

Spolne razlike u riziku i prevenciji tromboembolijskih događaja u bolesnika s fibrilacijom atriya

Barišić, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:139820>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Klara Barišić

**Spolne razlike u riziku i prevenciji tromboembolijskih
događaja u bolesnika s fibrilacijom atrijske**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom prof.dr.sc. Diane Delić-Brkljačić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica

ASK acetilsalicilna kiselina

CVI cerebrovaskularni inzult

EKG elektrokardiogram

FA fibrilacija atrijska

INR internacionalni normalizirani omjer (*eng. International normalized ratio*)

NOAK novi antikoagulacijski lijekovi

TD tromboembolijski događaj

TIA tranzitorna ishemijska ataka

Sadržaj

Sažetak.....	
Summary.....	
1. Uvod.....	1
1.1 Fibrilacija atriya.....	1
1.2 Tromboembolijski događaji i antikoagulantna terapija.....	3
2. Hipoteza.....	6
3. Ciljevi istraživanja.....	7
3.1 Opći cilj.....	7
3.2 Specifični ciljevi.....	7
4. Materijali i metode.....	8
4.1 Ispitanici.....	8
4.2 Metode.....	8
4.3 Statistička analiza.....	10
5. Rezultati.....	11
5.1 Rezultati ukupnog uzorka.....	11
5.2 Rezultati istraživanja po spolovima.....	14
6. Rasprava.....	18
7. Zaključci.....	21
8. Zahvale.....	22
9. Literatura.....	23
10. Životopis.....	29

Sažetak

Naslov: Spolne razlike u riziku i prevenciji tromboembolijskih događaja u bolesnika s fibrilacijom atrijske

Autor: Klara Barišić

Fibrilacija atrijske (FA) najčešća je aritmija u svijetu te je povezana s povećanim rizikom za tromboembolijske događaje (TE). Adekvatna antikoagulantna terapija je nužna u prevenciji istih, no ona često izostaje stvarajući tako prepreku u terapijskom pristupu za sve kliničare. Posebno su uočljive razlike među spolovima, s obzirom da se ženski spol prepoznaje kao nezavisan faktor rizika za TE. Također, više autora navodi kako je kod žena i prevencija TE lošija u odnosu na muškarce, tj. da su u manjem broju adekvatno antikoagulirane. Cilj ovog istraživanja je pokazati postoje li razlike u riziku i prevenciji TE kod muškaraca i žena koji imaju dijagnozu FA.

U istraživanju je sudjelovalo 387 osoba, od kojih je 325 imalo indikaciju za antikoagulantnu terapiju. Bolesnici su podijeljeni na adekvatno i neadekvatno antikoagulirane. Svi podaci dobiveni su anamnestički, a svakom bolesniku je izračunati CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED broj.

Prevalencija adekvatno antikoaguliranih muškaraca i žena je gotovo jednaka i ne nalaze se statistički značajne razlike te je ona niska (žene 36,7%, muškarci 32%). Na temelju CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED broja utvrđene su statistički značajne razlike među spolovima. Žene imaju povećani rizik za TE od muškaraca što može biti povezano s ženskim spolom kao faktorom rizika te njihovom većom životnom dobi. Muškarci imaju veći rizik od krvarenja.

Ključne riječi: fibrilacija atrijske, spol, tromboembolijski događaji, antikoagulantna terapija, rizik, prevencija

Summary

Title: Gender differences in risk and prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation

Author: Klara Barišić

Atrial fibrillation is the most common arithmya worldwide and it is linked with higher risk for thromboembolic events. Adequate anticoagulation is necessary for the prevention but in most of the cases there is a lack of it which creates a problem for the clinicians. The difference between genders can be seen, with female gender being independent risk factor for thromboembolic events. Also more authors state that prevention of thromboembolic events is worse in women than in men. The goal of this study is to show if there are differences in risk and prevention of thromboembolic events in men and women who have atrial fibrillation.

This study included 387 patients of which 325 had the indication for anticoagulation. Patients were divided on those who have adequate anticoagulation and those who don't. All informations were collected from patient's history and every patient has had its CHA₂DS₂Vasc and HAS-BLED score callculated.

Prevalences of adequate anticoagulated men and women were the same and there are no statisticly relevant difference (36,7% women, 32% men). Prevalence is low. Differences between genders when it comes to CHA₂DS₂Vasc and HAS-BLED score are statisticly relevant . Women have a higher risk for thromboembolic events which can be associated with female gender being independent risk factor or with their higher age. Men generally have a higher risk for bleeding.

Key words: atrial fibrillation, gender, thromboembolic event, anticoagulation, risk, prevention

1. Uvod

Fibrilacija atriya (FA) je aritmija supraventrikularnog podrijetla koja je prepoznata kao najčešća aritmija u svijetu i povezana je s povećanim rizikom za tromboembolijske događaje (TD)(1). FA je nezavisan faktor rizika za razvoj TD koja učestalost tih zbivanja povećava za pet puta u odnosu na populaciju koja nema FA te je odgovorna za 50% moždanih udara koji se zbivaju u pacijenata starijih od 80 godina (2). Oralna antikoagulacija smanjuje rizik za TD u pacijenata s FA za dvije trećine te je zato preporučena u većine pacijenata s tom dijagnozom (3,4). Upravo zbog toga, kliničari su u svakodnevnoj praksi liječenja FA jednako fokusirani na prevenciju TD kao i na kontrolu ritma i frekvencije u pacijenata s ovom vrstom aritmije.

1.1 Fibrilacija atriya

Prema procjenama, FA se javlja u 2.7 do 6.1 milijuna Amerikanaca, a predviđa se podvostručenje broja oboljelih do 2050. (5). Prema europskim podacima (2), prevalencija FA je 3.2% u populaciji osoba starijih od 20 godina te se penje i do 20% u dobnoj skupini od 80 godina. Muškarci imaju veći rizik za razvoj FA od žena i to 1,5 puta veći nakon prilagodbe ostalih faktora rizika (6). Međutim, apsolutni broj muškaraca i žena s dijagnozom FA približno je jednak zbog višeg životnog vijeka žena (7,8). U dobnoj skupini iznad 75 godina, žene čine čak 60% pacijenata (9).

Pretpostavlja se da se FA razvija kroz dva koraka: 1.) formacijom aritmogenog područja u atriju, 2.) pojavom začetnika koje inicira FA kao aritmogeni triger. Remodeliranje atriya u aritmogeno područje najčešće se događa zbog fibroze atriya. Razna patološka stanja kao što su arterijska hipertenzija, kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda i bolesti srčanih zalistaka dovode do slične patogeneze upale, aktivacije renin-angiotenzin sustava i nakupljanja slobodnih radikala, što za posljedicu ima remodeliranje stijenke atriya (10). Uz fibrozu atriya, perzistentna tahikardija može doprinijeti nastanku FA kroz remodeliranje srčanog provodnog

sustava zbog promjena u razinama intracelularnog kalcija i veće ekspresije ionskih kalcijских kanala (11). FA inicijalno može biti trigerirana zbog raznih stanja koja ometaju normalnu električnu provodljivost kao što su hipokalemija, hipomagnezemija i hipovolemija te promjene u simpatičkoj i parasimpatičkoj aktivnosti (12–14).

S obzirom na pojavnost, FA možemo podijeliti na: 1.) paroksizmalnu - dolazi do pojave FA koja završava spontano ili primjenom terapije, 2.) perzistentna - epizoda FA traje duže od 7 dana i završava tek medikamentnom intervencijom ili kardioverzijom, 3.) permanentna - sinus-ritam se više ne postiže kod pacijenta i fokus terapije je na kontroli frekvencije (15). Paroksizmalna FA se epizodno može pojavljivati desetljećima prije nego što progredira u permanentnu. Pacijenti s perzistentnom FA progrediraju u permanentnu ukoliko ne dođe do kardioverzije (16). FA je kaotičan, iregularan ritam atrijske frekvencije od 300 do 600 udara po minuti. Atrio-ventrikularni čvor na takvu frekvenciju odgovara na mahove, što rezultira iregularnim ventrikularnim ritmom. Srčani udarni volumen može se spustiti za 10 do 20% od uobičajenog jer ventrikuli ne mogu pouzdano pratiti frekvenciju atrijske. Neki pacijenti mogu biti asimptomatski, dok su najčešći simptomi palpitacije, bol u prsima, dispneja i sinkopa. Klinički znakovi su iregularno iregularan puls te prvi srčani ton varijabilnog intenziteta (17). U usporedbi s muškarcima, žene su više simptomatske. U prijevodu, njihove epizode FA traju dulje, češće se pojavljuju i imaju brži ventrikularni odgovor tijekom epizoda (8,18–20). Žene s FA imaju lošiju kvalitetu života od muškaraca (18,21,22) te su i starije u vrijeme prezentacije prvih simptoma (8,18,23,24).

Prvi korak k dijagnozi je snimanje EKG. FA je obilježena odsutnošću P-valova, iregularnom ventrikularskom frekvencijom te QRS kompleksom iregularnog izgleda. Generalno se najbolje prikazuje u V1 odvodu s odsutnošću P-vala i u ostalim odvodima. Holter monitor je vrlo koristan u otkrivanju FA detekcijom srčanom ritma u trajanju od 24 do 48 sati (16). Potrebno je napraviti i laboratorijske pretrage te po potrebi i echo ultrazvuk u potrazi za eventualnim povećanjem lijevog atrijske, bolestima mitralnog zaliska, lošom funkcijom lijevog ventrikula i ostalim strukturnim abnormalnostima (17).

Kod terapije FA postoje tri glave dileme na koje svaki kliničar mora obratiti pažnju: kako najbolje kontrolirati ventrikularnu frekvenciju, je li procedura konverzije ritma

natrag u sinus-ritam najbolja i sigurna opcija te je li pacijent kandidat za antikoagulantnu terapiju. Kontrola frekvencije je esencijalna i kod akutnih epizoda FA i u kroničnoj terapiji. Medikamentozno postizanje i održavanje sinus-ritma pomoću antiaritmika često ne donosi odgovarajuće rezultate te je zbog toga i neželjenih nuspojava, kontrola ritma češća strategija u terapiji FA (25–27). Najčešće korišteni lijekovi su beta-blokatori (metoprolol, bisoprolol, propranolol, atenolol), nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil) te digoksin (28). Amiodaron je lijek izbora kada prethodno spomenuti ne daju rezultate, ali zbog svoje potencijalne toksičnosti, odgođenog djelovanja i interakcije s ostalim lijekovima, njegova primjena je često limitirana (29,30). Za kontrolu ritma kliničarima su još na raspolaganju dronedaron, sotalol i propafenon (15). Kardioverzija je indicirana kod pacijenata s nestabilnom FA, kod pacijenata koji je loše podnose i ako nema odgovarajućeg odgovora na medikamentoznu terapiju. Elektrokardioverzija se izvodi ako se transezofagealnom ehokardiografijom isključi postojanje tromba u lijevom atriju, isporučujući šok od 200 do 300 J sinkronizirano s QRS-kompleksom. Farmakološka kardioverzija se vrši intravenskom primjenom propafenona ili amiodarona (29,30). Elektrofiziološka radiofrekventna ablacija te krioablacija su neoperativni zahvati u kojima se pomoću katetera izoliraju i uništavaju aritmogena žarišta odgovorna za FA. Specifična žarišta FA se uglavnom nalaze oko ušća pulmonalnih vena u lijevom atriju; lokalizacija tih područja omogućuje ispravnu ablaciju (31,32).

1.2 Tromboembolijski događaji i antikoagulantna terapija

Prevenција moždanog udara i sistemske tromboembolije jedan je od glavnih ciljeva liječenja FA. Uslijed iregularnih električnih signala i neodgovarajuće kontrakcije atrija, protok krvi u lijevom atriju postaje turbulentan što uz endotelijalnu disfunkciju i ostale protrombotičke uvjete, dovodi do formiranja tromba (33). Pod

tromboembolijske događaje ubrajamo cerebrovaskularni inzult (CVI), tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), infarkt miokarda te infarkt perifernih udova ili organa.

Kao što je već rečeno, oralna antikoagulacija smanjuje rizik za TD kod pacijenata s FA za dvije trećine (3,4), no čak i s oralnom antikoagulacijom, TD se može dogoditi i kod 1% do 4% antikoaguliranih pacijenata s FA (34–36), dok otprilike 2% godišnje doživi veliko krvarenje (37). Varfarin, antagonist vitamina K, je i dalje najčešće propisivani antikoagulacijski lijek. Pri propisivanju varfarina potrebna je individualizacija doze i redovita kontrola INR (eng. *international normalized ratio*) za kojeg je važno da bude unutar terapijskih vrijednosti između 2 i 3 (38,39). Novi antikoagulacijski lijekovi (NOAK) koji su registrirani u Hrvatskoj su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban (15). Prema meta-analizi iz 2017. (40), NOAK su barem jednako učinkoviti kao varfarin u prevenciji TD, ali stvaraju manji rizik od krvarenja, što ih čini prvim lijekovima izbora kod pacijenata s nevalvularnom FA. Efikasnost prevencije TD acetilsalicilnom kiselinom (ASK) je slaba i može imati neželjene učinke u smislu učestalog krvarenja (39,41). Nedavna studija u Francuskoj pokazala je da žene starije od 75 godina imaju za 33% manje šanse primati antikoagulantnu terapiju u odnosu na njihove muške vršnjake (42). Također, studija iz 2012., pokazuje da žene s FA koje koriste varfarin rjeđe imaju odgovarajući INR u odnosu na muškarce ($40 \pm 0.7\%$ vs $37 \pm 0.5\%$, $p = 0.0001$), s time da su žene češće ispod donje granice terapijskih vrijednosti INR u odnosu na muškarce ($29 \pm 0.7\%$ vs $26 \pm 0.5\%$, $p = 0.0002$)(43). Kako je vrijednost INR jedan od prediktora TD u FA (44,45), može se zaključiti da su žene lošije antikoagulirane na varfarinu.

Najvažniji stratifikacijski model koji služi kao prediktor TD kod pacijenata s FA je CHA2DS2-VASc ljestvica. U upotrebi je zadnjih deset godina, a nastala je iz CHADS2 ljestvice koja procjenjuje tromboembolijski rizik dodjeljujući po bod za hipertenziju, dob ≥ 75 , kongestivno srčano zatajenje i diabetes mellitus te po dva boda za prijašnji CVI ili TIA, ne uključujući spol (46). Velika Švedska studija pokazala je da za svaki iznos CHADS2 ljestvice, žene imaju veći rizik za TD nego muškarci (47). CHA2DS2-VASc zato kao unaprjeđenje CHADS2 ljestvice daje jedan dodatan bod za ženski spol, jedan za pacijente u dobnoj skupini od 65 do 74 godina, dva dodatna boda osobama ≥ 75 godina te dodatan bod za vaskularnu arterijsku bolest (prijašnji infarkt miokarda, dokazana stenoza koronarnih arterija, okluzivna bolest perifernih arterija). 1 bod donosi godišnji rizik za TD od 0,6%, 2 boda 2,2%, 3 boda

3,2%, 4 boda 4,8%, 5 bodova 7,2%, 6 bodova 9,7% itd.(48). Antikoagulacija je preporučena za sve pacijente kojima CHA2DS2-VASc ljestvica iznosi 2 ili više i nemaju kontraindikaciju za terapiju (49).

Još jedna ljestvica koja je kliničarima od velike važnosti je HAS-BLED koja procjenjuje rizik od krvarenja kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji (49). Dodjeljuje se po bod za neka od stanja i komorbiditeta, a to su hipertenzija, kronična bubrežna bolest, jetrena bolest, prijašnji moždani udar, prijašnje veliko krvarenje ili predispozicija za krvarenjem, labilni INR, dob > 65, prijašnja upotreba antiagregacijskih lijekova te prekomjerno uzimanje alkohola. 1 bod predstavlja nizak rizik od krvarenja, a 2 boda umjereni rizik. Rezultat od 3 ili više pokazuje da je osoba pod povećanim rizikom od krvarenja što stvara problem kod titracije antikoagulatne terapije (50,51).

Sve više studija govori u prilog tome kako je ženski spol nezavisan faktor za TD kod pacijenata s FA. U velikoj randomiziranoj studiji (52) pokazalo se da je godišnja incidencija za tromboembolizam kod pacijenata na varfarinu 3,5% za žene dok je za muškarce 1,8%. Jedna meta-analiza je pokazala da žene s FA imaju za 1,31 puta veći rizik za tromboembolizmom i moždanim udarom u odnosu na muškarce, pogotovo ako imaju ≥ 75 godina, neovisno o tome jesu li na antikoagulantnoj terapiji (53). Tajvanska studija zaključuje da žene s CHA2DS2-VASc vrijednosti 1 (bez drugih faktora rizika osim ženskog spola) imaju 2,5 puta veći rizik za TD u usporedbi s muškarcima koji imaju CHA2DS2-VASc zbroj jednak nuli (54). CARAF studija ukazuje na 3,35 puta veći rizik od krvarenja kod žena koje su na antikoagulantnoj terapiji varfarinom nego u muškaraca koji su na terapiji varfarinom (8). SPORTIF studija nije našla statistički značajnu razliku u učestalosti velikih krvarenja među spolovima ($p=0,766$), no žene doživljavaju ukupno više krvarenja ($p<0,001$) i sklonije su krvarenju povezanim s antikoagulantnom terapijom (55).

2. Hipoteza

Hipoteza ovog istraživanja je da ne postoje razlike između žena i muškaraca s dijagnozom fibrilacije atriya u njihovoj prevenciji te riziku od tromboembolijskih događaja.

3. Ciljevi istraživanja

3.1 Opći cilj

Usporediti rizik i prevenciju tromboembolijskih događaja kod oba spola koristeći CHA2DS2-VASc i HAS-BLED ljestvice kod pacijenata s dijagnozom fibrilacije atrijske.

3.2 Specifični ciljevi

1. Utječe li dob na adekvatnu antikoagulaciju pacijenata s fibrilacijom atrijske?
2. Utječu li CHA2DS2-VASc i prijašnje korištenje acetilsalicilne kiseline na adekvatnu antikoagulaciju?
3. Postoji li korelacija između CHA2DS2-VASc i HAS-BLED ljestvice?
4. Odrediti jesu li bolje adekvatno antikoagulirane žene ili muškarci?
5. Usporediti iznose CHA2DS2-VASc i HAS-BLED ljestvica kod žena i muškaraca i na temelju toga zaključiti postoji li razlika u riziku od tromboembolijskih događaja i kod kojeg spola je učinkovitija prevencija?

4. Metode i materijali

4.1 Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 387 pacijenata koji su za vrijeme 2016. hospitalizirani u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, a da su kao jednu od dijagnoza imali FA. Podaci o pacijentima su dobiveni iz arhive Klinike. Od njih 387, 325 je imalo indikaciju za antikoagulantnu terapiju te su oni uvršteni u istraživanje. U istraživanju nisu obrađeni pacijenti s FA koji su u Klinici boravili kroz dnevnu bolnicu ili ambulantno već oni koji su minimalno jedan dan proveli hospitalizirani.

4.2 Metode

Svi podaci dobiveni su iz osobne anamneze pacijenata koja je sadržana u njihovom otpusnom pismu. Uzeti su opći demografski podaci (ime i prezime, datum rođenja, dob, adresa stanovanja, urbana sredina), datum prijema i otpusta te ostala anamnestička pitanja relevantna za ovo istraživanje kao što su:

- Novootkrivena FA
- Ženski spol
- Kongestivno zatajenje
- Arterijska hipertenzija
- Diabetes mellitus
- Anamneza TIA ili CVI
- Periferna arterijska bolest
- Koronarna arterijska bolest
- Umjetna valvula
- Renalna lezija
- Jetrena lezija
- Labilni INR

- Prekomjerno uzimanje alkohola
- CHA2DS2-VASc
- HAS-BLED
- INR
- Terapija prije hospitalizacije:
 - Acetilsalicilna kiselina
 - Klopido­grel
 - Varfarin
 - Dabigatran
 - Rivaroksaban
 - Apiksaban
- Terapija nakon hospitalizacije:
 - Acetilsalicilna kiselina
 - Klopido­grel
 - Varfarin
 - Dabigatran
 - Rivaroksaban
 - Apiksaban

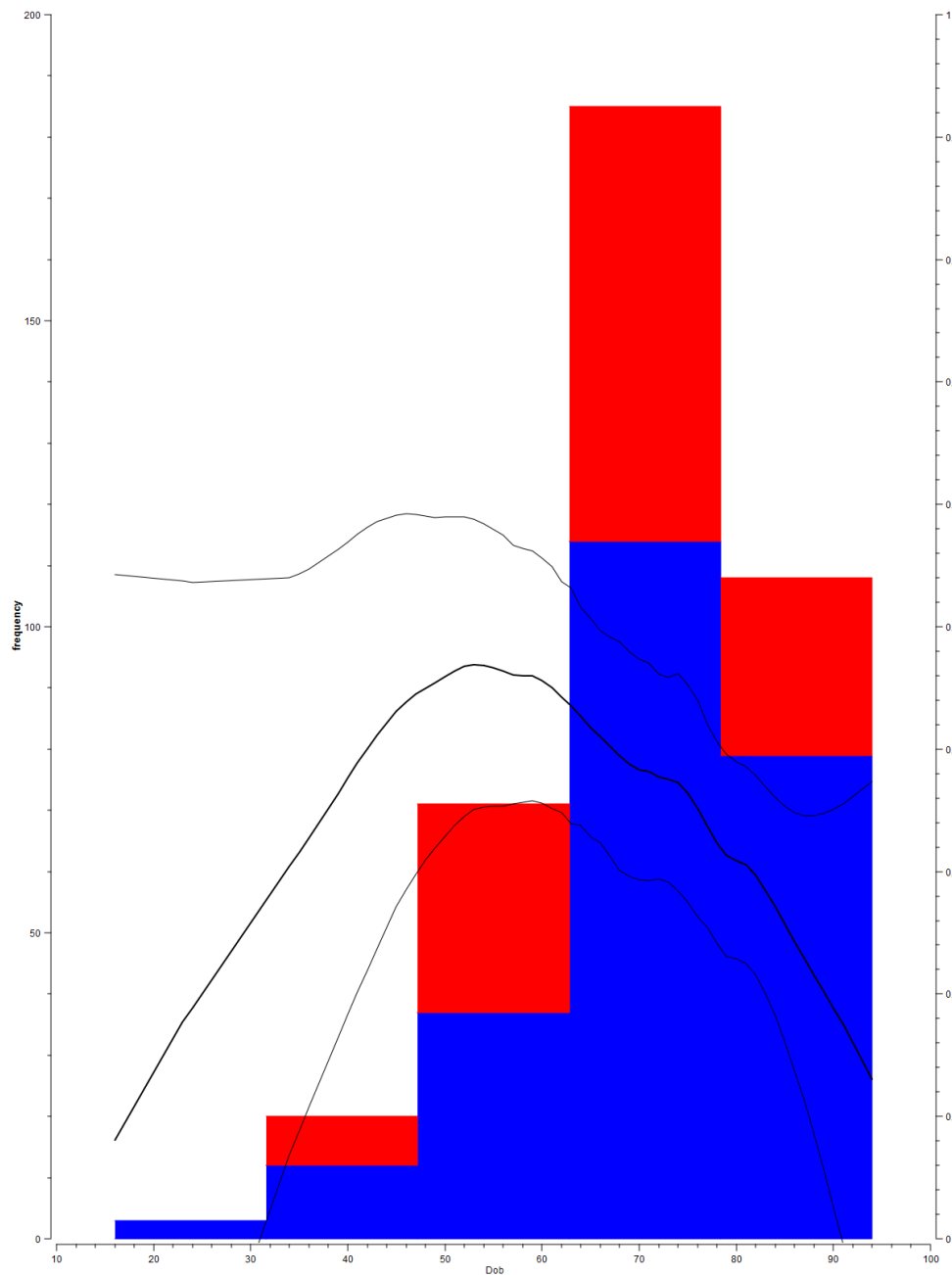
CHA2DS2-VASc i HAS-BLED ljestvice su izražene cijelim brojevima, a vrijednost INR je izražena kao ona koja je dobivena iz uzorka krvi pacijenta. Ostali podaci su označeni kao 0- nema ili 1- ima spomenuto stanje. Labilni INR je definiran kao INR varfariniziranih pacijenta koji je <1,5 ili >3. Pacijenti koji nemaju varfarin u svojoj terapiji imaju labilni INR označen kao 0. Također, ukupan uzorak antikoaguliranih pacijenata je podijeljen na adekvatno antikoagulirane i neadekvatno. Adekvatno antikoaguliranima se smatraju osobe koje uzimaju NOAK ili varfarinizirane osobe kojima INR nije labilan. Neadekvatno antikoagulirane osobe su one s labilnim INR.

4.3 Statistička analiza

Kategorijske varijable prikazane su u obliku postotaka, a kontinuirane varijable kao aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ili kao medijani s interkvartilnim rasponom. U analizi kategorijskih varijabli korištene su metode analitičke statistike, konkretno korišten je χ^2 - test. Statistička značajnost postavljena je na 0.05 (dakle vrijednost p mora biti ≤ 0.05). Za neparametrijsku analizu korišten je Mann-Whitney test.

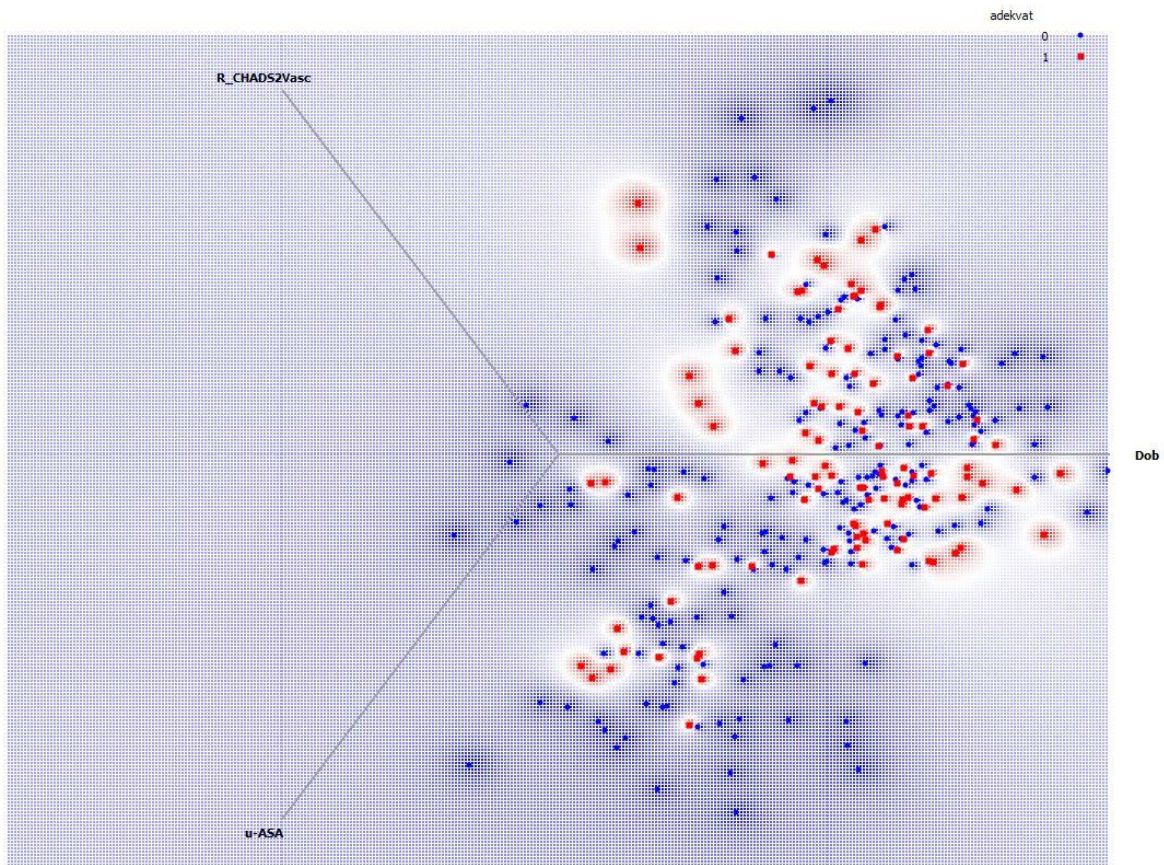
5. Rezultati

5.1 Rezultati ukupnog uzorka



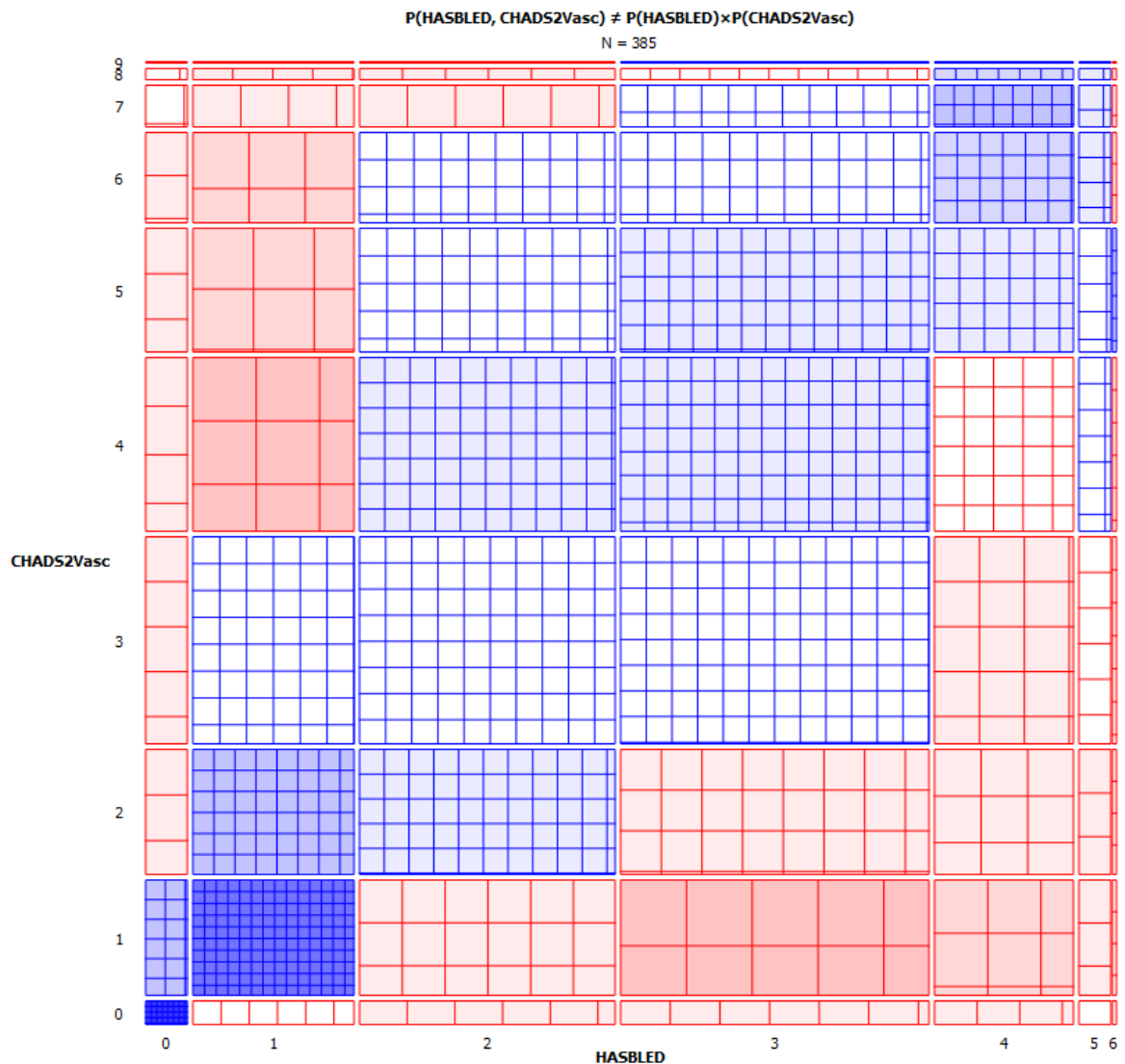
Slika 1 Prikaz adekvatno i neadekvatno antikoaguliranih pacijenata s obzirom na dob. Crvenom bojom su prikazani adekvatno, a plavom neadekvatno antikoagulirani

Slika broj 1 prikazuje graf adekvatno i neadekvatno antikoaguliranih pacijenata s obzirom na dob. Na osi x nalazi se dob pacijenata, a na osi y broj pacijenata. Debela crna crta predstavlja udio adekvatno antikoaguliranih, dok gornja i donja tanka crna crta predstavljaju 95%-tni interval pouzdanosti. Crvenom bojom označeni su adekvatno antikoagulirani pacijenti, a plavom neadekvatno, bez obzira na spol. Najveći broj adekvatno antikoaguliranih pacijenata je u dobi između 48 i 62 godine što se podudara s vrhom parabole koju predstavlja debela crna crta (udio adekvatno antikoaguliranih). Porastom dobi prevladavaju neadekvatno antikoagulirani pacijenti. Interval pouzdanost najuži je u dobnoj skupini između 62 i 80 godina, a u krajnjim dobnim skupinama se širi zbog premalog uzorka pacijenata.



Slika 2 Prikaz korelacije između CHA2DS2Vasc broja, prijašnjeg korištenja acetilsalicilne kiseline i dobi kod adekvatno i neadekvatno antikoaguliranih pacijenata

Sliku broj 2 zamislamo kao trodimenzionalni graf koji govori o korelaciji između tri faktora (dobi, CHA2DS2Vasc broja i prijašnjeg korištenja ASK) kod adekvatno i neadekvatno antikoaguliranih. Crvene točke prikazuju adekvatno antikoagulirane pacijente, a plave neadekvatno. Iz grafa se može očitati da se većina adekvatno antikoaguliranih pacijenata ne nalazi na strani grafa na kojoj su osobe koje su koristile ASK. Najveća koncentracija adekvatno antikoaguliranih se nalazi u dijelu grafa gdje CHA2DS2Vasc broj nije visok, ne pripadaju staroj populaciji i ne koriste ASK. S porastom dobi raste i broj neadekvatno antikoaguliranih pacijenata.



Slika 3 Prikaz korelacije između CHA2DS2Vasc ljestvice i HAS-BLED ljestvice

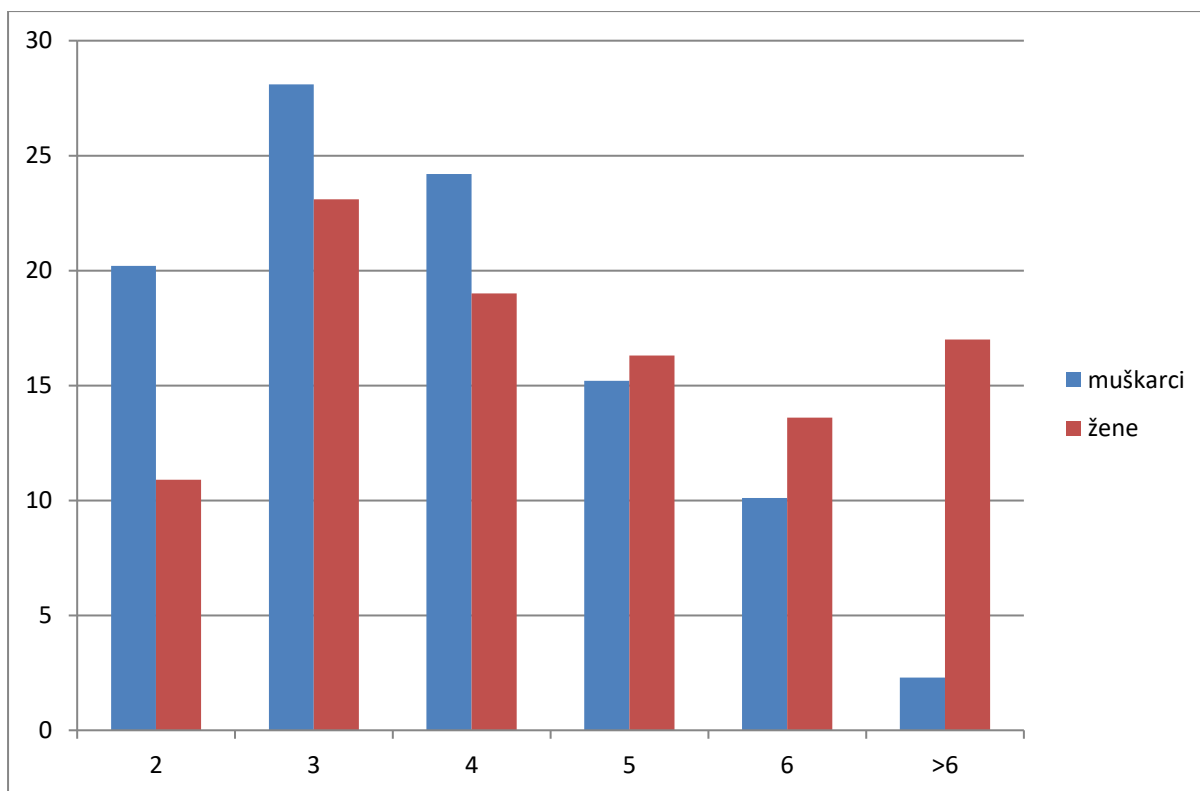
Korelacija između CHA2DS2Vasc i HAS-BLED ljestvice prikazana je grafom na slici 3. koji pokazuje raste li CHA2DS2Vasc broj jednako kao i HAS-BLED broj. Plave rešetke predstavljaju broj pozitivnih ljudi (onih koji imaju točno taj iznos CHA2DS2Vasc i HAS-BLED broja) koji je veći od očekivanog. Što je rešetka modrija i gušća, veći je broj ljudi koji imaju točno taj iznos CHA2DS2Vasc i HAS-BLED broja. Ovaj graf prikazuje kako su plave rešetke poredano dijagonalno, što znači da iznos CHA2DS2Vasc i HAS-BLED broja raste proporcionalno jedan s drugim. Crvene rešetke predstavljaju broj pozitivnih osoba manji od očekivanog. Ovaj graf sadrži podatke za pacijente koji su na antikoagulantnoj terapiji i za one koji nisu.

5.2. Rezultati istraživanja po spolu

Svi relevantni podaci istraživanja po spolu su prikazani u tablici broj 1. Uspoređuju se rezultati dobiveni od strane antikoaguliranih muškaraca i žena. Statistički značajne razlike ($p \leq 0,05$) nađene su u sljedećim kategorijama: koronarna arterijska bolest (47,2% muškaraca u odnosu na 33,3% žena, $p=0,011$), prekomjerno uzimanje alkohola (11,8% muškaraca u odnosu na 0% žena, $p < 0,001$), CHA2DS2Vasc broj (rezultati prema spolu za svaki bod prikazani u tablici, $p < 0,001$), HAS-BLED broj (rezultati prema spolu za svaki bod prikazani u tablici, $p=0,03$). U ostalim kategorijama nema statistički značajnih razlika.

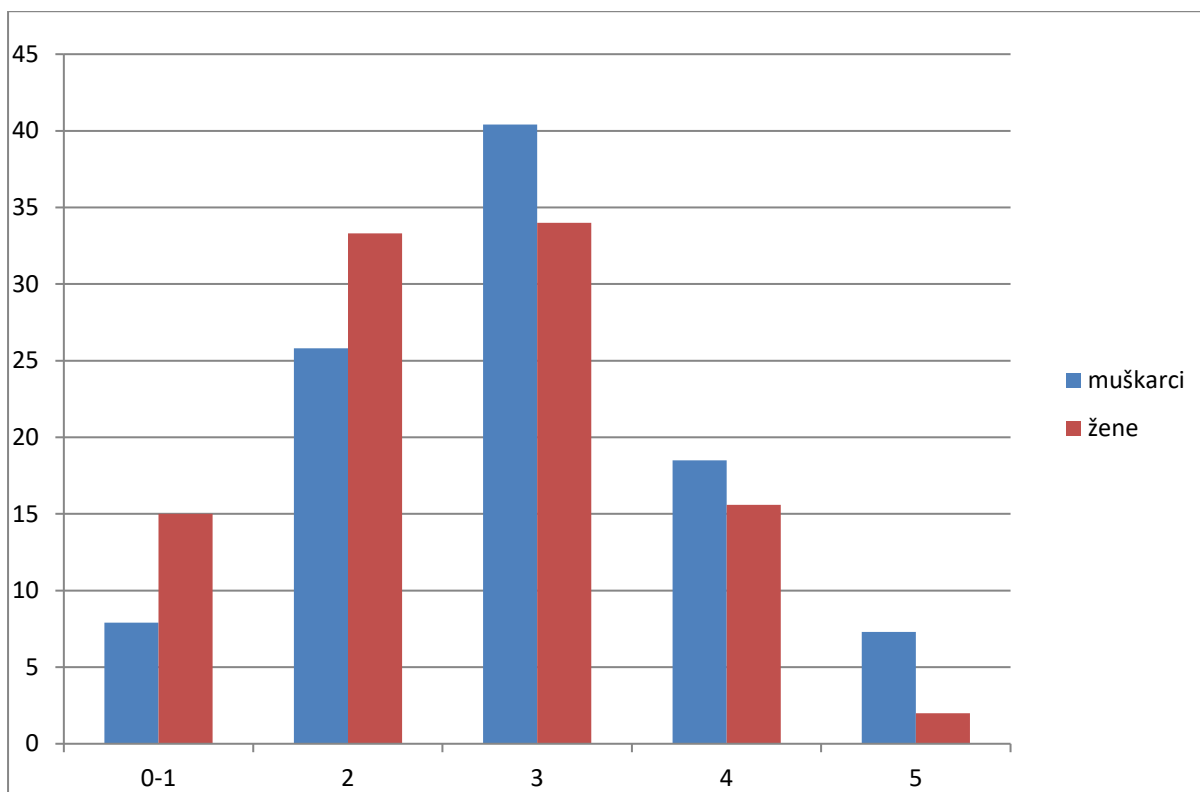
Tablica 1 Rezultati istraživanja karakteristika prema spolu

	muškarci	raspon	%	žene	raspon	%	p	test
n	178			147				
Adekvatno antikoagulirani	57		32	54		36,7	0,373	χ ² – test
Urbana sredina	132		74,2	108		73,5	0,888	χ ² – test
Dob	73	67-79		74	67-82		0,09	Mann-Whitney test
Novootkrivena AF	28		15,7	18		12,2	0,37	χ ² – test
Kongestivno zatajenje	63		35,4	51		34,7	0,896	χ ² – test
HA	171		96,1	142		96,6	0,8	χ ² – test
DM	57		32	47		32	1	χ ² – test
Anamneza TIA ili CVI	39		21,9	28		19	0,526	χ ² – test
Periferna arterijska bolest	13		7,3	12		8,2	0,772	χ ² – test
Koronarna arterijska bolest	84		47,2	49		33,3	0,011	χ ² – test
Umjetna valvula	8		4,5	11		7,5	0,253	χ ² – test
Renalna lezija	41		23	23		15,6	0,1	χ ² – test
Jetrena lezija	6		3,4	2		1,4	0,421	Yatesov χ ² – test
Labilni INR	49		27,5	32		21,8	0,232	χ ² – test
Alkohol	21		11,8	0		0	<0.001	χ ² – test
CHADS ₂ Vasc							<0.001	χ ² – test
2	36		20,2	16		10,9		
3	50		28,1	34		23,1		
4	43		24,2	28		19		
5	27		15,2	24		16,3		
6	18		10,1	20		13,6		
>6	4		2,3	25		17		
HASBLED							0,03	χ ² – test
0-1	14		7,9	22		15		
2	46		25,8	49		33,3		
3	72		40,4	50		34		
4	33		18,5	23		15,6		
5	13		7,3	3		2		
INR	1,89	1.49-2.27		2,12	1.6-2.53		0,09	Mann-Whitney test



Slika 4 Usporedba CHA2DS2Vasc ljestvice između muškaraca i žena

Slika broj 4 prikazuje grafičku usporedbu CHA2DS2Vasc ljestvice između muškaraca i žena u ovom istraživanju. Na osi x smješteni su iznosi CHA2DS2Vasc ljestvice, a na osi y postotak osoba. Ženske osobe se nalaze u crvenim stupcima, a muškarci u plavim. Zanimljiva je raspodjela kod muškaraca prema kojoj najveći dio ispitanika ima CHA2DS2Vasc iznos 2,3 ili 4, dok je kod žena nešto ravnomjernija distribucija te one postotkom prevladavaju, u odnosu na muškarce, kod većih iznosa CHA2DS2Vasc (5,6 i >6). Najveći postotak ispitanika ima CHA2DS2Vasc iznos 3 (muškarci 28,1%, žene 23,1%).



Slika 5 Usporedba HAS-BLED ljestvice kod muškaraca i žena

Graf na slici broj 5 jednako se interpretira kao i onaj na slici 4 (x os iznos HAS-BLED ljestvica, os y postotak osoba). Kod HAS-BLED ljestvice vidi se prevaga u korist muškaraca kod viših iznosa ljestvice za razliku od CHADS2Vac iznosa. Žene u većem broju imaju niži HAS-BLED iznos. No, i muškarci i žene u najvećem postotku imaju HAS-BLED iznos 3 (povećani rizik od krvarenja), čak 40,4% muškaraca i 34% žena.

6. Rasprava

Fibrilacija atriya kao najčešća aritmija zauzima fokus u radu brojnih kardiologa-aritmologa. S obzirom na značajno povećanje rizika za TD koji idu uz ovu dijagnozu (1), adekvatna antikoagulacija je nužna kod većine pacijenata, no to često predstavlja veliki izazov kliničarima, što se pokazalo i u ovom istraživanju. S obzirom da slična istraživanja na razini Republike Hrvatske ne postoje, rezultati će biti uspoređivani sa stranim studijama.

U ovome istraživanju, adekvatna antikoagulacija je postignuta kod 32% muškaraca naspram 36,7% žena. No, kako ne postoji statistički značajna razlika među spolovima ($p=0,373$) ne možemo sa sigurnošću reći da žene imaju adekvatniju antikoagulaciju (INR u terapijskom rasponu ili korištenje NOAK). To otvara brojna daljnja pitanja s obzirom da ovakvi rezultati, iako bez statistički značajne razlike, ne odgovaraju nekim prijašnjima prema kojima su žene u manjem postotku adekvatno antikoagulirane u odnosu na muškarce kod korištenja varfarina (8,43). Također, jedno istraživanje je pokazalo da su žene sklonije i neadekvatnom doziranju NOAK (56) što posljedično dovodi do slabijeg adekvatnog terapijskog odgovora. Potrebna su daljnja istraživanja na ovu temu s većim uzorkom ispitanika.

Statistički značajna razlika među spolovima ($p<0,001$) pokazala se u iznosima CHA₂DS₂Vasc ljestvice. Prema slici broj 4, žene općenito imaju veće iznose od muškaraca. Najveća razlika je vidljiva kod visokih iznosa CHA₂DS₂Vasc, >6 (godišnji rizik za TD $\geq 9,7\%$), kojeg ima 17% ispitanih ženskih osoba, a tek 2,3% muškaraca. Najviše muškaraca i žena je imalo CHA₂DS₂VAsc iznos 3, što govori da je najveći broj ispitanika ima godišnji rizik od TD 3,2%. S obzirom da je u ovoj ljestvici ženski spol prepoznat kao faktor koji povećava rizik za TD, možemo zaključiti kako u ovom uzorku, žene koje imaju CHA₂DS₂Vasc iznos 3 imaju manje komorbiditeta koji su relevantni za ovu ljestvicu ili su generalno mlađe životne dobi u usporedbi s muškarcima koji imaju isti CHA₂DS₂Vasc iznos. Ako se pogledaju sastavnice CHA₂DS₂Vasc ljestvice prema kojima se dodjeljuju bodovi (kongestivno zatajenje, arterijska hipertenzija, CVI/TIA/tromboembolizam, okluzivna bolest arterija, diabetes mellitus, dob, spol), može se vidjeti kako ne postoji statistički značajna

razlika među spolovima kod nijedne od kategorija, osim kod koronarne arterijske bolesti ($p=0,011$). No, s obzirom da žene imaju veći iznos CHA₂DS₂Vasc, a više muškaraca ima koronarnu arterijsku bolest (47,2% muškaraca naspram 33,3% žena) ne može se smatrati da je to stanje koje utječe na razliku među spolovima. To navodi na zaključak da je razlog većeg CHA₂DS₂Vasc broja kod žena upravo ženski spol, što podupiru i prijašnja istraživanja koja prepoznaju ženski spol kao faktor koji povećava vjerojatnost TD (54,57). Statistički značajna razlika umalo je dokazana kod dobi ispitanika ($p=0,09$). Postavlja se pitanje je li CHA₂DS₂Vasc broj viši kod žena u ovom uzorku zbog njihove više dobi, što potvrđuju i istraživanja koja pokazuju da veći broj žena u odnosu na muškarce u dobnoj skupini ≥ 75 godina ima FA te da i u toj dobnoj skupini imaju povećani rizik za TD (9,53).

Promatrajući razlike između HAS-BLED iznosa između muškaraca i žena, vidimo da su one statistički značajne ($p=0,03$). Na slici broj 5 jasno se vidi kako žene u većem postotku imaju HAS-BLED iznos 0-1 i 2 (što predstavlja nizak i umjereni rizik od krvarenja), dok muškarci u većem postotku od žena imaju HAS-BLED broj 3 ili više (visok rizik od krvarenja), stoga se može zaključiti da muškarci imaju povišen rizik od krvarenja u odnosu na žene u ovoj populaciji, što je suprotno nekim prijašnjim istraživanjima koja govore u prilog većem riziku od krvarenja na antiagulantnoj terapiji kod žena (8,55). Kao jedan od razloga većih HAS-BLED iznosa kod muškaraca moguće je izdvojiti prekomjernu upotrebu alkohola kod koje se vidi statistički značajna razlika između dva spola ($<0,001$), s obzirom da je to jedan od kriterija HAS-BLED ljestvice. Razlika se vidi i kod koronarne arterijske bolesti koju u većoj mjeri imaju muškarci. Osobe koje su prošle perkutanu intervenciju na krvnim žilama i imaju ugrađeni stent, u svojoj terapiji imaju i antiagregacijske lijekove (16) čije korištenje povisuje HAS-BLED broj i povećava rizik za krvarenjem te smanjuje učinkovitost antiagulantne terapija. Stoga veća prevalencija koronarne arterijske bolesti i prekomjerenog uživanja alkohola može biti razlog većih iznosa HAS-BLED kod muškaraca. Najveći postotak muškaraca i žena ima HAS-BLED iznos tri što predstavlja povećani rizik od krvarenja te utječe na uspješnost antiagulantne terapije, što može objasniti nisku razinu adekvatno antiaguliranih muškaraca i žena.

Korelacija između HAS-BLED i CHA₂DS₂Vasc ljestvica je vidljiva i iz grafa na slici broj tri. Rast jedne ljestvice linearno prati rast i druge. Takva povezanost može

se objasniti time što obje ljestvice dijele značajne kriterije kao što su hipertenzija, povijest CVI/TIA, dob >65 (3). Iz toga se zaključuje da što osoba ima veći rizik za TD, ima i veći rizik od krvarenja te tako bitno otežava kliničarima adekvatnu titraciju antikoagulantne terapije. Rohla i suradnici u studiji iz 2018. (58) zaključuju kako inicijacija i povlačenje antikoagulantne terapije ne bi trebalo biti bazirano na riziku od krvarenja, već da je veća klinička korisnost adekvatno antikoagulirati pacijente koji su u povećanom riziku od TD.

Promatrajući graf na slici broj 1, vidimo kakva je raspodjela adekvatno i neadekvatno antikoaguliranih osoba s obzirom na dob. Adekvatna antikoagulacija postepeno pada s porastom dobi pacijenata. Starija životna dob ≥ 65 godina, povećava rizik i za TD (CHA₂DS₂Vasc) i krvarenjem (HAS-BLED), stoga je posebno zahtjevno odrediti adekvatnu antikoagulatnu terapiju za starije pacijente. Takvo saznanje otvara daljnja pitanja kao što su kakva je raspodjela adekvatno i neadekvatno antikoaguliranih osoba s obzirom na dob i spol jer prijašnje studije (42,43) sugeriraju kako su žene lošije antikoagulirane od muškaraca s porastom dobi. Također, potrebno je ovakvo istraživanje ponoviti na većem uzorku osoba zbog nedovoljne zastupljenosti u krajnjim dobnim skupinama i širokog intervala pouzdanosti.

Osim s visokom životnom dobi, neadekvatna antikoagulacija se pokazala povezanom i s upotrebom acetilsalicilne kiseline. Graf na slici broj 2 pokazuje kako broj neadekvatno antikoaguliranih osoba raste s dobi te kako je većina pacijenata koji koriste u svojoj terapiji ASK neadekvatno antikoagulirana. Takvi rezultati u skladu su i s istraživanjem iz 2013. (59) koje navodi kako kod pacijenata koji su na kombiniranoj antikoagulantnoj i antiagregacijskoj terapiji raste rizik od krvarenja te time i pada uspješnost terapije. Također, navode da je velikom broju pacijenata prepisana antiagregacijska terapija iako nemaju odgovarajuću indikaciju za nju što otvara mogućnost revizije terapije naših ispitanika i mogućnost za neka daljnja istraživanja o opravdanosti antiagregacijske terapije kod pacijenata s FA. Na ovome grafu dokazala se korelacije između povezanosti visoke životne dobi, CHA₂DS₂Vasc broja i neadekvatne antikoagulacije, što je za očekivati jer je dob jedan od kriterija u CHA₂DS₂Vasc ljestvici te s porastom dobi, raste i CHA₂DS₂Vasc (rizik od krvarenja), ali i posljedično neuspješnost antikoagulacije.

8. Zaključci

1. U populaciji pacijenata s fibrilacijom atriya i žene i muškarci su u velikom postotku neadekvatno antikoagulirani bez statistički značajnih razlika među spolovima.
2. Žene imaju veći CHA2DS2Vasc broj od muškaraca čime imaju i veći rizik od tromboembolijskih događaja što može biti posljedica njihove generalno više dobi, ali i ženskog spola kao nezavisnog faktora rizika.
3. Najviše muškaraca i žena imaju HAS-BLED broj 3 što predstavlja povećani rizik od krvarenja i utječe na neadekvatnost antikoagulacijske terapije. Muškarci općenito imaju veći HAS-BLED broj od žena.
4. CHA2DS2Vasc i HAS-BLED ljestvica su međusobno povezane i pokazuju zajednički rast što otežava postavljanje adekvatne antikoagulantne terapije.
5. Broj neadekvatno antikoaguliranih osoba raste s životnom dobi.
6. Korištenje antiagregacijske terapije uz antikoagulantnu smanjuje njenu učinkovitost i povećava broj neadekvatno antikoaguliranih pacijenata.

9. Zahvale

Veliko hvala mojoj mentorici, prof.dr.sc. Diani Delić-Brkljačić na ukazanom povjerenju, strpljenju, vođenju i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem dr.sc. Karlu Golubiću na velikoj pomoći kod prikupljanja i statističke analize svih podataka.

Hvala mojoj obitelji, posebno majci Maji, ocu Ivanu i sestrama Ivi i Kaji koji su me uvijek poticali na više i bili moja najveća podrška tijekom cijelog mog školovanja.

Hvala i svim mojim prijateljima koji su bili veliki motivatori i koji su ove studentske dane učinili najljepšim životnim razdobljem.

10. Literatura

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. kolovoz 1991.;22(8):983–8.
2. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. studeni 2013.;44(11):3103–8.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i ostali. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 07. listopad 2016.;37(38):2893–962.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19. lipanj 2007.;146(12):857–67.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, i ostali. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 01. veljača 2011.;123(4):e18–209.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 16. ožujak 1994.;271(11):840–4.
7. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 13. ožujak 1995.;155(5):469–73.
8. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, i ostali. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*. 15. svibanj 2001.;103(19):2365–70.
9. Bailey AL, Scantlebury DC, Smyth SS. Thrombosis and antithrombotic therapy in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. ožujak 2009.;29(3):284–8.
10. Aldhoon B, Melenovský V, Peichl P, Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2010.;59(1):1–12.
11. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res*. listopad 1997.;81(4):512–25.
12. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. siječanj 2011.;91(1):265–325.

13. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JCM, i ostali. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol.* 15. listopada 2013.;168(6):5411–5.
14. Lu Y-Y, Cheng C-C, Chen Y-C, Lin Y-K, Chen S-A, Chen Y-J. Electrolyte disturbances differentially regulate sinoatrial node and pulmonary vein electrical activity: A contribution to hypokalemia- or hyponatremia-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* ožujak 2016.;13(3):781–8.
15. Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrijska – najčešća postojana aritmija. *Medicus* [Internet]. 03. studeni 2016. [citirano 04. srpanj 2021.];25(2 Kardiologija danas):167–76. Dostupno na:
https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=250812
16. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil medicine.* 26. Sv. Volume 1. Philadelphia (PA): Elsevier; 2012.
17. Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E. *Oxford Handbook of Clinical Medicine* [Internet]. *Oxford Handbook of Clinical Medicine.* Oxford University Press; [citirano 04. srpanj 2021.]. Dostupno na:
<https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199609628.001.0001/med-9780199609628>
18. Volgman AS, Manankil MF, Mookherjee D, Trohman RG. Women with atrial fibrillation: Greater risk, less attention. *Gend Med.* rujanj 2009.;6(3):419–32.
19. Hagens VE, Crijns HJGM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchar AV, i ostali. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J.* lipanj 2005.;149(6):1106–11.
20. Madias C, Trohman RG. The link between atrial fibrillation and stroke in women. *Womens Health (Lond).* svibanj 2011.;7(3):375–82.
21. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 01. listopada 2002.;113(5):359–64.
22. Paquette M, Roy D, Talajic M, Newman D, Couturier A, Yang C, i ostali. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 01. listopada 2000.;86(7):764–8.
23. Lip GYH, Eikelboom J, Yusuf S, Shestakovska O, Hart RG, Connolly S, i ostali. Modification of outcomes with aspirin or apixaban in relation to female and male sex in patients with atrial fibrillation: a secondary analysis of the AVERROES study. *Stroke.* srpanj 2014.;45(7):2127–30.
24. Lip GYH, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan G-A, Santini M, i ostali. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace.* siječanj 2015.;17(1):24–31.

25. Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, i ostali. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 21. siječanj 2004.;43(2):241–7.
26. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, i ostali. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 05. prosinac 2002.;347(23):1834–40.
27. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, i ostali. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 07. travanj 2004.;43(7):1201–8.
28. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, i ostali. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15. travanj 2010.;362(15):1363–73.
29. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, i ostali. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 09. srpanj 2019.;140(2):e125–51.
30. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, i ostali. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. studeni 2012.;33(21):2719–47.
31. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, i ostali. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. veljača 2010.;3(1):32–8.
32. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, i ostali. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace*. kolovoz 2012.;14(8):1094–103.
33. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. siječanj 2020.;106(1):10–7.
34. Freedman B, Martinez C, Katholing A, Rietbrock S. Residual Risk of Stroke and Death in Anticoagulant-Treated Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol*. 01. lipanj 2016.;1(3):366–8.
35. Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, i ostali. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a „real world“ nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. listopad 2011.;106(4):739–49.

36. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol.* 01. veljača 2014.;113(3):485–90.
37. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, i ostali. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 07. travanj 2016.;37(14):1145–53.
38. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 20. srpanj 2005.;(3):CD001927.
39. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, i ostali. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet.* 10. lipanj 2006.;367(9526):1903–12.
40. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, i ostali. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 28. studeni 2017.;359:j5058.
41. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, i ostali. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 11. kolovoz 2007.;370(9586):493–503.
42. Sabouret P, Depret-Bixio L, Cotte F-E, Marie P, Bedira N, Blin P. Sex differences in stroke prevention in atrial fibrillation in French primary care. Results of the AFIGP (Atrial Fibrillation In General Practice) database. *Clin Res Cardiol.* studeni 2014.;103(11):887–93.
43. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GYH, Olshansky B. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol.* 15. prosinac 2012.;110(12):1799–802.
44. Proietti M, Senoo K, Lane DA, Lip GYH. Major Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Impact of Time in Therapeutic Range on Contemporary Bleeding Risk Scores. *Sci Rep.* 12. travanj 2016.;6:24376.
45. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Ärnlöv J, Qureshi AR, Bárány P, i ostali. Time in Therapeutic Range and Outcomes After Warfarin Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 01. ožujak 2017.;6(3):e004925.

46. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 13. lipanj 2001.;285(22):2864–70.
47. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GYH. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*. 30. svibanj 2012.;344:e3522.
48. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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*. veljača 2010.;137(2):263–72.
49. Hwang J, Chung J-W, Lee MJ, Kim G-M, Chung C-S, Lee KH, i ostali. Implications of CHA2DS2-VASc Score in Stroke Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis of 938 Korean Patients. *Eur Neurol*. 2017.;77(5–6):307–15.
50. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, i ostali. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. ožujak 2006.;151(3):713–9.
51. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 28. kolovoz 2012.;60(9):861–7.
52. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, i ostali. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 20. rujanj 2005.;112(12):1687–91.
53. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*. prosinac 2014.;107(12):955–67.
54. Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, i ostali. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1? *Stroke*. listopad 2012.;43(10):2551–5.
55. Gombert-Maitland M, Wenger NK, Feyzi J, Lengyel M, Volgman AS, Petersen P, i ostali. Anticoagulation in women with non-valvular atrial fibrillation in the stroke prevention using an oral thrombin inhibitor (SPORTIF) trials. *Eur Heart J*. kolovoz 2006.;27(16):1947–53.
56. Lee JM, Kim TH, Cha MJ, Park J, Park JK, Kang KW, i ostali. Gender-related Differences in Management of Nonvalvular Atrial Fibrillation in an Asian Population. *Korean Circ J*. lipanj 2018.;48(6):519–28.
57. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Truelsen T, Jensen GB, Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and

cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 01. listopad 2004.;94(7):889–94.

58. Rohla M, Weiss TW, Pecen L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, i ostali. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open.* 30. ožujak 2019.;9(3):e022478.

59. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, i ostali. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation.* 13. kolovoz 2013.;128(7):721–8.

11. Životopis

Moje ime je Klara Barišić i rođena sam 9.2.1997. u Zagrebu. Odrasla sam u Samoboru gdje sam završila osnovnu i glazbenu školu. 2015. maturirala sam u XV.gimnaziji (MIOC) u Zagrebu i te godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija više puta sam držala predavanja u ime Sekcije za neuroznanost te sudjelovala kao vodič na „Tjednu mozga“. Za vrijeme pandemije SARS-CoV-2 virusa tijekom 2020. i 2021. volontirala sam na trijaži u KB Sveti duh te u pozivnom centru HZJZ-a. Bila sam demonstrator na Zavodu za neuroznanost HIIM-a (2017.-2018.). Jedna sam od osnivača Studentske sekcije za hipertenziju. Aktivna sam članica Veslačke sekcije Medicinskog fakulteta u kojoj sam voditeljica ženske posade od 2018. i s kojom sam više puta osvajala naslov Sveučilišnih prvakinja. 2021. održala sam predavanje na „Eastern mediterranean international medical students congress“ na temu „Prevalencije, terapije i kontrole brahijalne i centralne hipertenzije u Hrvatskoj“. Tečno govorim engleski jezik i služim se francuskim jezikom.