske zdravstvene organizacije za biološku standardizaciju kao odgovor na varijacije u osjetljivosti tromboplastina i različite načine izvještavanja o protrombinskom vremenu u cijelom svijetu.<sup>12</sup> Preniske ili previsoke vrijednosti INR-a do kojih dolazi zbog neogovarajućeg liječenja povećavaju rizik od akutnih ili ponavljajućih tromboembolijskih epizoda odnosno epizoda krvarenja.

Tijekom 1990-ih nekoliko je studija pokazalo koristi od oralne antikoagulantne terapije (s antagonistima vitamina K) umjesto aspirina za tromboprofilaksu u bolesnika s AF.<sup>13-16</sup> U europskim smjernicama koje su se promijenile 2010. godine, strogo se preporuča OAK terapija umjesto aspirina za prevenciju moždanog udara u bolesnika s AF.<sup>17</sup> Od tada je zabilježen trend rasta u prepisivanju terapije OAK-ima među pacijentima s AF.<sup>18</sup>

### Novi oralni antikoagulansi

Novi oralni antikoagulansi (NOAK) nadilaze neka ograničenja varfarina, nudeći važne prednosti koje mogu poboljšati kvalitetu života pacijenata i njihovih skrbnika. NOAK-i se dijele prema mehanizmu djelovanja u dvije skupine: ksabani (izravni inhibitori čimbenika Xa – u RH rivaroksaban, apiksaban) te izravni inhibitori trombina (dabigatran). Odobreni su od regulacijskih tijela temeljem velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja u različitim indikacijama i režimima doziranja te je dokazana njihova neinferiornost naspram varfarina u nevalvularnoj fibrilaciji atrijske. Tablica 1. u nastavku prikazuje odobrene indikacije u RH s načinom doziranja.<sup>19</sup> NOAK-i ne zahtijevaju rutinsko praćenje, imaju predvidljiviji farmakokinetički i farmakodinamički profil te imaju manje interakcija s drugim lijekovima. Nadalje, imaju brzi početak djelovanja i kratak poluvijek, zbog čega se često može izbjeći upotreba niskomolekularnog heparina, bilo zbog terapijskog premošćivanja, bilo zbog započinjanja terapije. Međutim, u Republici Hrvatskoj njihova je cijena znatno viša od cijene

varfarina, što će se s vremenom zasigurno promijeniti. Potencijalna ograničenja NOAK-a uključuju specifična upozorenja ili kontraindikacije specifične za određenu skupinu.<sup>20</sup> Također je važno napomenuti da se NOAK-i u fibrilaciji atrijske koriste samo u nevalvularnom tipu, odnosno ako je prisutna fibrilacija atrijske i bilo koja mehanička valvula, obvezna je primjena varfarina sukladno aktualnim smjernicama.

**Tablica 1. Odobrene indikacije u RH s dostupnim jačinama**

Lijek	Indikacija	Doziranje	Trajanje
<b>Rivaroksaban tablete (Xarelto®)</b>	Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om koji imaju jedan ili više čimbenika rizika	20 mg jedanput na dan uz jelo. 15 mg jedanput na dan uz jelo ako je CrCl 15 - 49 ml/min	Dugotrajno ako je korist prevencije MU-a i SE-a veća od rizika od krvarenja
	Liječenje DVT-a i PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika	Prva 3 tjedna 2 x 15 mg, nakon toga nastavak 1 x 20 mg. Smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan treba uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajućeg DVT-a/PE-a. Preporuka za uzimanje 15 mg temelji se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uvjetima.	Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (npr. nedavna operacija, trauma, imobilizacija), a dulje trajanje terapije mora se temeljiti na trajnim čimbenicima rizika ili idiopatskom DVT-u/PE-u
	Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena.	10 mg rivaroksabana jedanput na dan. Početnu dozu treba uzeti 6 - 10 sati nakon kirurškog zahvata, pod uvjetom da je postignuta hemostaza	Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na kuku je 5 tjedana; na koljenu 2 tjedna
<b>Apiksaban tablete (Eliquis®)</b>	Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om koji imaju jedan ili više čimbenika rizika	5 mg dvaput na dan. 2,5 mg dvaput na dan u bolesnika s NVAF-om koji imaju barem dvije od sljedećih značajki: dob ≥ 80 godina, tjelesnu težinu ≤ 60 kg ili vrijednost kreatinina u serumu ≥ 133 mikromola/l	Dugotrajno
	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika	10 mg dvaput na dan tijekom prvih 7 dana, nakon čega slijedi 5 mg dvaput na dan. Kada je indicirana prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a, treba započeti dozom od 2,5 mg dvaput na dan nakon završetka 6-mjesečnog liječenja lijekom Eliquis u dozi 5 mg dvaput na dan ili drugim antikoagulansom	Kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija). Potrebno je prilagoditi trajanje ukupne terapije stvarnim potrebama individualnog bolesnika nakon detaljne procjene koristi liječenja i rizika od krvarenja

	Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena	2,5 mg dvaput na dan. Početnu dozu treba uzeti 12 - 24 sata nakon kirurškog zahvata. Kod donošenja odluke o vremenu primjene lijeka unutar zadanog vremenskog raspona, liječnici mogu uzeti u obzir potencijalne koristi ranije antikoagulantne terapije za profilaksu venskih tromboembolijskih događaja, kao i rizike od krvarenja nakon kirurškog zahvata	U bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka preporučeno trajanje liječenja je 32 - 38 dana, a kod koljena preporučeno trajanje liječenja je 10 - 14 dana.
--	---	--	---

Lijek	Indikacija	Doziranje	Trajanje
<b>Dabigatran kapsule (Pradaxa®)</b>	Prevenција MU-a i SE-a u odraslih bolesnika s NVAF-om i jednim ili više čimbenika rizika	Preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno. Za sljedeće skupine preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolesnici stariji od 80 godina</li> <li>Bolesnici koji istodobno primaju verapamil</li> </ul> <p>U sljedećim skupinama odabire se dnevna doza lijeka Pradaxa od 300 mg ili 220 mg na osnovi individualne procjene rizika od tromboembolije i krvarenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bolesnici između 75 i 80 godina</li> <li>Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega</li> <li>Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksom</li> <li>Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja</li> </ul>	Dugotrajno
	Liječenje DVT-a i PE-a te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a kod odraslih osoba	Preporučena dnevna doza lijeka Pradaxa je 300 mg u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulantom od najmanje 5 dana. <p>U bolesnika s DVT-om/PE-om, preporučena doza lijeka Pradaxa od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno zasniva se na farmakokinetičkim i farmakodinamičkim analizama te nije ispitivana u kliničkom okruženju.</p>	Trajanje liječenja mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizike od krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a dulje trajanje se mora temeljiti na trajnim čimbenicima rizika ili idiopatskom DVT-u ili PE-u.
	Primarna prevencija VTE-a u odraslih bolesnika koji su podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena	220 mg <b>jedanput</b> dnevno, uzeta u obliku 2 kapsule od 110 mg. Liječenje je potrebno započeti peroralnim putem unutar 1 – 4 sata nakon završetka zahvata jednom kapsulom od 110 mg, te	Koljeno: 10 dana Kuk: 28 – 35 dana

		se nakon toga nastavlja s 2 kapsule jedanput dnevno.	
--	--	--	--

Izvor: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2015/12/Vodic-za-oralne-antikoag.pdf>

Randomizirana klinička ispitivanja i metaanalize sada su potkrijepljene brojnim analizama podataka u stvarnom svijetu koje su ispitale učinkovitost i sigurnost NOAK-a u usporedbi s varfarinom. NOAK-i su se u velikim randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazali sigurnijima od antagonista vitamina K u prevenciji moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske, poglavito zbog znatnog smanjenja intrakranijskih i općenito fatalnih krvarenja.<sup>21-24</sup>

Za usporedbu NOAK-a s varfarinom, različite studije su izvijestile o učinkovitosti i sigurnosti dabigatrana u usporedbi s varfarinom<sup>25-27</sup> koji su sažeti u sustavnom pregledu i metaanalizi.<sup>28</sup>

Potonje pokazuje da je dabigatran povezan s nižim rizikom od ishemijskog moždanog udara od terapije varfarinom, kao i s manjim rizikom od velikih krvarenja, intrakranijskim krvarenjem i mortalitetom. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja bio je veći kod dabigatrana, a rizik od infarkta miokarda bio je usporediv među skupinama. Za rivaroksaban, podatci iz stvarnog svijeta kao što je XANTUS studija<sup>29</sup> pokazuju da su stope moždanog udara i velikih krvarenja niske u bolesnika koji uzimaju rivaroksaban (0,7 i 2,1 događaja na 100 bolesničkih godina). Za apiksaban je u stvarnom svijetu analizirana sklonost prema 76 940 bolesnika s AF pokazala da inicijatori apiksabana imaju manji rizik od moždanog udara i intrakranijskog krvarenja od varfarina.<sup>30</sup>

Heterogenost bolesnika s fibrilacijom atrijske povećava složenost upravljanja učinkovitom terapijom bolesnika, osobito kada se balansira rizik krvarenja i antikoagulacijski učinak. Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i jetre izloženi su povećanoj izloženosti NOAK-a te se preporučuje prilagodba doze prema dostupnim smjernicama kako bi se održala

usporediva djelotvornost i sigurnost uporabe NOAK-a s varfarinom.<sup>31</sup> U bolesnika s kroničnim bolestima jetre podatci su ograničeni za NOAK-e u odnosu na varfarin, ali nedavna retrospektivna kohortna studija ukazuje na slične stope krvarenja za oba pristupa antikoagulansima.<sup>32</sup> Potrebno je više podataka kako bi se razjasnili relativni rizici i koristi NOAK-a u usporedbi s varfarinom u oštećenju jetre.

Usprkos dostupnim podacima koji podupiru uporabu NOAK-a kao alternativu varfarinu u bolesnika s AF, postoje praznine u bazi znanja. Posebno zabrinjava nedostatak podataka koji omogućuju liječnicima da razlikuju specifične NOAK-e na temelju pojedinačnih obilježja bolesnika.<sup>33</sup> Nijedno ispitivanje nije izravno usporedilo različite NOAK-e međusobno, tako da je teško odrediti koji lijek je potrebno preporučiti kao prvi izbor za većinu bolesnika. Međutim, poznato je da profili učinkovitosti i sigurnosti antikoagulantne terapije nisu homogeni u populaciji bolesnika s fibrilacijom atrijske. Različiti čimbenici rizika mogu pridonijeti povećanom riziku od tromboembolije ili krvarenja.<sup>34</sup> Važno je da se ti čimbenici rizika identificiraju i uključe u kliničku odluku oko izbora antikoagulantne terapije.<sup>35,36</sup>

## SVRHA RADA

U ovom istraživanju prikupljeni su arhivirani podatci bolesnika s novootkrivenom nevalvularnom fibrilacijom atrijske i podaci bolesnika s tromboembolijskim moždanim udarom zaprimljenima na Odjelu za aritmije Zavoda za kardiovaskularne bolesti Klinike za internu medicinu KBC-a Rijeka i na Klinici za neurologiju KBC-a Rijeka u razdoblju od početka 2016. do kraja 2017. godine. Cilj ovog rada bio je utvrditi učinkovitost antikoagulantne terapije u primarnoj prevenciji tromboembolijskog moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske. Posebna pozornost posvećena je usporedbi utjecaja uzimanja oralnog antikoagulansa varfarina, odnosno reguliranja INR-a te novih oralnih antikoagulansa.

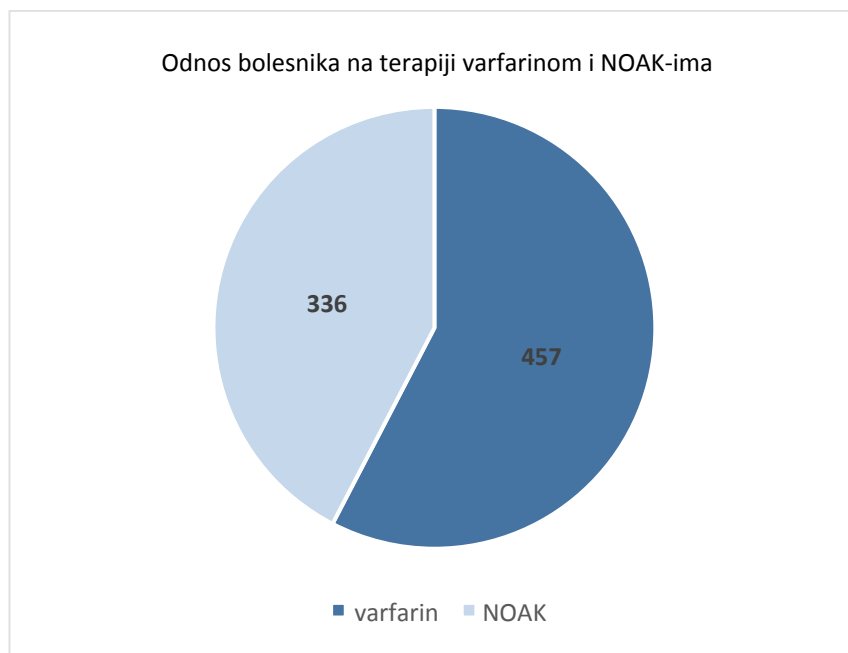
## ISPITANICI I METODE

Analizirani su podatci 793 bolesnika s novootkrivenom nevalvularnom fibrilacijom atrijske te nalazi 262 bolesnika s moždanim udarom u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine. Navedenom su analizom obuhvaćeni svi bolesnici zaprimljeni u KBC Rijeka. Prikupljeni podatci su uključivali analizu laboratorijskih nalaza, razlike u spolu, dobi i bubrežnom zatajivanju. Statistički podatci obrađivani su u računalnim programima Microsoft Excel 2016 i IBM SPSS Statistics 25.



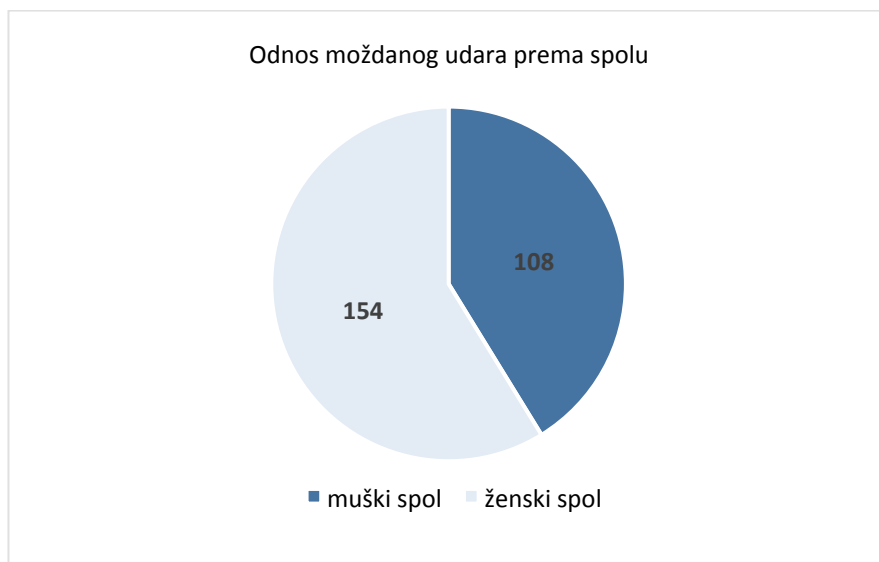
## REZULTATI

Na Odjelu za aritmije, KBC Rijeka analizirani su podatci 793 bolesnika s novootkrivenom nevalvularnom fibrilacijom atrijske. U 42,4 % (336) bolesnika propisana je terapija NOAK-ima, dok je varfarin propisan u 57,6 % (457) bolesnika (Slika 1).

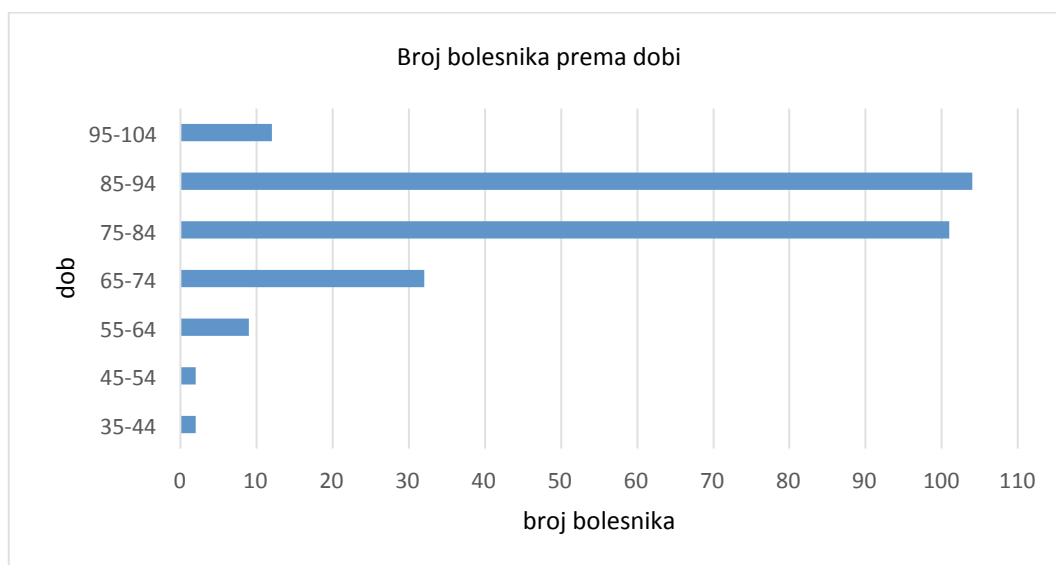


**Slika 1. Prikaz distribucije bolesnika koji su na terapiji varfarinom i NOAK-ima**

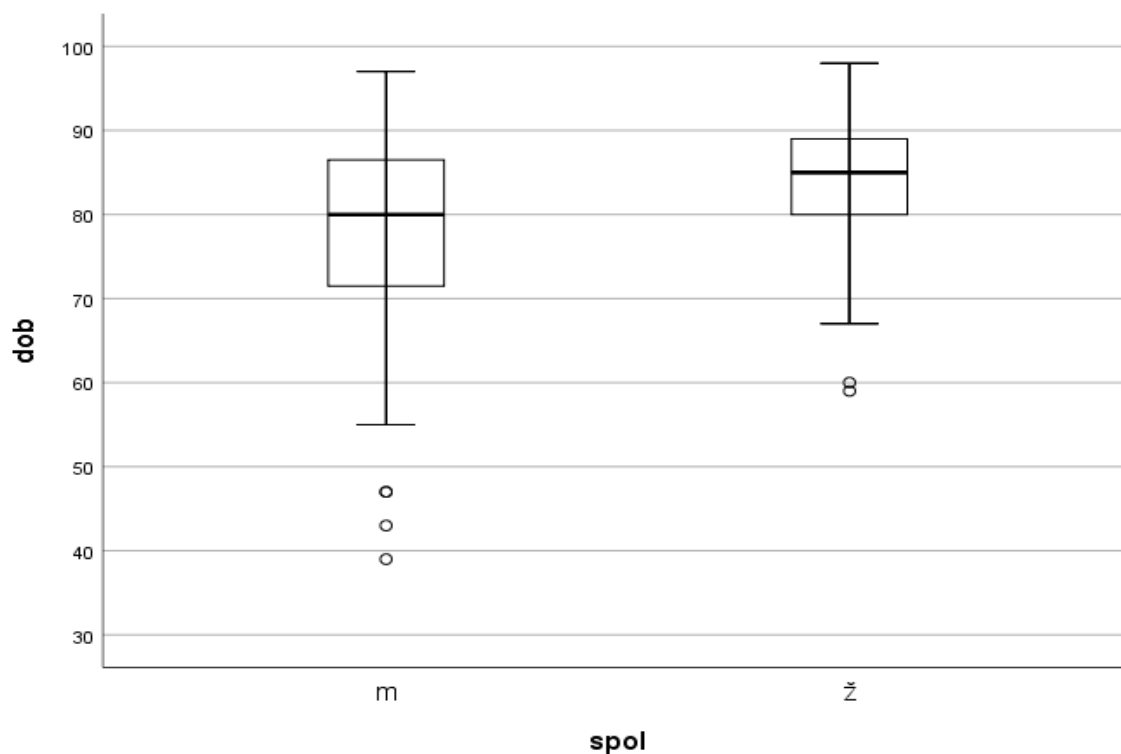
U istom vremenskom razdoblju su analizirani nalazi 262 bolesnika s dokazanim moždanim udarom na Klinici za neurologiju. U 33 % bolesnika s AF je zabilježena epizoda moždanog udara. S obzirom na spol, 58,8 % ispitanika je bilo ženskog spola, a 41,2 % muškog spola (Slika 2). Najmlađa osoba s moždanim udarom bila je starosti 39 godina, a najstarija 98 godina (Slika 3). Najmlađa osoba ženskog spola bila je starosti 59 godina, a najstarija 98 godina. Najmlađa osoba muškog spola bila je starosti 39 godina, a najstarija 97 godina (Slika 4).



**Slika 2. Prikaz distribucije moždanog udara prema spolu**

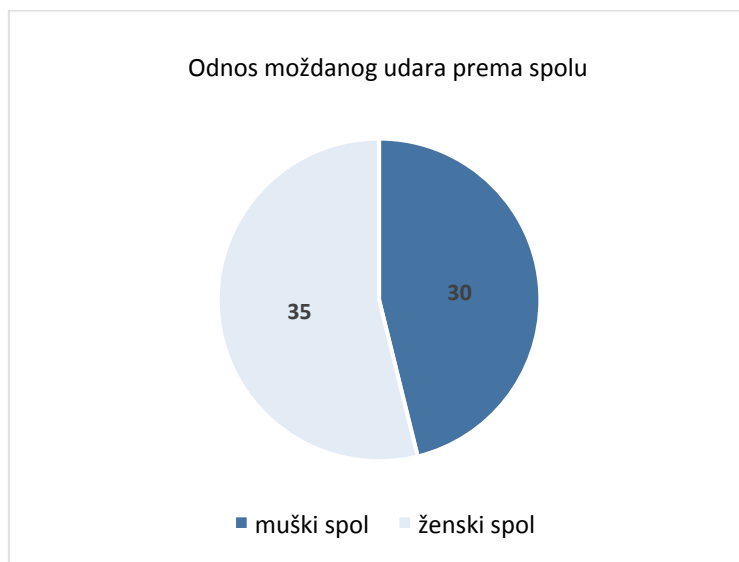


**Slika 3. Dobna raspodjela bolesnika**

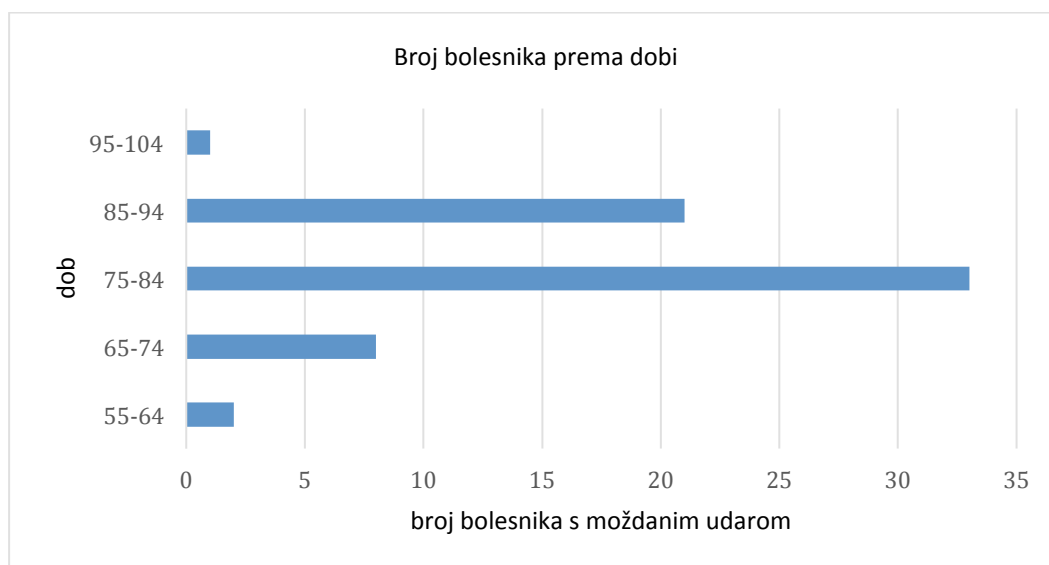


**Slika 4. Odnos dobi između muškog i ženskog spola**

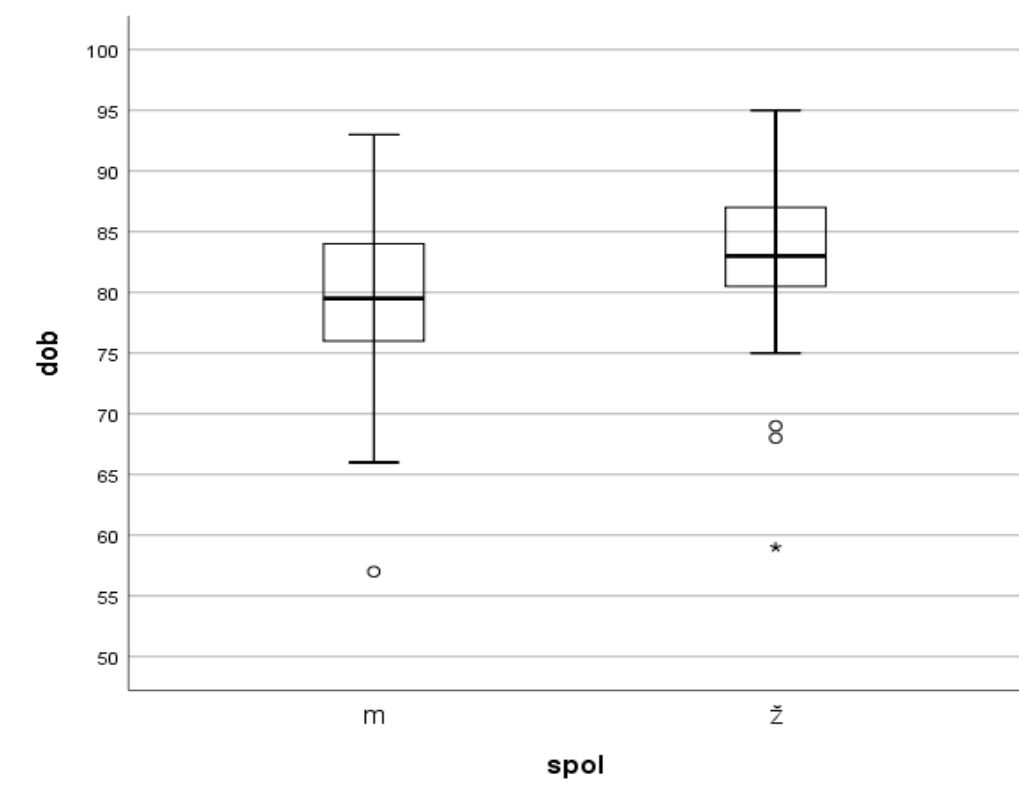
Analizirani su nalazi skupine 65 bolesnika koji su uzimali oralni antikoagulans varfarin. S obzirom na spol, 53,8 % je bilo ženskog spola, a 46,2 % muškog spola (Slika 5). Najmlađa osoba u toj skupini s moždanim udarom bila je starosti 57 godina, a najstarija 95 godina (Slika 6). Najmlađa osoba ženskog spola bila je starosti 59 godina, a najstarija 95 godina. Najmlađa osoba muškog spola bila je starosti 57 godina, a najstarija 93 godina (Slika 7).



**Slika 5. Prikaz distribucije moždanog udara prema spolu u skupini bolesnika koji su uzimali varfarin**

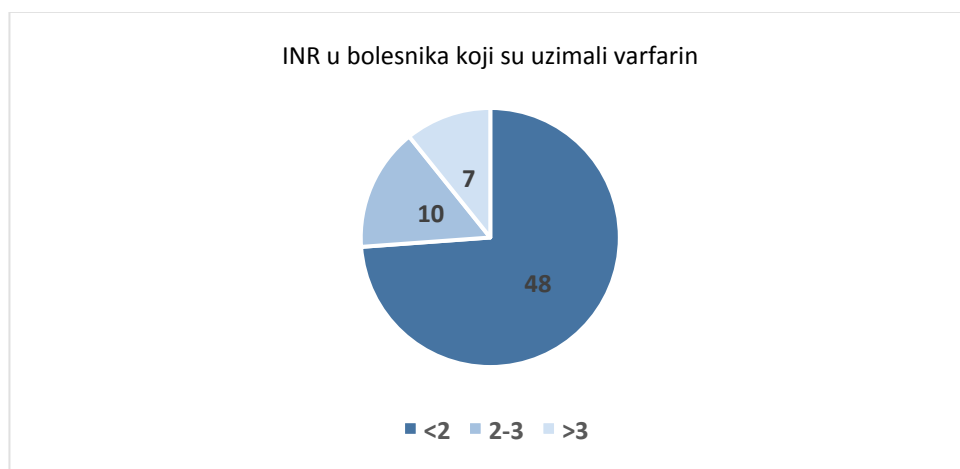


**Slika 6. Dobna raspodjela bolesnika u skupini bolesnika koji su uzimali varfarin**



**Slika 7. Odnos dobi između muškog i ženskog spola u skupini bolesnika koji su uzimali varfarin**

INR bio je u optimalnom terapijskom rasponu (2,0-3,0) u svega 15,4 % bolesnika. 73,8 % bolesnika bilo je subdozirano dok je 10,8 % bolesnika bilo predozirno (Slika 8).

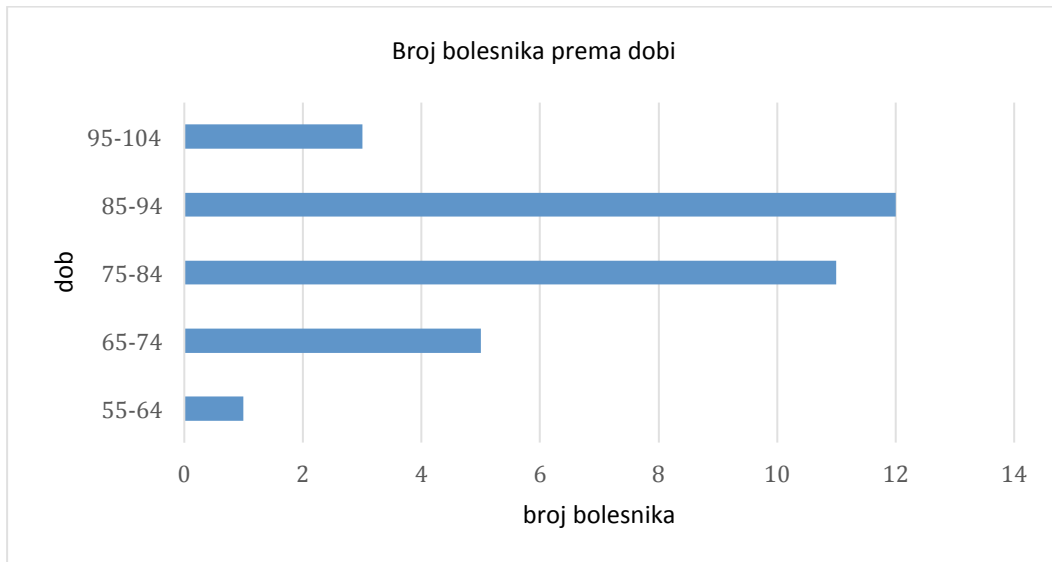


**Slika 8. Prikaz distribucije bolesnika po INR rasponima**

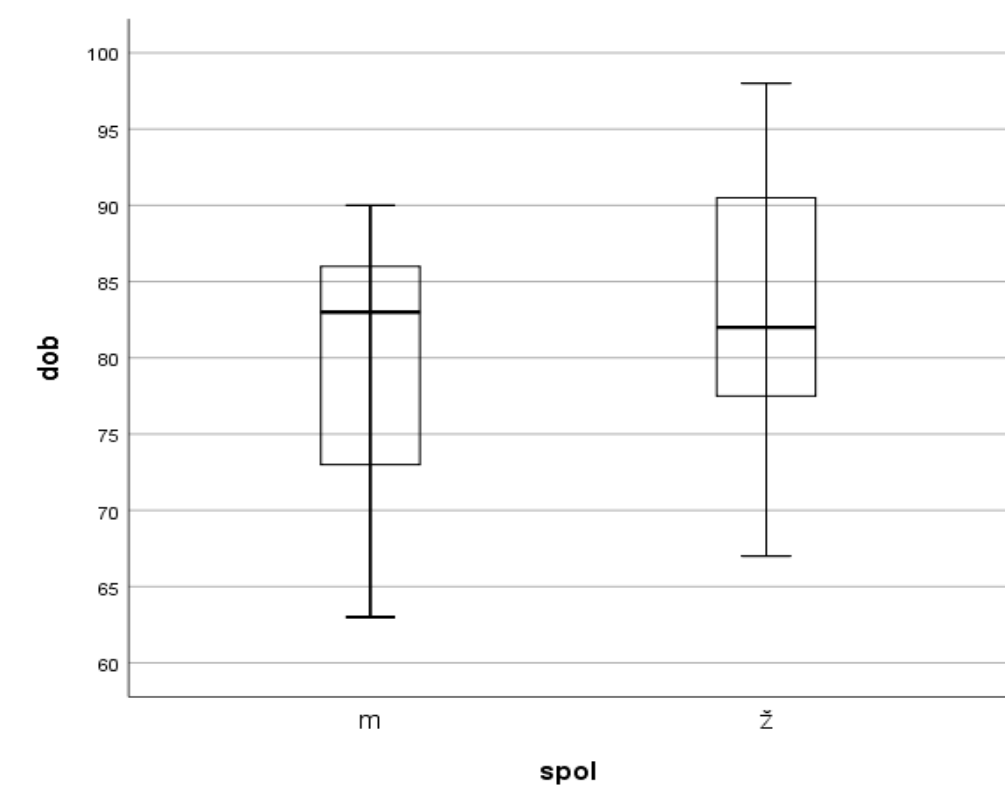
Analizirani su nalazi skupine 32 bolesnika koji su uzimali NOAK-e. S obzirom na spol, 59,4 % je bilo ženskog spola, a 40,6 % muškog spola (Slika 9). Najmlađa osoba u toj skupini s moždanim udarom bila je starosti 63 godina, a najstarija 98 godina (Slika 10). Najmlađa osoba ženskog spola bila je starosti 67 godina, a najstarija 98 godina. Najmlađa osoba muškog spola bila je starosti 63 godina, a najstarija 90 godina (Slika 11).



**Slika 9. Prikaz distribucije moždanog udara prema spolu u skupini bolesnika koji su uzimali NOAK-e**

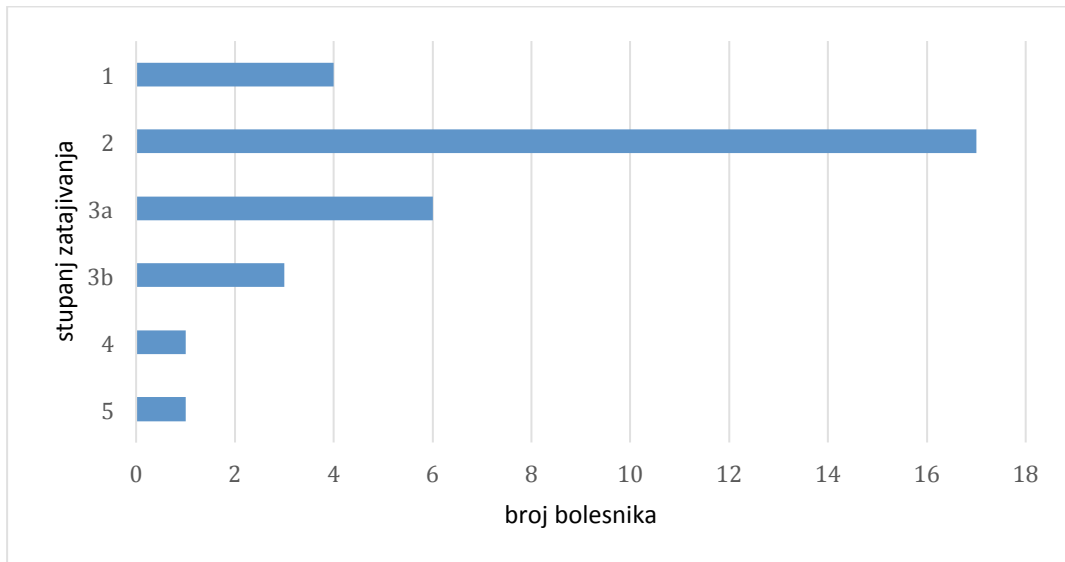


Slika 10. Dobna raspodjela bolesnika u skupini bolesnika koji su uzimali NOAK-e



Slika 11. Odnos dobi između muškog i ženskog spola u skupini bolesnika koji su uzimali NOAK-e

Bubrežno zatajivanje stupnjevalo se s obzirom na glomerularnu filtraciju, odnosno klirens kreatinina. Na grafičkom prikazu (Slika 12) 1. stupanj zatajivanja označava oštećenje bubrega uz urednu glomerularnu filtraciju ( $\text{GFR} \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) uz strukturalne ili funkcionalne bubrežne abnormalnosti koje su imala 4 bolesnika. Stupanj 2 označava oštećenje bubrega uz blago smanjenu glomerularnu filtraciju ( $\text{GFR } 60\text{-}89 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) uz strukturalne ili funkcionalne bubrežne abnormalnosti koje je imalo 17 bolesnika. Stupanj 3a označava  $\text{GFR } 45\text{-}59 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  koje je imalo 6 bolesnika, dok stupanj 3b označava  $\text{GFR } 30\text{-}44 \text{ mL/min/1,73m}^2$  kojeg je imao 3 bolesnika. Stupanj 4 označava oštećenje bubrega uz teško smanjenu glomerularnu filtraciju ( $\text{GFR } 15\text{-}29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) koje je imao jedan bolesnik. Stupanj 5 označava terminalnu fazu oštećenja bubrega ( $\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) koju je imao jedan bolesnik.



**Slika 12. Odnos stupnja zatajivanja bubrega i broja bolesnika s moždanim udarom**



## RASPRAVA

Prikazani su rezultati dvogodišnjeg perioda (razdoblje od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine) u KBC-u Rijeka. Od utvrđenih 793 bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya, 12,2 % (97) bolesnika preboljelo je epizodu embolijskog moždanog udara.

Najčešći uzroci smrti u svijetu prema WHO-u su ishemijska bolest srca i moždani udar, koje ukupno predstavljaju 15,2 milijuna smrtnih slučajeva prema posljednjim dostupnim podacima iz 2016.<sup>37</sup>

U analiziranom razdoblju utvrđeno je 793 bolesnika s fibrilacijom atriya, od kojih je 336 osoba kao antikogulantnu terapiju primalo NOAK-e, dok je 457 osoba primalo varfarin.

Utvrđena su 262 bolesnika s tromboembolijskim moždanim udarom, od čega su 154 osobe bile ženskog spola, dok je broj osoba muškog spola bio 108. Podatak veće zastupljenosti žena prisutan je i u skupini bolesnica koje su uzimale oralni antikoagulans varfarin, kao i u skupini bolesnika koji su uzimali NOAK-e. Uzimajući u obzir razlike u spolnoj strukturi, naši rezultati kontriraju rezultatima iz Nacionalnog registra bolesnika s moždanim udarom, gdje se navodi da se gotovo 40 posto više slučajeva moždanog udara javlja među muškarcima.<sup>38</sup>

Od 262 bolesnika koji su preboljeli moždani udar, njih 73 nisu prije moždanog udara uzimali nikakvu antikoagulacijsku terapiju. Od 92 bolesnika koji nisu imali dokazanu fibrilaciju atriya s preboljenim tromboembolijskim oblikom moždanog udara, nismo dalje obrađivali.

9,5 % bolesnika koji su uzimali NOAK-e kao antikoagulantnu terapiju preboljelo je moždani udar, dok je u skupini bolesnika koji su uzimali varfarin stopa moždanog udara bila 14,2 % bolesnika.

Od ukupno 65 bolesnika koji su uzimali varfarin, 35 bilo je ženskog spola, a od 32 bolesnika koji su uzimali NOAK-e njih 19 je bilo ženskog spola. Podatci govore u prilog da su muškarci u odnosu na žene u ranijoj dobi preboljeli moždani udar, s obzirom na to da je najmlađa osoba

koja je doživjela moždani udar bila muška osoba starosti 39 godina, što se podudara sa svjetskom statistikom.<sup>38</sup> Najstarija osoba s moždanim udarom bila je ženska osoba starosti 98 godina. Najzastupljeniji starosni interval bili su bolesnici u dobnim skupinama od 75 do 84 godine s ukupno 101 događajem, te skupina bolesnika od 85 do 94 godine s ukupno 104 događaja, što korelira sa svjetskom statistikom.<sup>38</sup> Najmanje događaja moždanog udara uočilo se u dobi od 35 do 44 godine s ukupno dvoje bolesnika.

INR bio je u optimalnom terapijskom rasponu 2,0-3,0 INR jedinica u 10 bolesnika. 48 bolesnika bilo je subdozirano s INR-om ispod 2,0, dok je 7 bolesnika koji su preboljeli moždani udar bilo predozirano s INR-om iznad 3,0.

Bolesnici koji uzimaju varfarin u stalnoj terapiji moraju biti periodično kontrolirani kako bi vrijednosti INR-a bile unutar referentnih vrijednosti te rizik od krvarenja i zgrušavanja uravnotežen. Odgovor INR-a nakon početka primjene varfarina varijabilan je i jako ovisi o poluzivotu faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K. Čimbenici koagulacije ovisni o vitaminu K su aktivirani čimbenici II, VII, IX i X, čime se objašnjava farmakodinamika lijeka. Međutim, varfarin također ometa proizvodnju prirodnih antikoagulanasa u tijelu, kao što su protein C i protein S.

Nepriдрžavanje terapijskog režima, odnosno otežano titriranje doze, jedan je od mogućih uzroka moždanog udara unatoč terapiji varfarinom. Propuštena doza varfarina odražava se na INR-u roku od 2 do 5 dana nakon što je doza propuštena.<sup>39</sup>

Određena medicinska stanja kao što su kongestivno zatajenje srca, disfunkcija štitnjače, povišena tjelesna temperatura, povraćanje, proljev, niska razina serumskog albumina i drugi, mogu utjecati na INR. Hipotireoidizam smanjuje katabolizam faktora zgrušavanja vitamina K reducirajući razinu INR-a. Hipertireoidizam, s druge strane, povećava katabolizam faktora zgrušavanja vitamina K i doprinosi povećanoj vrijednosti INR i posljedičnom potrebom za

smanjenim dozama varfarina. Zatajenje jetre samo po sebi može značajno ometati hemostazu, odnosno povećati INR zbog smanjene proizvodnje faktora zgrušavanja. Primjena određenih antibiotika može utjecati na INR.<sup>40-42</sup> Varfarin je visoko vezan za proteine plazme (> 98%), prvenstveno za albumin, stoga je njegova apsorpcija brza i potpuna.<sup>43</sup> Ako je razina serumskog albumina niska (primjerice u bubrežnim bolestima), slobodna se frakcija varfarina povećava, što može dovesti do značajnih promjena u INR-u te potencijalno utjecati na pojavu moždanog udara.<sup>44</sup>

Nekolicina lijekova utječe na apsorpciju varfarina i dolazi u interakciju s njegovom farmakokinetikom. Jedan od primjera je kolestiramin, a ta se interakcija može minimizirati odnosno izbjeći vremenski različitom primjenom tih dvaju lijekova.<sup>45</sup> Što se tiče farmakodinamike u vidu inhibicije metabolizma varfarina, pozornost je potrebno obratiti na lijekove kao što su amiodaron, flukonazol, metronidazol i trimetoprim-sulfametoksazol. Potrebno je obratiti pažnju i na druge uzroke. (Često se zanemari da povećana konzumacija češnjaka, kelja, špinata i drugih namirnica bogatih vitaminom K dovodi do suprotnog terapijskog učinka od onog željenog, što remeti INR, čime posljedično i povećava incidenciju moždanog udara.<sup>46</sup>

Kao što prekomjerna konzumacija vitamina K može povećati proizvodnju faktora zgrušavanja vitamina K smanjujući antikoagulacijski odgovor na varfarin, tako i smanjena konzumacija vitamina K može povećati antikoagulacijski odgovor na varfarin.<sup>40</sup> Ključ je u održavanju uravnotežene količine vitamina K u prehrani. Nema dokaza da je konzumiranje manje vitamina K korisnije u održavanju kontrole antikoagulacije nego konzumiranje više.

U 32 bolesnika koji su uzimali NOAK-e te preboljeli moždani udar provjeravali smo bubrežne parametre. U prva tri stupnja zatajivanja, gdje je glomerularna filtracija (GFR) iznad 30

mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, nalazi se 30 bolesnika. Dva su bolesnika s četvrtim ili petim stupnjem zatajivanja bubrega koji su imali glomerularnu filtracijom (GFR) ispod 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U aktualnim smjernicama koje su proizišle iz multicentričnih kliničkih ispitivanja, NOAK-i su kontraindicirani u bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajivanjem. Što se tiče 3b i 4 stupnja bubrežnog zatajivanja, izbor NOAK-a zavisi o provedenim studijama; neki su kontraindicirani, dok se preostali indiciraju u reduciranoj dozi.

Trenutni dokazi upućuju na to da je bolesnike s fibrilacijom atriya koji imaju kroničnu bubrežnu bolest s glomerularnom filtracijom (GFR) iznad 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> potrebno liječiti oralnim antikoagulacijskim lijekom ako postoji indikacija. Međutim, za bolesnike s uznapredovalom kroničnom bolesti bubrega (GFR od 15 do 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ova se preporuka temelji samo na studijama.<sup>47</sup> Za bolesnike na dijalizi s atrijskom fibrilacijom, odluka o primjeni oralnih antikoagulacijskih lijekova treba se donositi pojedinačno, s obzirom na povećani rizik od krvarenja i nejasnu učinkovitost takvih lijekova u tih bolesnika.

U usporedbi s varfarinom, NOAK-i imaju manje interakcija s lijekovima ili hranom, imaju predvidljiviju farmakokinetiku i mogu biti povezani sa smanjenim rizikom od velikih krvarenja. Ovo posljednje posebno je obilježje terapije NOAK-ima, osobito kada se primjenjuje kod starijih bolesnika s rizikom od intrakranijskog krvarenja (ICH), kao što su oni s prethodnim moždanim udarom, ICH ili smanjenom bubrežnom funkcijom. Nažalost, podatci o djelotvornosti i sigurnosti primjene NOAK-a u određenim populacijama bolesnika (npr. oni s teškom bubrežnom insuficijencijom, aktivnim malignitetom, starije osobe) uglavnom nedostaju.

Na temelju brojnih randomiziranih kontroliranih ispitivanja koji uspoređuju varfarin s pojedinačnim NOAK-om i njihovim metaanalizama, mogu se donijeti sljedeći zaključci o njihovim atributima:<sup>48</sup>

1. Neinferiornost s obzirom na varfarin u smanjenju rizika od ishemijskog moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske.
2. Povezivanje s nižom stopom velikih krvarenja i nižom stopom intrakranijalnog krvarenja i hemoragijskih moždanih udara u usporedbi s varfarinom.
3. Povezivanje s višom stopom gastrointestinalnog krvarenja u usporedbi s varfarinom (osim za apiksaban, niske doze dabigatrana i edoksabana).<sup>49</sup>
4. Povezivanje sa smanjenom stopom svih događaja moždanog udara i tromboembolije u usporedbi s varfarinom.

Potencijalne prednosti terapije NOAK-ima jesu niže stope intrakranijskog krvarenja i hemoragičnog moždanog udara u usporedbi s varfarinom. Potrebe za rutinskim laboratorijskim praćenjem su nepotrebne. Manje je interakcija s lijekovima ili hranom. Na drugoj strani nedostaci terapije NOAK-ima su viši troškovi lijekova i povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja.

Valja napomenuti da dabigatran ima specifičan antidot – idarucizumab. Ova je činjenica izuzetno korisna kod osoba koje razviju intracerebralno krvarenje ili, primjerice, dožive traumu. Specifično vezanje antidota za dabigatran, bez rizika od prokoagulacije, daje mu prednost nad drugim NOAK-ima kod osoba koje su sklone velikim krvarenjima. Osim dabigatrana, i za rivaroksaban postoji antidot pod nazivom andeksanet-alfa, čijom se primjenom umanjuje potentnost NOAK-a, ali u manjem stupnju nego što je to slučaj s dabigatranom i idarucizumabom.

## ZAKLJUČAK

Obradom podataka u razdoblju od dvije godine na području KBC-a Rijeka utvrđeno je 793 bolesnika s novootkrivenom nevalvularnom fibrilacijom atrijske te 262 bolesnika koji su preboljeli moždani udar od kojih je 170 imalo FA. 97 bolesnika s doživljenim moždanim udarom primalo je antikoagulacijsku terapiju. Veći broj intrakranijskih ishemijskih incidenata dogodio se u skupini bolesnika koji su uzimali varfarinsku terapiju.

Gledajući ukupne rezultate, ostavljeno je mnogo mjesta za nastavak istraživanja. Potrebno je istražiti neka od pitanja koja se nameću s obzirom na podatke. Jedno od takvih pitanja jest kako poboljšati nadzor nad skupinom bolesnika koji uzimaju varfarinsku terapiju odnosno povećati broj bolesnika u skupini koja se nalazi u optimalnom terapeutskom rasponu INR-a. Također bi bilo zanimljivo vidjeti međusobnu učinkovitost NOAK-a u identičnim ispitanim skupinama s obzirom na to da je dizajn studija za svaki NOAK izrazito različit.

Analiza podataka na nacionalnoj razini u budućnosti bi mogla pružiti neke od odgovora o potencijalno preventivnim uzrocima moždanog udara, odnosno o pravilnom uzimanju antikoagulantne terapije. U bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske i brojnim komorbiditetima valjalo bi osnovati interdisciplinarni tim kako bi se postigla prevencija od ishemijskog moždanog udara, ali i smanjila incidencija od velikih krvarenja.

## SAŽETAK

**Cilj:** Utvrditi učinkovitost antikoagulantne terapije u primarnoj prevenciji tromboembolijskog moždanog udara u osoba s fibrilacijom atrijske u razdoblju od dvije godine u KBC-u Rijeka.

**Ispitanici i metode:** Analizirani su nalazi bolesnika s novootkrivenom nevalvularnom fibrilacijom atrijske te nalazi bolesnika s moždanim udarom utvrđenih u vremenu od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine. Navedenom su analizom obuhvaćeni svi bolesnici hospitalizirani u KBC Rijeka.

**Rezultati:** U navedenom razdoblju utvrđeno je 793 bolesnika s fibrilacijom atrijske. Analizom arhiviranih podataka, utvrdi se da je 12,2 % bolesnika, koji su imali fibrilaciju atrijske i uzimali antikoagulantnu terapiju, preboljelo neurološki incident. 9,5 % bolesnika koji su uzimali NOAK-e kao antikoagulantnu terapiju preboljelo je moždani udar, dok je u skupini bolesnika koji su uzimali varfarinsku terapiju moždani udar preboljelo 14,2 % bolesnika.

**Zaključak:** Da bismo povezali fibrilaciju atrijske i moždanog udara, bitno je razumjeti patofiziologiju ove aritmije i prokoagulantnog stanja koje nastaje. Fibrilacija atrijske povećava rizik od tromboembolijskog moždanog udara koji je jedan od vodećih uzroka smrti i dugotrajne invalidnosti. Ključni dio u nadziranju fibrilacije atrijske te smanjenje rizika od moždanog udara jest primjena terapije oralnih antikoagulasa. Oralni antikoagulans varfarin, koji je antagonist vitamina K, djelotvoran je u prevenciji moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atrijske. Novi oralni antikoagulansi nadilaze neka ograničenja varfarina, nudeći važne prednosti koje mogu poboljšati kvalitetu života pacijenata. Uzroci i stanja kao što je fibrilacija atrijske, koja koreliraju s moždanim udarom kompleksni su te zahtijevaju daljnje istraživanje. Stoga istraživanja poput ovog predstavljaju izravan doprinos i poticaj za daljnji rad.

**Ključne riječi:** antikoagulantna terapija, atrijska fibrilacija, moždani udar

## SUMMARY

**Aim:** To determine the efficacy of anticoagulant therapy in primary prevention of thromboembolic stroke in patients with atrial fibrillation over a two year period in CHC Rijeka.

**Subject and methods:** Patients with newly discovered nonvalvular atrial fibrillation and patients with stroke established in the period from 1<sup>st</sup> January 2016 to 31<sup>st</sup> December 2017 were analyzed. This analysis covered all patients hospitalized at CHC Rijeka.

**Results:** In the mentioned period, 793 patients with atrial fibrillation were identified. By analyzing archived data, 12.2% of patients with atrial fibrillation and anticoagulant therapy were found to have had a neurological incident. 9.5% of patients taking NOAK as an anticoagulant therapy had a stroke, while 14.2% of the patients taking warfarin suffered a stroke.

**Conclusion:** To link atrial fibrillation and stroke, it is important to understand the pathophysiology of this arrhythmia and the procoagulant condition that arises. Atrial fibrillation increases the risk of thromboembolic stroke, which is one of the leading causes of death and long-term disability. The key part in monitoring atrial fibrillation and reducing the risk of stroke is the use of oral anticoagulant therapy. Oral anticoagulant warfarin, which is a vitamin K antagonist, is effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation. New oral anticoagulants overcome some limitations of warfarin, offering important benefits that can improve the patient's quality of life. Causes and conditions, such as atrial fibrillation, that correlate with stroke are complex and require further investigation. Therefore research such as this one is a contribution and a stimulus for further research.

**Key words:** anticoagulation, atrial fibrillation, stroke



## LITERATURA

1. WHO Monica project, Principal investigator 1988. The World Health Organization Monica Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 41:105–14.
2. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58:113-130.
3. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016;45(12):391-8.
4. Kannel W, Wolf P, Benjamin E, et al Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: Population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;359.
5. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc.* 2017;359.
6. Young-Hoon K, Seung-Young R. The Mechanism of and Preventive Therapy for Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke.* 2016;18(2):129–37.
7. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke.* 2016;47(3):895–900.
8. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;359:492-501.
9. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;359:15-9.
10. Lee S, Shafe AC, Cowie MR. UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999-2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database. *BMJ.* 2011;359.

11. Nice.org [Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation (CG180). [ažurirano kolovoz 2014; citirano svibanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg180>
12. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(suppl):8S–21S.
13. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1(8631):175-9.
14. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, et al. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323(22):1505-11.
15. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1406-12.
16. Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131(12):927-34.
17. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
18. Gadsboll K, Staerk L, Fosbol EL, et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J*. 2017;38(12):899-906.

19. Kardio.hr [Internet]. Hrvatsko kardiološko društvo. Vodič za praktičnu primjenu novih oralni antikoagulansa. [ažurirano listopad 2015; citirano svibanj 2019.]. Dostupno na: <http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2015/12/Vodic-za-oralne-antikoag.pdf>
20. Verheugt FW, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *Lancet*. 2015;359:303-10.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
24. Gundlund A, Xian Y, Peterson ED, Butt JH, Gadsboll K, Olesen JB et al. Prestroke and Poststroke Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2018;1(1):e180171.
25. Villines TC, Schnee J, Fraeman K, Siu K, Reynolds MW, Collins J, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015;114(6):1290–8.
26. Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;114(6):1277–89.
27. Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Behloul H, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;115(1):152–60.

28. Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):754–63.
29. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1145–53.
30. Li X, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice: A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1072–82.
31. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330–93.
32. Goriacko P, Veltri KT. Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation. *Eur J Haematol.* 2018;100(5):488–93.
33. Alings M. Individualising Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2016;5(2):102–9.
34. Senoo K, Lane D, Lip GY. Stroke and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Korean Circ J.* 2014;44(5):281.
35. Sen S, Dahlberg KW. Physician’s Fear of Anticoagulant Therapy in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med Sci.* 2014;348(6):513–21.
36. Potpara TS, Lip GYH. Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients at High Stroke and Bleeding Risk. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(2):177–94.

37. Who.int [Internet]. World Health Organization. The top 10 causes of death. [ažurirano svibanj 2018; citirano svibanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
38. Socialstyrelsen.se [Internet]. Official Statistics of Sweden. Statistic on Stroke 2017. [ažurirano prosinac 2018; citirano svibanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/21174/2018-12-40.pdf>
39. My.ClevelandClinic.org [Internet]. Practical tips for warfarin dosing and monitoring. [ažurirano travanj 2004; citirano svibanj 2019.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/ccf/media/Files/anticoagulation-clinics/practical-tips-for-warfarin-dosing-and-monitoring.pdf>
40. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, et al. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: proposal of a diet with a constant vitamin K1 content. *Thromb Haemost.* 1997;77:504–9.
41. Richards RK. Influence of fever upon the action of 3,3-methylene bis-(4-hydroxycoumarin). *Science.* 1943;97:313–6.
42. Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation. *JAMA.* 1965;194:127–9.
43. O’Reilly R. Interaction of the anticoagulant drug warfarin and its metabolites with human plasma albumin. *J Clin Invest.* 1969;48:193–202.
44. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK et al. Kidney Function Influences Warfarin Responsiveness and Hemorrhagic Complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):912–21.
45. Jahnchen E, Meinertz T, Gilfrich HJ, Kersting F, Groth U. Enhanced elimination of warfarin during treatment with cholestyramine. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;5:437–40.

46. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2000;34(12):1478-82.
47. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. The Use of Non-Vitamin K-Dependent Anticoagulants and Vitamin K Antagonists. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(17):287–94.
48. The-Hospitalist.org [Internet]. Replacing warfarin with a NOAC in patients on chronic anticoagulation therapy. [ažurirano kolovoz 2018; citirano svibanj 2019.]. Dostupno na: <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/173190/thrombosis/replacing-warfarin-noac-patients-chronic-anticoagulation>
49. Sharma M et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2015;132(3):194-204.

## ŽIVOTOPIS

Manca Nikić je rođena 27. srpnja 1993. godine u Novem mestu. Osnovnu je školu završila u Osnovnoj školi Šentjernej, a opću gimnaziju u Gimnaziji Novo mesto. 2013. godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci na kojem diplomira u redovnom roku 2019. godine. Dužnost demonstratorice na Zavodu za anatomiju obavlja pet godina. Tijekom studija bila je članica studentske udruge SOSS i ZOSS MedRi.

Kao član medicinskog tima prisustvovala je na European Universities Games 2016 te European Universities Championship 2017. Sudjelovala je na studentskoj razmjeni u Ohio 2018. godine.

Autorica je nekoliko znanstvenih radova te poster prezentacija uz niz aktivnih i pasivnih sudjelovanja na simpozijima u Hrvatskoj.