

# Povezanost mitralne regurgitacije s trombom u lijevom atriju bolesnika s fibrilacijom atrijske

---

Ivanac Vranešić, Irena

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:886668>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Irena Ivanac Vranešić**

**Povezanost mitralne regurgitacije s  
trombom u lijevom atriju bolesnika s  
fibrilacijom atrijska**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Irena Ivanac Vranešić**

**Povezanost mitralne regurgitacije s  
trombom u lijevom atriju bolesnika s  
fibrilacijom atriya**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2023.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Martina Lovrić Benčić, internist, kardiolog

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Martini Lovrić Benčić, na poticanju, potpori i savjetima tijekom cijelog procesa izrade ove doktorske disertacije kao i svim drugim kolegama koji su mi pomogli na tom putu.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji na ljubavi i strpljenju, a posebno mojim roditeljima, koji su mi oduvijek u svemu bili najveća podrška.

# Sadržaj

<b>1 UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1 Fibrilacija atriya.....	1
1.1.1 Definicija i klasifikacija.....	1
1.1.2 Epidemiologija i klinički značaj.....	3
1.1.3 Atrijska tromboza i tromboembolija u fibrilaciji atriya.....	5
1.1.3.1 Patogeneza.....	5
1.1.3.2 Ehokardiografski prikaz tromboze u lijevom atriju – tromb i spontani eho-kontrast	7
1.1.3.3 Povezanost tromba i spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju s tromboembolijom u bolesnika s fibrilacijom atriya.....	8
1.1.3.4 Čimbenici rizika za tromb i spontani eho-kontrast u lijevom atriju te tromboemboliju u „nevalvularnoj“ fibrilaciji atriya.....	9
1.1.3.5 Antikoagulantna terapija u fibrilaciji atriya i rizik od tromboze u lijevom atriju i tromboembolije.....	11
1.1.3.6 Antiagregacijska terapija i rizik od tromboze u lijevom atriju i tromboembolije....	12
1.1.3.7 Rizik od krvarenja.....	13
1.2 Mitralna regurgitacija.....	13
1.2.1 Mitralna regurgitacija i atrijska tromboza/tromboembolija.....	15
1.2.1.1 Patofiziologija.....	16
1.2.1.2 Povezanost mitralne regurgitacije s trombom i spontanim eho-kontrastom u lijevom atriju.....	17
1.2.1.3 Utjecaj mitralne regurgitacije na tromboemboliju.....	19
1.3 Svrha rada.....	20
<b>2 HIPOTEZA</b> .....	<b>21</b>
<b>3 CILJEVI ISPITIVANJA</b> .....	<b>22</b>
3.1. Opći cilj.....	22
3.2. Specifični ciljevi.....	22
<b>4 ISPITANICI I METODE</b> .....	<b>23</b>
4.1 Ispitanici.....	23
4.2 Metode.....	24
4.2.1 Demografski i klinički podaci.....	24
4.2.2 Laboratorijski podaci.....	24
4.2.3 Ehokardiografski podaci.....	25
4.3 Statistička analiza.....	29

<b>5</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>30</b>
5.1	Kliničke i demografske karakteristike ukupne ispitivane populacije	30
5.2	Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na prisutnost mitralne regurgitacije	34
5.3	Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na težinu mitralne regurgitacije	39
5.4	Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na prisutnost tromba u lijevom atriju	46
5.5	Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na prisutnost ukupnog spontanog eho-kontrasta	51
5.6	Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na stupanj gustoće spontanog eho-kontrasta	56
5.7	Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na postojanje tromba i/ili gustog spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju	62
5.8	Regresijski modeli predikcije tromba, ukupnog spontanog eho-kontrasta te tromba i/ili gustog spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju	67
5.9	Povezanost etiologije mitralne regurgitacije i atrijske tromboze unutar pojedinih stupnjeva težine mitralne regurgitacije	71
5.10	Povezanost mitralne regurgitacije i atrijske tromboze unutar pojedinih skupina bodovnog sustava CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	75
5.11	Povezanost težine mitralne regurgitacije i atrijske tromboze unutar pojedinih skupina bodovnog sustava CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	79
<b>6</b>	<b>RASPRAVA</b>	<b>83</b>
6.1	Demografske i kliničke karakteristike ukupne ispitivane populacije	84
6.2	Razlike između ispitivanih skupina bolesnika ovisno o prisutnosti i težini mitralne regurgitacije	87
6.3	Razlike u prevalenciji atrijske tromboze među skupinama ovisno o mitralnoj regurgitaciji – težina mitralne regurgitacije kao prediktor atrijske tromboze	90
6.4	Ostali prediktori tromba, ukupnog spontanog eho-kontrasta i tromba i/ili gustog eho-kontrasta u lijevom atriju	100
6.5	Znanstveni doprinos i ograničenja studije	105
<b>7</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	<b>108</b>
<b>8</b>	<b>SAŽETAK</b>	<b>110</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>112</b>

<b>10</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>113</b>
<b>11</b>	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>128</b>

## Popis kratica

APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AR	aortna regurgitacija
AS	aortna stenoza
ASE	<i>Američko ehokardiografsko društvo (engl. American Society of Echocardiography)</i>
BIS	bolnički informacijski sustav
CAD	koronarna bolest ( <i>engl. coronary artery disease</i> )
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	bodovni sustav za procjenu tromboembolijskog rizika ( <i>engl. Congestive heart failure, Hypertension, Age <math>\geq</math>75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (female)</i> )
CI	interval pouzdanosti, ( <i>engl. confidence interval</i> )
CVI	cerebrovaskularni inzult
CW	kontinuirani dopler
DM	šećerna bolest ( <i>engl. diabetes mellitus</i> )
EACVI	Europsko udruženje za kardiovaskularno oslikavanje ( <i>engl. European Association of Cardiovascular Imaging</i> )
EHRA	<i>engl. evaluated heartvalves, rheumatic or artificial</i>
EKG	elektrokardiogram
EROA	<i>engl. effective regurgitant orifice area</i>
ESC	Europsko kardiološko društvo ( <i>engl. European Society of Cardiology</i> )
FA	fibrilacija atrijska
GUK	glukoza u krvi
HA	arterijska hipertenzija
HAS-BLED	bodovni sustav procjene rizika od krvarenja ( <i>engl. Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol</i> )
HF	srčano popuštanje ( <i>engl. heart failure</i> )
INR	internacionalni normalizirani omjer ( <i>engl. international normalized ratio</i> )



KBC	Klinički bolnički centar
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
LA	lijevi atrij
LAA	aurikula lijevog atrija ( <i>engl. left atrial appendage</i> )
LAd	promjer lijevog atrija ( <i>engl. left atrial diameter</i> )
LASEC	spontani eho-kontrast u lijevom atriju ( <i>engl. left atrial spontaneous echo contrast</i> )
LAT	tromb u lijevom atriju ( <i>engl. left atrial thrombus</i> )
LAVi	indeksirani volumen lijevog atrija ( <i>engl. left atrial volume index</i> )
LMWH	niskomolekulski heparin ( <i>engl. low molecular weight heparin</i> )
LV	lijevi ventrikul
LVEF	istisna frakcija lijevog ventrikla ( <i>engl. left ventricular ejection fraction</i> )
MR	mitralna regurgitacija
MS	mitralna stenoza
MV	mitralni zalistak ( <i>engl. mitral valve</i> )
NOAK	novi oralni antikoagulans
non-MARM FA	fibrilacija atrija u bolesnika bez mehaničkog zaliska ili reumatske mitralne greške ( <i>engl. non-mechanical and rheumatic mitral AF</i> )
OAK	oralna antikoagulantna terapija
PAD	periferna arterijska bolest ( <i>engl. peripheral artery disease</i> )
PISA	<i>engl. proximal isovelocity surface area</i>
pLAX	parasternalna duga os ( <i>eng. parasternal long axis</i> )
PM	papilarni mišić
PV	protrombinsko vrijeme
RF	regurgitirajuća frakcija
RV	regurgitirajući volumen
sPAP	sistolčki tlak u plućnoj arteriji
SR	sinusni ritam

TAVI	transkateterska ugradnja aortnog zaliska ( <i>engl. transcatheter aortic valve implantation</i> )
TE	tromboembolija
TEE	transezofagijska ehokardiografija
TTE	transtorakalna ehokardiografija
TVI	<i>engl. time velocity integral</i>
UA	undulacija atrijske pretlake
VC	vena kontrakta
vWf	von Willebrandov faktor

# 1 UVOD

## 1.1 Fibrilacija atrijska

### 1.1.1 Definicija i klasifikacija

Fibrilacija atrijska (FA) je supraventrikulska aritmija definirana nekoordiniranom atrijskom električnom aktivnošću i posljedično neučinkovitom atrijskom kontrakcijom. Elektrokardiografske (EKG) karakteristike FA uključuju: nepravilno nepravilne R-R intervale (apsolutna aritmija), ukoliko nema poremećaja atrioventrikulskog provođenja, te odsustvo jasnih ponavljajućih P valova i nepravilna atrijska aktivacija. Dijagnostički kriterij za postavljanje dijagnoze kliničke FA je prisustvo navedene aritmije na 12-kanalnom ili jednokanalnom EKG-u u trajanju  $\geq 30$  sek (1).

Postoje različite klasifikacije FA ovisno o osobini po kojoj se navedena aritmija dijeli. Najčešće se primjenjuje klasifikacija na osnovu pojavnosti, duljine trajanja i načinu prekida aritmije koja FA dijeli u 5 podtipova (Tablica 1) (1). Navedena podjela FA prvenstveno ima važnost pri donošenju odluka vezanih za daljnje dijagnostičke i terapijske postupke (pitanje konverzije u sinusni ritam (SR), izolacije plućnih vena, potrebe za transezofagijskim ultrazvukom srca (TEE) prije konverzije ili ablacije FA i sl.).

**Tablica 1.** Klasifikacija fibrilacije atrijske

Obrazac FA	Definicija
Novodijagnosticirana	FA nije ranije dijagnosticirana, neovisno o duljini trajanja ili prisutnosti/težini simptoma povezanih s FA.
Paroksizmalna	FA koja prestaje spontano ili uslijed intervencije unutar 7 dana od početka.
Perzistentna	FA koja je kontinuirano postojana nakon 7 dana, uključuje i epizode koje su prekinute kardioverzijom (lijekovima ili elektrokverzijom) nakon 7 i više dana.
Dugotrajna perzistentna	Kontinuirana FA >12 mjeseci trajanja, kada se odluči primijeniti strategija kontrole ritma.
Permanentna	FA koja je prihvaćena od strane bolesnika i liječnika i više nema pokušaja konverzije ili očuvanja sinusnog ritma. Permanentna FA predstavlja terapijski stav bolesnika i liječnika, a ne inherentno patofiziološko stanje FA i termin se ne bi smio koristiti u kontekstu strategije kontrole ritma antiaritmicima ili ablacijom FA. Ukoliko se prihvati strategija kontrole ritma, aritmiju treba reklasificirati kao dugotrajnu perzistentnu FA.

FA – fibrilacija atrijska. Preuzeto i prilagođeno iz Hindricks G i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation (1)

Međutim, postoje i druge klasifikacije FA, ovisno o prisutstvu komorbiditeta odnosno riziku od tromboembolije (TE). Dugi niz godina korišteni su termini „valvularna“ i „nevalvularna“ FA. Navedena podjela FA nije označavala etiologiju FA već je prvenstveno razlikovala dvije skupine bolesnika prema riziku od tromboze i TE, a time i prema preporuci za vrstu indicirane oralne antikoagulantne terapije (OAK). Bolesnici s „valvularnom“ FA imaju značajno viši rizik TE od bolesnika s tzv. „nevalvularnom“ FA, pa je za njih indicirana terapija varfarinom, neovisno o procjeni rizika putem bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (engl. congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke, vascular disease, age 65-74 years, sex category (female)). Bolesnicima s „nevalvularnom“ FA indicirana je terapija varfarinom ili nekim od novih oralnih antikoagulansa (NOAK), ovisno o riziku od TE procijenjenim bodovnim sustavom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (1). Prema definiciji smjernica Europskog kardiološkog društva (ESC) iz 2012. godine, valvularna FA je označavala bolesnike s umjerenom ili teškom mitralnom stenozom (MS) te mehaničkim zaliskom, dok je nevalvularna FA označavala sve ostale bolesnike što uključuje one s nativnim bolestima zalistaka poput aortne stenoze (AS), aortne (AR) ili mitralne regurgitacije (MR) i one s biološkim zaliscima ili stanjem nakon kirurške plastike zaliska (2). Prema ranim istraživanjima, valvularna bolest srca (neovisno o srčanom ritmu) bila je povezana s višim rizikom od cerebrovaskularnog infarkta (CVI-a) (14). Međutim, u novijim istraživanjima o primjeni NOAK-a u FA, u kojima su bolesnici s MS i mehaničkom valvulom bili isključeni, a različite vrste i težine drugih valvularnih grešaka bili uključivani, pokazano je da nije bilo razlike u TE ishodima u skupinama s ili bez valvularne bolesti kao niti između skupina na varfarinu i istraživanom NOAK-u (3–8). Bolesnici s biološkim umjetnim zaliscima su ranije različito svrstavani u navedene dvije grupe, pa su tako ranije smjernice Američkog kardiološkog društva, za razliku od ESC smjernica, te bolesnike svrstavali u skupinu s valvularnom FA (9) da bi 2019., u nadopunama ranijih smjernica, svoje preporuke ipak promijenili i uskladili se s ESC smjernicama (10). Prema novijim istraživanjima, među kojima je i podanaliza ENGAGE AF-TIMI48 studije za edoksaban, čini se da bolesnici s FA i biološkim zaliskom ili plastikom zaliska imaju TE rizik sličan onima s nevalvularnom FA (8,11) tako da i nove ESC smjernice preporučuju primjenu NOAK-a u toj skupini bolesnika ali tek nakon 3 mjeseca od zahvata (1).

S obzirom na heterogenost definicija korištenih u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali i u studijama koje su analizirale učinak NOAK-a u „nevalvularnoj“ FA, uvedena su

dva nova pojma koja označavaju bolesnike s manjim rizikom od TE, odnosno koji bi trebali zamijeniti pojam „nevalvularne“ FA. Jedan od njih je tzv. non-MARM FA (*engl. non-mechanical and rheumatic mitral AF*) koji označava bolesnike s FA koji nemaju mehanički umjetni zalistak niti reumatsku mitralnu grešku (12). Drugi, noviji pojam, je EHRA (*engl. evaluated heartvalves, rheumatic or artificial*) tip 2 valvularne bolesti u koji su svrstani bolesnici s mitralnom, aortnom, pulmonalnom i trikuspidnom regurgitacijom; aortnom, pulmonalnom i trikuspidnom stenozom, biološkim umjetnim zaliskom, stanjem nakon perkutane implantacije aortnog zaliska - TAVI-a (*engl. transcatheter aortic valve implantation*) te nakon kirurške plastike zaliska. U EHRA tip 1 valvularne bolesti uvršteni su samo umjerena i teška MS reumatskog porijekla te mehanička umjetna valvula (13). Navedenom terminologijom su se jasnije identificirali bolesnici s FA i valvularnim bolestima koji su rizičniji za TE i kod kojih je indicirana terapija varfarinom, od onih bolesnika s valvularnim bolestima čiji je rizik manji i koji mogu biti antikoagulirani i NOAK-om (12,13).

Prema najnovijim Smjernicama ESC-a za liječenje fibrilacije atrijske iz 2020. godine (1), predloženo je napuštanje terminologije „valvularna“ i „nevalvularna“ FA jer je zbunjivala liječnike u svakodnevnom radu (14,15). Iako je preporuka da se napusti navedena terminologija, podjela bolesnika s FA ostala je ista: a) oni s umjerenom ili teškom MS bilo kojeg uzroka i s mehaničkim zaliskom, kod kojih je terapija NOAK-om kontraindicirana te b) svi ostali bolesnici koji mogu antikoagulirani NOAK-om. U našem istraživanju je korišten naziv „nevalvularna“ FA jer se 2016. godine, kada je tema ove doktorske disertacije prijavljena, taj naziv još uvijek aktivno koristio, a i danas se još uvijek susreće u literaturi.

### **1.1.2 Epidemiologija i klinički značaj**

Fibrilacija atrijske je najčešća postojana srčana aritmija u odraslih koja se javlja u 2 - 4% opće populacije (16) i njena prevalencija kontinuirano raste s obzirom na starenje populacije, budući da je starija dob upravo jedan od glavnih čimbenika rizika za nastanak navedene aritmije (17). Neki od ostalih čimbenika rizika za pojavu FA su muški spol, debljina, pušenje, konzumacija alkohola te brojne kardiovaskularne (ishemijska, valvularne i prirođene bolesti srca, kardiomiopatije) ali i bolesti drugih organskih sustava (bolesti štitnjače, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)). Smatra se da će 1 od 3 Europljana u dobi od 55 godina imati FA (18,19).

Klinička važnost FA je u tome što je povezana sa značajno povišenim morbiditetom i mortalitetom bolesnika i kao takva ima snažan javnozdravstveni značaj kao i utjecaj na zdravstvenu ekonomiju. Mortalitet je u bolesnika s navedenom aritmijom povišen 1,5 - 3,5 puta (1). Jedan od najvažnijih i najčešćih kliničkih ishoda odgovornih za morbiditet i mortalitet u bolesnika s FA je sistemska TE, čija je najteža manifestacija ishemijski moždani udar (CVI) (1).

CVI se u bolesnika s FA javlja 5 puta češće u odnosu na opću populaciju (20). Prema literaturi, FA je prisutna u 20 - 30% svih bolesnika s ishemijskim CVI-em (1). Smatra se da je najčešći mehanizam kardioembolijski, tj. embolizacija tromba (LAT) iz lijevog atrija (LA) (21). Međutim, značajan dio bolesnika s FA ima brojne komorbiditete i čimbenike rizika za aterosklerotsku bolest, pa upravo aterosklerotski plakovi u aorti ili karotidnim arterijama mogu biti još jedan od uzroka CVI-a u tih bolesnika (1). Bolesnici kojima je FA uzrok CVI-a, značajno češće imaju teži oblik bolesti, rekurentne inzulte, fatalni ishod ili teške posljedice (16).

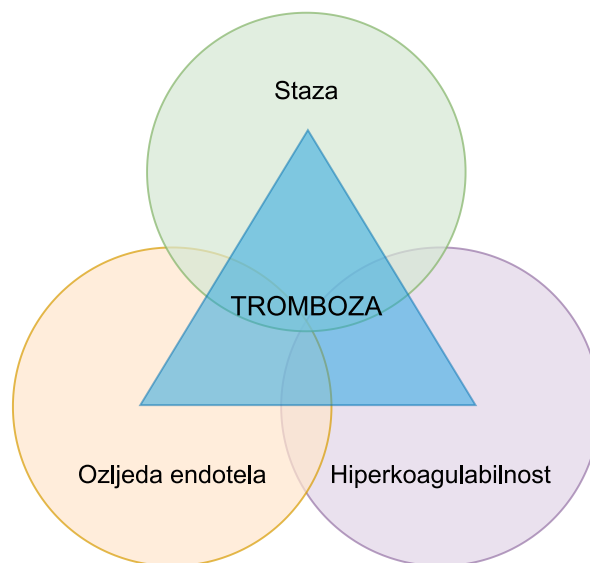
Rizik od TE događaja povišen je za sve podskupine bolesnika s FA (od paroksizmalne do permanentne), te je za sve bolesnike indicirano antikoagulantno liječenje, ovisno o procijenjenoj visini navedenog rizika (1). Međutim, prema nekim istraživanjima, visina rizika u različitim podvrstama FA nije u potpunosti ista. U pojedinim radovima je pokazano da je u skupini bolesnika s TE bilo manje onih s paroksizmalnom nego perzistentom ili permanentnom FA (22). Ganesan i suradnici su u svojoj meta-analizi pokazali da je ne-paroksizmalna FA neovisno povezana s češćom TE u odnosu na paroksizmalnu FA (HR 1,384; 95% interval pouzdanosti (CI): 1,191 – 1,608,  $p < 0,001$ ) (23). Navedeni rizik ovisi o duljini trajanja i učestalosti ataka FA, što je potkrijepljeno i studijama koje su ustanovile intermedijarne razine koagulacijskih čimbenika poput fibrinogena, D-dimera, beta-tromboglobulina i trombocitnog faktora 4, u bolesnika s paroksizmalnom FA, u odnosu na one s permanentnom FA ili bolesnike u SR (24–26). Međutim, postoje i istraživanja u kojima nije nađena razlika u TE događajima između podskupina FA (27).

S obzirom na sve navedeno, u svakodnevnom kliničkom zbrinjavanju bolesnika s FA, pored procjene težine simptoma, procjene opterećenosti (učestalosti i duljine trajanja) aritmijom, zbrinjavanju komorbiditeta i komplikacija poput npr. srčanog popuštanja (HF), jedan od najvažnijih segmenata liječenja ovih bolesnika je upravo procjena i snižavanje rizika od CVI odnosno TE. Upravo je zbog toga važno razumijevanje svih čimbenika uključenih u patofiziologiju TE u ovih bolesnika.

### 1.1.3 Atrijska tromboza i tromboembolija u fibrilaciji atrijske

#### 1.1.3.1 Patogeneza

Mehanizmi koji dovode do nastanka tromba u LA, a time i do TE i CVI-a u FA su multipli, kompleksni i često u interakciji jedni s drugima, te su do sada tek dijelom razjašnjeni. Mnogi se mogu objasniti Virchowljevom trijasom (Slika 1) za trombogenezu koja uključuje: 1. poremećaj u protoku krvi, odnosno stazu krvi, 2. poremećaj u stijenci srčane šupljine ili krvne žile, odnosno endotelnu disfunkciju i 3. poremećaj zgrušavanja krvi (28). Razni hemostatski i hemodinamski čimbenici koji uključuju mehaničku disfunkciju LA, lokalne osobitosti protoka krvi, proupalne čimbenike te sistoličku i dijastoličku disfunkciju lijevog ventrikla (LV) dovode do hiperkoagulabilnog stanja te nastanka LAT-a (29–31).



**Slika 1.** Virchowljev trijas

Staza krvi, odnosno dokazane abnormalnosti protoka u LA, prvenstveno su posljedica neučinkovite kontraktilnosti lijevog atrijske i njegove aurikule (LAA) uslijed fibrilacije (32), ali je staza prisutna i zbog same dilatacije atrijske. Isto tako, navedeno stanje dodatno mogu pogoršati komorbiditeti koji dovode do otežanog pražnjenja atrijske i njegove daljnje dilatacije, kao npr. u slučaju MS. Poznato je da MS dodatno povećava rizik TE u FA i to 17 puta (20). Također i povišeni end-dijastolički tlak, u dilatiranom ili

hipertrofičnom LV, uslijed sistoličke ili dijastoličke disfunkcije, doprinosi stazi u LA. Navedeni klinički i ehokardiografski parametri pokazali su se kao neovisni prediktori LAT-a u FA (33). Sama anatomija LAA, koja nalikuje slijepom recesusu, kao i prisustvo pektinatnih mišića unutar nje, idealan su milje za nastanak tromboze (32). U istraživanjima je pokazano da je tromboza LAA uvijek povezana s disfunkcijom LAA u FA, koja se ehokardiografski manifestira niskim brzinama pražnjenja, tipično ispod 0,20 m/s (31,34) i koja se pokazala kao prediktor tromboze neovisno o drugim parametrima trombocitne ili aktivacije koagulacije (35). Sama konverzija u SR, bilo spontana, medikamentna ili električna, također je rizični događaj za formiranje LAT-a s obzirom na tzv. „zamrznutost“ (*engl. stunning*) stijenke LA. Radi se o prolaznoj kontraktilnoj disfunkciji koja se dogodi neposredno nakon konverzije i može biti prisutna određeno vrijeme prije nego što dođe do oporavka kontraktiliteta atrijske stijenke. Ukoliko je FA dugo trajala, kontraktilna disfunkcija se može zadržati i do mjesec dana (36). Taj bi mehanizam mogao biti dijelom odgovoran i za rizik nastanka LAT-a kod paroksizmalne FA. Staza krvi u LA se inače ehokardiografski prikazuje kao spontani eho-kontrast (LASEC), odnosno povećana ehogenost krvi, koja je posljedica agregacije crvenih krvnih stanica pri niskim brzinama protoka (37).

Oštećenje endotela drugi je mehanizam trombogeneze u LA u bolesnika s FA. Endotelna disfunkcija u FA može nastati uslijed povišenih proupalnih čimbenika te drugih čimbenika rizika koji dovode do oksidativnog stresa. Navedeni čimbenici kao i fibrozne promjene u stijenci LA, posebno u aurikuli, lokalni su čimbenici koji doprinose nastanku LAT-a (29–31). Srčano popuštanje, posebno teška disfunkcija LV, doprinosi trombogenezi, ne samo putem hemodinamskih učinaka, već i svojim utjecajem na endotelnu disfunkciju, kao i na promjene u samoj koagulaciji. Navedene tvrdnje podupiru nalazi povišenih vrijednosti von Willebrandovog faktora (vWf), čimbenika koji se otpušta iz oštećenog endokarda bolesnika s HF (38,39). Istraživanja su pokazala povezanost povišene razine vWf s prevalencijom LAT-a i rizikom od CVI-a u „nevalvularnoj“ FA (35,40,41). Među čimbenicima koji povisuju rizik od TE u FA spada i arterijska hipertenzija (HA) za koju je pokazano da povisuje taj rizik dva puta. Iako nije sasvim jasan mehanizam trombogeneze u HA, smatra se da osim promjena u reologiji krvi, veliki utjecaj upravo ima i endotelna disfunkcija (42,43).

Poremećaji zgrušavanja su treći dio Virhowljevog trijasa. Nekoliko studija je pokazalo povišene vrijednosti hemostatskih parametara u FA, kao što su pokazatelji aktivacije trombocita (trombocitni faktor 4 i beta-tromboglobulin) i koagulacije



(fibrinogen, D-dimeri, trombin-antitrombin kompleks) (25,26,35,40). Navedeno je pokazano posebno u onih bolesnika u kojih je aritmija dulje trajala. U bolesnika sa srčanim popuštanjem uslijed slabo kontrahirajućeg LV, nađene su povišene vrijednosti fibrinogena, kao i markera disfunkcije trombocita, što je još jedan od načina kako disfunkcija LV dodatno povećava ionako visok rizik atrijske tromboze u bolesnika s FA (39,44,45). Disfunkcija LV jedan je od potencijalnih uzroka FA, ali i sama aritmija, posebno u slučaju tahikardije ventrikla, dovodi do njegove disfunkcije i razvoja tzv. tahikardiomiopatije, te nastaje začarani krug u kojem dolazi do aditivnog učinka ovih dvaju stanja na atrijsku trombogenezu.

Kao što je ranije prikazano, brojni čimbenici rizika utječu na stvaranje tromba putem više od jednog mehanizma trombogenezu. Što se tiče patofiziologije TE, smatra se da je LAT glavni uzrok TE u bolesnika s FA (21). Međutim, kako smo ranije naveli, u bolesnika s FA često su prisutni i drugi komorbiditeti, prvenstveno aterosklerotske promjene sistemskih arterija, koji povećavaju rizik od TE. U dijela bolesnika, mogući patofiziološki mehanizam TE je i kardioembolija iz istovremeno prisutnog dilatiranog i/ili disfunkcionalnog LV (46).

### **1.1.3.2 Ehokardiografski prikaz tromboze u lijevom atriju – tromb i spontani eho-kontrast**

Ehokardiografski se protrombotsko stanje u LA manifestira spontanom eho-kontrastom različitih stupnjeva gustoće i/ili s jasno formiranim trombom (LAT) koji najčešće (u preko 90% slučajeva) nastaje u LAA (47). Obje manifestacije trombogenezu prikazuju se 2D metodom na transezofagijskom ultrazvuku srca.

Spontani eho-kontrast (SEC) označava hiperehogene, dinamične, intrakavitarnе odjeke krvi, sporog spiralnog gibanja koji izgledaju poput dima. Patofiziološki, LASEC je odraz povećane agregabilnosti eritrocita pri niskim brzinama protoka krvi i nekoordiniranoj atrijskoj sistoli, te je povezan s brojnim, ranije navedenim, hemodinamskim i hemostatskim abnormalnostima unutar LA. Važnu ulogu u eritrocitnoj agregaciji ima fibrinogen koji promovira stvaranje tzv. „rouleaux“ formacija (48). Samo postojanje LASEC-a, a posebno viši stupanj težine/gustoće pozitivno korelira s pojavom LAT-a i TE događaja, odnosno CVI-a (35,37,49–53).

Težina LASEC-a se uglavnom procjenjuje kvalitativno, odnosno semikvantitativno i radi se o subjektivnoj procjeni ehosonografičara. Različiti autori

koriste se različitim načinom stupnjevanjem težine LASEC-a, a najčešće razlikujemo blagi i gusti LASEC (54–56). Blagim je opisan LASEC koji se ne vidi tijekom cijelog ciklusa i u cijelom atriju pri normalnim postavkama svjetline (engl. „gain-a“) ali se razlikuje od tzv. pozadinske „bijele buke“, odnosno artefakta. Gusti LASEC je definiran izraženim spiralnim pokretima viskozne krvi poput gustog dima, koji se jasno vidi u normalnim postavkama „gain-a“, a nema jasno formirane trombotske mase u LA. Gusti LASEC je zapravo neposredni predstadij tromboze (54). Postoje i autori poput Fatkin i sur. (57) koji razlikuju 5 stupnjeva težine LASEC-a. Navedeno stupnjevanje korišteno je i kod razvoja kvantitativne metode mjerenja video-intenziteta u istraživanjima (49) ali se navedena metoda rutinski ne primjenjuje. Snižena brzina pražnjenja LAA povezana je s prisutnošću gušćeg LASEC-a (54).

LAT je definiran kao hiperehogena, oštro ograničena masa, s jasnim rubovima odvojivim od priležećeg endokarda i s mobilnošću koja je neovisna o pokretima susjednih struktura. Najčešće je prisutan u LAA te se jasno razlikuje od normalno prisutnih pektinatnih mišića unutar aurikule (58). U literaturi je pokazano da su LASEC (posebno gusti) i brzina pražnjenja aurikule neovisni prediktori postojanja LAT-a (54,59). U brojnim istraživanjima, LAT i gusti LASEC su spojeni u zajednički ishod jer se smatra da su ta dva stanja povezana sa slično povišenim TE rizikom (58,60,61).

### **1.1.3.3 Povezanost tromba i spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju s tromboembolijom u bolesnika s fibrilacijom atrija**

Većina dosadašnjih studija je pokazala snažnu povezanost između prisutnosti LAT-a i LASEC-a na TEE-u i pojave kliničkih i subkliničkih tromboembolijskih događaja, odnosno CVI-a, te se LAT i LASEC mogu koristiti kao validirani surogatni ishodi za TE rizik (54,62,63). SPAF studije su pokazale da je učestalost CVI-a bila 3x veća u bolesnika koji su imali gusti LASEC, brzine pražnjenja LAA manje od 20 cm/s ili tromb u LAA (54,64). Međutim, postoje i one studije u kojima se LASEC nije pokazao kao neovisni prediktor tromboembolije u FA (65).

#### **1.1.3.4 Čimbenici rizika za tromb i spontani eho-kontrast u lijevom atriju te tromboemboliju u „nevalvularnoj“ fibrilaciji atrija**

Fibrilacija atrija, kao što je već rečeno, značajno povećava rizik od TE, odnosno ishemijskog CVI-a, međutim, taj rizik varira ovisno o prisustvu individualnih čimbenika rizika za TE u pojedinog bolesnika (62). Do sada su ustanovljeni brojni rizični čimbenici koji povećavaju vjerojatnost LAT-a, LASEC-a ili TE u FA. Kao što smo već naveli, bolesnici s umjerenom i teškom MS reumatskog ili drugog uzroka te oni s mehaničkim zaliscima posebno su visokog rizika i tu dvojbe oko primjene antikoagulantne terapije nema. Međutim, za sve ostale bolesnike, koji imaju „nevalvularnu“ FA, razvijani su bodovni sustavi radi što bolje procjene bolesnikovog rizika od TE događaja. Navedeni sustavi pomažu bolesnicima i njihovim liječnicima u lakšem donošenju odluka vezanih za primjenu antikoagulantne terapije (66).

Jedan od njih je i ranije spomenuti bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Tablica 2) (66) koji u sebi sadrži kliničke čimbenike rizika i koji se pokazao najboljim u predikciji TE rizika, te se trenutno preporučuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi (1,67). Za takav sustav važno je da je dovoljno jednostavan za upotrebu i da ima sposobnost identificiranja onih bolesnika sa stvarno niskim rizikom (<1%) od TE i smrti (1). U bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc uključeni su brojni neovisni prediktori TE događaja: podaci o anamnezi CVI/TIA/TE događaja, dobi, spolu, anamnezi hipertenzije, dijabetesa, srčanog popuštanja i vaskularne bolesti (koronarna bolest (CAD), periferna arterijska bolest (PAD), aortni plak) (66,68).

Do sada je pokazano da se CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc može koristiti u procjeni rizika od TE u raznolikim populacijama bolesnika s „nevalvularnom“ FA pa tako i u onih s lijevostranim valvularnim bolestima koji ne spadaju u raniju definiciju „valvularne“ FA (69). Međutim, iako najbolji, pokazalo se da bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc nije idealan pokazatelj rizika od TE, jer je njegova predikcija rizika od TE zapravo umjerena (C-statistika = 0.6) (68,70). Postoje brojni drugi čimbenici rizika (biokemijski, klinički, ehokardiografski) koji nisu uvršteni u CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, a koji mogu modulirati taj rizik (71). U literaturi se navode: povišeni NT-proBNP, povišeni troponin, vWf, fibrinogen, povišene vrijednosti D-dimera, CRP, bubrežno zatajenje, veličina LA, oblik i funkcija aurikule, prisutnost LASEC-a i LAT-a u LA, povećana masa LV, kalcifikacija mitralnog anulusa i brojni drugi, uključivo i mitralna regurgitacija (33,38,72–77).

**Tablica 2.** Bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc za procjenu rizika od tromboembolije u „nevalvularnoj“ fibrilaciji atrijske

Čimbenik rizika	Bodovi
Kongestivno srčano popuštanje ili LVEF < 40%	1
Hipertenzija (arterijski tlak ≥ 140/90 mmHg ili terapija antihipertenzivima)	1
Dob ≥ 75 godina	2
Šećerna bolest	1
CVI, TIA, drugi TE događaj	2
Vaskularna bolest (IM, PAD)	1
Dob 65-74 godine	1
Ženski spol	1

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - engl. Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category, LVEF - ejection fraction of left ventricle, CVI – moždani udar, TIA – tranzitorna ishemijska ataka, TE – tromboembolija, IM – infarkt miokarda, PAD – periferna arterijska bolest, FA – fibrilacija atrijske. Modificirano prema Lip GY, i sur. 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, 2010 (66)

Međutim, rezultati studija su dvojaki tako da postoje i ona istraživanja koja nisu potvrdila povezanost navedenih parametara s TE niti poboljšanje predikcije TE povrh korištenja CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava (67,78). Neki od novih predloženih sustava procjene rizika su i ATRIA (79), GARFIELD-AF (80) i ABC (81). Neki od njih imaju dodane i biomarkere, te su pokazali statistički značajnu, ali tek umjereno bolju, predikciju TE rizika, a nisu se pokazali praktičnijima od CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a (1). Neki novi bodovni sustav mogao bi zamijeniti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ukoliko bi se bolje stratificirali bolesnici koji inače imaju niski TE rizik. Što se tiče bolesnika s biološkim zaliscima i FA, studija Philliparta i suradnika je pokazala da se CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc može koristiti u procjeni rizika od TE i u toj populaciji, a pokazao je i sposobnost identifikacije bolesnika istinski niskog rizika od TE unatoč prisutnoj biološkoj protezi. Biološki aortni ili mitralni zalistak (MV) nije bio prediktor TE u toj populaciji (8). Što se tiče povezanosti primjene antiaritmika i rizika od TE rezultati su oprečni. Inou i suradnici su pokazali da su bolesnici s paroksizmalnom FA i TE imali rjeđe propisivane antiaritmike dok su Chen i suradnici pokazali povišen TE rizik u bolesnika na amiodaronu, posebno ukoliko su uz njega uzimali i digitalis (82).

### **1.1.3.5 Antikoagulantna terapija u fibrilaciji atrijske i rizik od tromboze u lijevoj aatriji i tromboembolije**

Evidentno je da primjena antikoagulantne terapije u FA smanjuje rizik od TE događaja. Meta-analiza je za varfarin pokazala da je taj rizik manji za 64%, a smanjena je bila i ukupna smrtnost (83). Studije s NOAK-ima su u bolesnika s nevalvularnom FA potvrdile istu ili veću učinkovitost u sprječavanju TE događaja u odnosu na varfarin (4–7). Međutim, značajan dio bolesnika unatoč terapiji i dalje ima rezidualni rizik od LAT-a i TE. Prema literaturi, prevalencija LAT-a u populaciji bolesnika s „nevalvularnom“ FA prije konverzije iznosi 3,6 - 21% (58). Ukoliko se analiziraju podaci samo za bolesnike s adekvatnom antikoagulantnom terapijom varfarinom ili NOAK-ima, tada rezidualna prevalencija LAT-a iznosi od 1,8 - 4% (60,84,85). Još uvijek nije dovoljno istraženo koji su to klinički faktori koji predviđaju rizik od LAT-a i TE kod onih koji su dobro antikoagulirani na NOAK-u ili varfarinu dulje od 3 tjedna (27). Trenutne smjernice ESC-a preporučuju da prije konverzije u SR nije potrebno učiniti TEE ukoliko su bolesnici dulje od 3 tjedna na adekvatnoj terapiji OAK-om (1). Informacije o čimbenicima rizika za rezidualnu trombozu bi nam pružile saznanja o tome koji bolesnici imaju izrazito povišen rizik od TE, te nam tako omogućile bolju procjenu prilikom donošenja odluka o potrebi TEE-a prije konverzije ili o primjeni antikoagulantne terapije u dvojbjenim situacijama. Isto tako, ukoliko bi se ustanovio protektivni čimbenik koji bi značajno smanjivao  $CHA_2DS_2$ -VAsC-om utvrđeni rizik od tromboze, možda bi se TEE mogao izbjeći i u situacijama kada bolesnik nije adekvatno antikoaguliran.

Utjecaj antikoagulantne terapije na trombozu ispitivan je i u studijama u kojima je analizirana razina pojedinih parametara koagulacije. Tako je jedno istraživanje pokazalo da su najviše izmjerene vrijednosti D-dimera imali bolesnici bez antitrombotske terapije, intermedijarne vrijednosti su imali oni na terapiji acetilsalicilnom kiselinom, dok su najniže vrijednosti zabilježene u bolesnika na varfarinu (40). Pokazalo se da su i u dobro antikoaguliranih bolesnika s FA, povišene vrijednosti D-dimera bile povezane s većom učestalošću CVI-a (86).

Također je istraživani učinak različitih doza varfarina, odnosno ciljnih vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR-a), na pojavu LAT-a i TE, te je pokazano da bolesnici sa suboptimalnim INR-om imaju značajno veću učestalost LAT-a i TE (87). U studijama koje su analizirale učinak reducirane doze varfarina (1 - 2 mg) s ili bez

aspirina, nije pokazano značajno smanjenje koncentracije fibrinogena ili D-dimera (89,90).

Rezultati studija o utjecaju antikoagulantne terapije na LASEC su oprečni. Prema nekim radovima čini se da antikoagulantna terapija ne utječe na prisutnost LASEC-a jer ne mijenja osnovnu hemodinamsku abnormalnost i ne utječe na agregaciju eritrocita in vitro, iako je u drugim radovima pokazan utjecaj antikoagulantne terapije na smanjenje LASEC-a (48,88–90). Isto tako, pokazano je da antikoagulantna terapija smanjuje utjecaj niskih brzina protoka u LAA na nastanak tromba (58).

#### **1.1.3.6 Antiagregacijska terapija i rizik od tromboze u lijevom atriju i tromboembolije**

Antiagregacijska terapija se često primjenjuje u bolesnika s FA, prvenstveno zbog prisutnih komorbiditeta poput preboljelog infarkta miokarda, implantiranih stentova i sl. Međutim primjena dvojne antiagregacijske terapije kao alternativa OAC-ima u FA se ne preporučuje jer je i studija ACTIVE W pokazala da je značajno manje protektivna za TE u odnosu na antikoagulantnu terapiju (91) iako je dvojna antiagregacijska terapija bila učinkovitija od aspirina u redukciji TE događaja (92). Vrlo su rijetke situacije kada se mora primijeniti kombinacija aspirina i klopidogrela jer bolesnik ne može primati OAC, ali ne iz razloga povišenog rizika od krvarenja jer dvojna antiagregacijska terapija ima sličan rizik od krvarenja kao i OAC. Monoterapija acetilsalicilnom kiselinom nije učinkovita u prevenciji TE u FA (93). Isto tako, kombinacija aspirina i niskih doza varfarina s ciljnim INR-od od 1,2 - 1,5 u SPAF-III studiji pokazala je veću učestalost TE događaja u odnosu na terapijsku dozu varfarina (94). Na osnovu svega navedenog zadnje ESC smjernice za liječenje FA ne preporučuju antiagregacijsku terapiju za sprječavanje TE u FA (1).

### 1.1.3.7 Rizik od krvarenja

Procjena rizika od krvarenja je također važan element pri donošenju odluke o uvođenju antikoagulantne terapije u bolesnika s FA. U svakodnevnom kliničkom radu, ukoliko nema kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju (npr. aktivno klinički važno krvarenje, teška trombocitopenija, velika trauma, invazivna procedura i slično) koristi se validirani HAS-BLED sustav procjene rizika od krvarenja (*engl. Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol*) (95). Povišeni HAS-BLED nije razlog za ukidanje antikoagulantne terapije već je potrebno pokušati djelovati na promjenjive čimbenike rizika, da bi rizik bio manji (1). Mnogi protrombotski čimbenici rizika obuhvaćeni CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustavom istovremeno su i čimbenici rizika od krvarenja u HAS-BLED sustavu. Stoga je odluka o uvođenju antikoagulantne terapije ponekad uistinu zahtjevna i teško je odvagnuti koji od ta dva rizika prevladava.

Iz navedenog razloga bilo bi korisno ustanoviti postojanje eventualnih protektivnih čimbenika rizika za trombozu. U slučaju postojanja takvih čimbenika, bolesnici koji imaju visoki rizik od krvarenja, mogli bi uzimati reduciranu dozu antikoagulansa ili ga čak ne uzimati, što bi vjerojatno smanjilo morbiditet i mortalitet tih bolesnika uslijed krvarenja. To bi posebno bilo primjenjivo za bolesnike s inače nižim ili intermedijarnim tromboembolijskim rizikom.

Neki radovi su pokazali da bolesnici s umjerenom i teškom MR koji su na terapiji NOAK-ima imaju veći rizik od krvarenja (96). Jedno od mogućih objašnjenja je stečeni manjak vWf u tih bolesnika, što je vjerojatno povezano s visokim brzinama protoka i visokim „shear“ stresom induciranim od strane značajnog regurgitirajućeg mlaza (97). Ukoliko bi se pokazala protektivna uloga značajne MR za nastanak LAT i TE, donošenje odluke o smanjenju doze ili izostavljanju antikoagulantne terapije, u bolesnika s anamnezom značajnog krvarenja, bilo bi lakše.

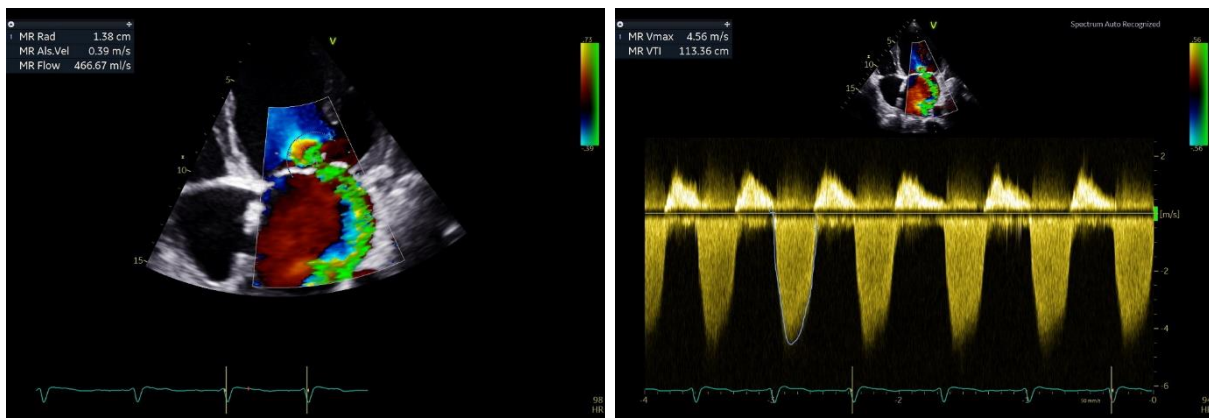
## 1.2 Mitralna regurgitacija

Mitralna regurgitacija je najčešća valvularna greška na svijetu (98) i druga najčešća u Europi (99). Vrlo često koegzistira s FA, bilo da joj je uzrok, ili je ona sama posljedica dugotrajne aritmije i remodeliranja LA. U toj situaciji dolazi do začaranog kruga gdje jedna bolest podržava progresiju druge pa je i u istraživanjima pokazano

da prisutnost FA u bolesnika s MR povećava, ne samo morbiditet, već i mortalitet (85). Iz tog razloga, pojava FA u bolesnika s inače asimptomatskom teškom MR, jedna je od indikacija za kirurško liječenje navedene greške (100).

Ehokardiografski se etiologija i težina MR procjenjuju prema Preporukama Europskog društva za kardiovaskularno oslikavanje (EACVI) i zadnjim Smjernicama ESC-a za liječenje valvularnih bolesti (100–102). Etiologija MR može biti primarna (organska) ili sekundarna (funkcijska) i ona određuje i terapijski pristup (100).

Primarna/organska MR označava MR koja nastaje kao posljedica intrinzičke bolesti kuspisa ili subvalvularnog aparata, dok je sekundarna/funkcijska MR posljedica deformacije mitralnog aparata uslijed bolesti miokarda LV ili LA (dilatacija i/ili disfunkcija LV ili LA). U primarne MR najčešće spadaju fibrodegenerativne promjene zaliska, Barlowljeva bolest, reumatska bolest i endokarditis dok je sekundarna MR posljedica remodeliranja LV ili LA u bolesnika s kardiomiopatijama odnosno s FA.



**Slika 2.** Transtorakalna ehokardiografija, PISA (*engl. proximal isovelocity surface area*) metoda za kvantifikaciju mitralne regurgitacije

U stupnjevanju težine MR koristi se integrativni pristup određivanjem kvalitativnih, semikvantitativnih i kvantitativnih parametara MR (Tablica 3) dobivenih 2D ili 3D ehokardiografijom. Osim toga, potrebno je evaluirati i utjecaj MR na veličinu i funkciju LA i LV kao i ev. postojanje plućne hipertenzije.



**Tablica 3. Određivanje težine MR**

Parametri	Blaga	Umjerena	Teška
<b>Kvalitativni</b>			
Morfologija MV	Normalna/patološka	Normalna/patološka	„Flail“/rupturiran PM
Veličina mlaza obojanim doplerom	Mali, centralni	Intermedijarni	Veliki centralni mlaz ili ekscentrični koji doseže posteriorni zid LA
Zona konvergencije (PISA)	Nema ili mala	Intermedijarna	Velika
Signal CW	Blagi/parabolički	Gusti/parabolički	Gusti/trokutasi
<b>Semikvantitativni</b>			
Širina VC mm	< 3	intermedijarni	≥ 7 (< 8 za biplane)
Protok u plućnim venama	Sistolički dominantan	Sistolički reduciran	Sistolički reverzan
Mitralni utok	A val dominantan	Varijabilan	E < 1,5 cm/s
TVI mit/TVI Ao	< 1	Intermedijarni	> 1,4
<b>Kvantitativni</b>			
EROA (mm <sup>2</sup> )	< 20	20-29; 30-39	≥ 40
RV (ml)	< 30	30-44; 45-59	≥ 60
RF (%)	< 30	30-39; 40-49	≥ 50
+ LV i LA veličina i sPAP			

TVI – engl. *time velocity integral*, MV – mitralni zalistak, PISA - engl. *proximal isovelocity surface area*, CW – kontinuirani dopler, VC – vena kontrakta, RV – regurgitirajući volumen, RF – regurgitirajuća frakcija, EROA – engl. *effective regurgitant orifice area*, LV- lijevi ventrikul, LA – lijevi atrij, PM – papilarni mišić. Modificirano prema Lancelotti i sur. *Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging (101)* i *Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper 2022 (102)*

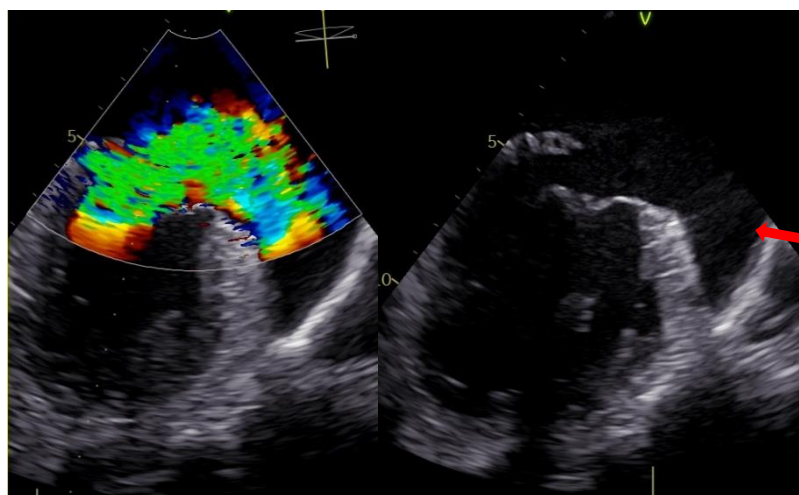
### 1.2.1 Mitralna regurgitacija i atrijska tromboza/tromboembolija

Prema najnovijim ESC smjernicama iz 2020. godine, bolesnici s MR spadaju u tzv. funkcijski EHRA tip 2 valvularnih bolesti u koji pripadaju i sve ostale valvularne bolesti osim mehaničke proteze, umjerene ili teške te reumatske MS (1). Dakle, trenutno se smatra da se rizik TE u bolesnika s MR bitno ne razlikuje od TE rizika u bolesnika s npr. AS ili AR. Navedeni stav je posljedica oprečnih rezultata dobivenih u dosadašnjim studijama o utjecaju MR na nastanak LAT-a, LASEC-a i TE-a što je dovelo do brojnih kontroverzi. U jednom istraživanju iz 2014. godine čak je trećina liječnika smatrala da MR treba uvrstiti u tzv. „valvularnu“ FA, a većina je smatrala da stupanj težine MR ne bi trebao utjecati na odluku o primjeni antikoagulantne terapije (103). Ranije studije bile su nehomogene pa su se, osim po rezultatima, razlikovale i

prema dizajnu studije, uključenoj etiologiji i težini MR (načinu stupnjevanja), vrsti srčanog ritma (sinusni ritam, različite podvrste FA, undulacija atrijska) kao i prema analiziranom ishodu (TE, LAT/LASEC). Iz navedenih razloga vrlo je teško uspoređivati dobivene rezultate te donijeti finalni zaključak o utjecaju MR na tromboembolijski rizik u FA.

### 1.2.1.1 Patofiziologija

Patofiziološki mehanizam kojim MR utječe na atrijsku trombozu te posljedično tromboemboliju nije do kraja istražen, a rezultati dosadašnjih istraživanja su kontradiktorni. Uvriježeno je mišljenje da se visoke brzine protoka u LA, uzrokovane MR, suprotstavljaju stazi krvi te je smanjuju ili u potpunosti eliminiraju i time preveniraju stvaranje ugruška (22). Posebno se smatra da je mehanizam protektivnog učinka ekscentričnih mlazova MR usmjerenih prema LAA, tzv. „ispiranje“ LAA čime još učinkovitije sprječavaju nastanak tromboze (58) (Slika 3). Ovi prijedlozi ostaju kontroverzni (104) jer postoje istraživanja u kojima navedeni protektivni učinak na prevalenciju LAT kao niti na pojavu TE nije dokazan (33,69,105–107). Međutim, osim jasnog učinka na stazu krvi, učinci na ostale elemente Virchowljevog trijasa nisu sasvim jasni. Značajna mitralna regurgitacija je u više radova bila povezana sa sniženom aktivnošću parametara koagulacije (104,105), koji su bili niži u uzorcima krvi iz atrijske nego iz periferne krvi (105).



**Slika 3.** A) anteriorni mlaz mitralne regurgitacije usmjeren u aurikulu lijevog atrija, B) prazna aurikula lijevog atrija (crvena strelica)

U više istraživanja koja su obuhvaćala bolesnike s FA i MR različite etiologije (reumatska i nereumatska), ustanovljena je povezanost, uglavnom značajne ili teške MR (uglavnom > ili = 3+), s nižom razinom D-dimera u usporedbi s bolesnicima s blagom MR ili bez nje (73,88,105–109). Također je, kako smo već ranije spomenuli, pokazano i da bolesnici s teškom MR, kao i kod oni s teškom AS, razvijaju tzv. stečeni von Willebrandov sindrom uslijed visokog „shear“ stresa, te je primijećena veća učestalost krvarenja u tih bolesnika (97).

S druge strane, postoje i istraživanja u kojima umjerena MR nije bila povezana sa smanjenom aktivnošću koagulacije u bolesnika s FA. Dapače, u jednoj od studija pokazano je da je umjerena MR bila povezana s najvišim vrijednostima D-dimera (105). Cevik i suradnici su također pokazali da su vrijednosti D-dimera bile značajno više u onih s blagom i umjerenom MR nego u zdravih i onih s teškom MR (110). Proučavan je i utjecaj MR na trombocite, te je ustanovljena pozitivna korelacija između aktivnosti trombocita i stupnja težine MR, neovisno o uzroku valvularne greške (111).

Iako značajna MR dovodi do progresivne dilatacije i disfunkcije LA i LV, što su sve predisponirajući čimbenici za nastanak tromba, u mnogim studijama je pokazano da je teška MR povezana s manje LAT/TE u odnosu na bolesnike bez MR (58,61,73,112). Dapače, neke studije su taj protektivni učinak pokazale upravo u bolesnika s dilatiranim LA i lošom funkcijom LV (112). Međutim, postoje i istraživanja koja su pokazala da MR smanjuje aktivnost koagulacije samo u bolesnika s očuvanom funkcijom LV ali ne i u onih sa HF ili sistoličkom disfunkcijom LV (59).

### **1.2.1.2 Povezanost mitralne regurgitacije s trombom i spontanim eho-kontrastom u lijevom atriju**

Nema mnogo novijih studija koje su istraživale utjecaj MR na pojavu LAT-a i LASEC-a u bolesnika s nevalvularnom FA, a još je manje onih koje su evaluirale utjecaj izolirane MR u toj populaciji ili utjecaj različitih podskupina etiologije MR. Stoga je pitanje eventualnog manjeg rizika od LAT-a i LASEC-a u toj skupini bolesnika još uvijek nejasno (61). Ranije studije iz 1990.-tih i ranih 2000-tih godina su uglavnom istraživale učinak MR u bolesnika s reumatskom MS što je stanje samo po sebi visokog rizika za razvoj LAT-a (109,110,113–115). Ove studije su pokazale da je MR povezana s čak 50% manjom prevalencijom LAT-a. Valja napomenuti da veliki broj tih ranijih studija

nije analizirao neovisnost MR u predikciji LAT-a s obzirom na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i antikoagulantnu terapiju.

Međutim, u nereumatskoj FA, pitanje manje incidencije LAT-a ili LASEC-a u bolesnika s MR je još uvijek kontroverzno, prvenstveno zbog heterogenih populacija u studijama. Melduni i suradnici iz Cleveland klinike nisu ustanovili prediktivnu ulogu umjerene i teške MR na prevalenciju LAT-a, ali su imali veliki postotak bolesnika s teško reduciranom LVEF što je moglo utjecati na rezultate. Na univarijantnoj analizi, značajna MR je bila protektivna za LASEC. Cresti i suradnici (58) nisu ustanovili neovisnu povezanost mehanizma nastanka MR prema Carpentieru s prevalencijom LAT-a i/ili izrazito gustog LASEC-a. Dosta studija uključivalo je samo bolesnike koji su TEE radili prije konverzije (47,48,101) i na taj način isključivali iz analize bolesnike s permanentnom FA. Pojedini istraživači u ispitivanje su uključivali i bolesnike s undulacijom atrijske, nisu isključivali bolesnike s biološkim valvulama ili plastikom zaliska (58). Također, u većini studija nisu isključivani bolesnici s drugim značajnim lijevostranim valvularnim greškama ili drugim stanjima povećanog trombotskog rizika (58,59). I primjena antikoagulantne terapije u tim istraživanjima također se razlikovala (58–61). Na osnovu svega navedenog, interpretacija rezultata dosadašnjih istraživanja, kao i donošenje zaključaka o utjecaju MR na atrijsku trombozu u široj populaciji bolesnika s nevalvularnom FA nisu jednostavni.

MR je u dosta studija bila neovisni negativni prediktor LAT-a i LASEC-a. Međutim, u većini tih istraživanja navedeni rezultati su se odnosili samo na tzv. značajnu MR koja je bila različito definirana. Tako je, u više istraživanja koja su obuhvaćala bolesnike s FA i različitom etiologijom MR (reumatsku i nereumatsku), ustanovljena povezanost značajne ili teške MR (uglavnom kvantificirane kao  $\geq 3+$ ) s manjom prevalencijom LASEC-a i LAT-a (37,50,89,106,116). Navedeni način stupnjevanja težine MR (0 do 4+) danas se više ne upotrebljava. Za razliku od teške MR, rezultati istraživanja o povezanosti blage i umjerene MR sa LAT-om i LASEC-om su puno raznolikiji, jer su te dvije skupine bolesnika u različitim studijama bile spajane s drugim stupnjevima težine (58,61), odnosno prisutno je bilo mnogo preklapanja navedenih skupina. O heterogenosti radova govori i podatak da su neki kao ishod promatrali odvojeno LAT i LASEC (59), dok su drugi spajali LAT i gusti LASEC u zajednički ishod (58,60,61). Naravno, postoje i istraživanja koja nisu potvrdila protektivni učinak MR na LAT i LASEC (59,117).

### 1.2.1.3 Utjecaj mitralne regurgitacije na tromboemboliju

Tromboembolija se rjeđe nalazi od LAT-a, a posebno kada se analizira ista kohorta, kojoj se nakon dijagnoze LAT-a uvede antikoagulantna terapija. Iz tog razloga je teže utvrditi povezanost pojedinih čimbenika rizika s navedenim ishodom. Kranidis i suradnici su pokazali protektivnu ulogu značajne MR na sistemsku embolizaciju u reumatskoj bolesti (113), a druge su studije ustanovile da MR smanjuje sistemsku TE (CVI) i u bolesnika s nereumatskom FA (73). Rezultati pojedinih dosadašnjih istraživanja pokazali su da bolesnici s FA, koji nemaju MR, imaju viši rizik od TE u odnosu na one s MR (118). Međutim, u većini tih istraživanja navedeni rezultati su se odnosili samo na tzv. značajnu MR koja je bila različito definirana. Tako je, u više istraživanja koja su obuhvaćala bolesnike s FA i različitom etiologijom MR (reumatskom i nereumatskom), ustanovljena povezanost značajne ili teške MR (uglavnom  $\geq 3+$ ) s manjom prevalencijom TE događaja u usporedbi s bolesnicima s blagom ili bez MR (73,105–109,116,119,120). Neki su istraživači navedeni protektivni učinak značajne MR na TE u FA ustanovili samo u bolesnika s povećanim LA (73,112) dok se kod drugih, upravo u bolesnika s povećanim LA, taj protektivni učinak gubio (113). Blaga MR povezana je s višom prevalencijom TE događaja u odnosu na one bez MR ili one sa MR  $\geq 2+$  (22) te je pokazano da nosi 2.7 puta veći rizik od CVI/TE (105).

Međutim, Nair i suradnici nisu pokazali povezanost postojanja niti težine MR s CVI-em u 89 bolesnika s već prisutnim LAT-om, od kojih je 98% imalo MR (121) i to nakon 34 mjeseca praćenja, kao niti Melduni i suradnici koji su bolesnike pratili  $7.3 \pm 5.1$  godina (59). Prema jednom od novijih retrospektivnih istraživanja, u kojem je dokazana jednakovrijednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava u predikciji TE u bolesnika s nevalvularnom FA s i bez valvularne greške, 917 bolesnika imalo je MR i ti su bolesnici bili podijeljeni na one s teškom i ne-teškom MR. U ovom radu također nije nađena neovisna povezanost MR niti težine greške s rizikom od CVI/TE. Ustanovljeno je da su lijevostrane valvularne greške, dapače, bile povezane s većim rizikom od CVI i TE ali je navedeno bilo posljedica povišenog CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i starije dobi u skupini bolesnika s valvularnim greškama (prvenstveno na račun bolesnika s AS) (69).

Utjecaj etiologije nereumatske MR na TE događaje također je slabo istražen. Bolesnici s MR koja prati reumatsku MS, očekivano imaju veći TE rizik u FA od bolesnika s drugom etiologijom MR (12), međutim, nema dovoljno istraživanja o razlici

TE rizika među skupinama s primarnom (nereumatskom) i sekundarnom MR. Iako su neka ranija istraživanja sugerirala povezanost CVI-a i prolapsa MV, neovisno o ritmu (51,122,123), druga to nisu potvrdila (124,125).

Na osnovu svih ovih istraživanja na heterogenim populacijama bolesnika s FA i MR, vidimo da su i rezultati bili raznoliki i da su potrebna dodatna ispitivanja povezanosti težine MR i trombogeneze u LA u bolesnika s FA.

### **1.3 Svrha rada**

Prema prikazanim dosadašnjim istraživanjima nije jasno je li MR protektivni, neutralni ili čak rizični čimbenik za nastanak LAT i TE u bolesnika s FA i utječe li stupanj težine greške na rizik od LAT-a i TE. Zbog svega navedenog, smatramo da su potrebna dodatna istraživanja koja bi razjasnila povezanost stupnja težine, kao i etiologije nereumatske MR, s postojanjem LAT-a i LASEC-a, kao glavnim prediktorima kardioembolijskih događaja u FA. Glavni ciljevi rada su ustanoviti postoji li povezanost između same prisutnosti MR, odnosno pojedinih stupnjeva težine i etiologije MR s prevalencijom LAT-a i LASEC-a u bolesnika s nevalvularnom FA. Navedena saznanja mogla bi utjecati na način procjene TE rizika, pored dosadašnjeg CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava, te time potencijalno modificirati primjenu antikoagulantne terapije u ovoj skupini bolesnika. Isto tako postoji mogućnost da se promijeni indikacija za TEE prije konverzije u SR ili ablacije FA.

## **2 HIPOTEZA**

Viši stupanj mitralne regurgitacije neovisni je negativni prediktor postojanja tromba u lijevom atriju, u bolesnika s fibrilacijom atrijske.

### **3 CILJEVI ISPITIVANJA**

#### **3.1. Opći cilj**

U bolesnika s FA utvrditi razliku u postojanju LAT između bolesnika s i bez MR, neovisno o ostalim poznatim čimbenicima rizika za LAT/TE.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Utvrditi povezanost pojedinih stupnjeva težine MR s postojanjem LAT-a i LASEC-a u bolesnika s FA.
2. Utvrditi povezanost dominantne etiologije (primarna ili sekundarna) unutar pojedinih stupnjeva težine MR s postojanjem LAT-a i LASEC-a u bolesnika s FA.
3. Utvrditi povezanost svih ostalih poznatih čimbenika koji mogu utjecati na rizik nastanka LAT/TE u FA (čimbenici rizika sadržani u bodovnom sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, veličina LA, primjena antikoagulantne/antiagregacijske terapije, PV, INR) s postojanjem LAT-a i LASEC-a.
4. Utvrditi povezanost MR s postojanjem LAT-a i LASEC-a unutar pojedinih skupina bolesnika s istim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rizikom.



## 4 ISPITANICI I METODE

### 4.1 Ispitanici

U ovom presječnom opservacijskom istraživanju analizirani su podaci odraslih bolesnika u dobi > 18 godina koji su bili hospitalizirani na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Zagreb u razdoblju od 2010. - 2016. godine, a koji su za vrijeme hospitalizacije imali dijagnozu permanentne, perzistentne ili paroksizmalne FA. Svi bolesnici su imali učinjen transtorakalni (TTE) i transezofagijski (TEE) ultrazvuk srca čime je utvrđivano ev. postojanje izolirane, nereumatske MR i postojanje LAT-a ili LASEC-a. U istraživanje je ukupno uključeno 502 bolesnika koji su zadovoljavali navedene ključne kriterije, a koji nisu imali barem jedan od isključnih kriterija: valvularna FA (prisutnost umjerene ili teške MS bilo kojeg uzroka ili umjetne mehaničke MV), druga lijevostrana umjetna valvula ili valvuloplastika, teška AS ili AR, hipertrofijska kardiomiopatija, anamneza trombofilije, sepsa, endokarditis, akutni koronarni sindrom, plućna embolija, kardiogeni šok, kompleksna prirođena srčana bolest, anamneza metastatskog karcinoma.

Bolesnici su podijeljeni u skupine s i bez MR, te je potom MR skupina podijeljena u podskupine ovisno o težini greške na blagu, umjerenu i tešku MR. Prevalencija LAT-a, LASEC-a, stupnjeva gustoće LASEC-a te LAT-a i/ili gustog LASEC-a određivana je i u podskupinama bolesnika s različitom etiologijom i stupnjem rizika procijenjenog CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustavom. Dodatna podjela bolesnika bila je i prema prisutnosti LAT-a, LASEC-a, stupnjeva gustoće LASEC-a i LAT-a/gustog LASEC-a, radi utvrđivanja svih ostalih čimbenika rizika za navedene ishode.

Podaci o bolesnicima s navedenim karakteristikama prikupljeni su pretraživanjem podataka pohranjenih u Bolničkom informacijskom sustavu KBC-a Zagreb (BIS) kao i pretraživanjem EchoPack (GE Healthcare, USA) digitalne baze podataka u kojoj su pohranjene snimke učinjenih ehokardiografskih pregleda u Ehokardiografskom laboratoriju Zavoda za neinvazivnu dijagnostiku Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb. Istraživanje je odobreno od Etičkih povjerenstava Medicinskog fakulteta u Zagrebu i KBC-a Zagreb.

## 4.2 Metode

### 4.2.1 Demografski i klinički podaci

Pretraživanjem BIS-a dobiveni su demografski (dob, spol, način hospitalizacije) i podaci o kliničkim karakteristikama bolesnika. Od kliničkih podataka prvo je ustanovljena dijagnoza FA kao i njena podvrsta, ovisno o pojavnosti/vremenu trajanja (paroksizmalna – ukoliko je trajala manje od 7 dana vs perzistentna/permanentna – ukoliko je trajala 7 ili više dana). Dijagnozu je postavio vodeći liječnik prema zapisu 12-kanalnog EKG-a tijekom hospitalizacije ili je dijagnoza bila ranije postavljena prema dotadašnjoj medicinskoj dokumentaciji.

Zatim su prikupljeni ostali podaci o kliničkim karakteristikama bolesnika među kojima su i oni potrebni za izračun rizika od TE događaja putem bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc kao što su: podaci o anamnezi ranijih TE događaja (CVI, TIA, periferna embolizacija), anamnezi koronarne bolesti, periferne vaskularne bolesti ili postojanja aortnog plaka, šećerne bolesti (DM), arterijske hipertenzije te anamneze nedavnog kongestivnog srčanog popuštanja. Također su prikupljeni podaci i o anamnezi aktivnog nikotinizma.

Osim toga, analizirani su i podaci o primjeni terapije do dolaska u bolnicu: peroralne antikoagulantne (varfarin, NOAK – apiksaban, rivaroksaban, dabigatran) i antiagregacijske terapije (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel), primjeni beta blokatora i antiaritmika (amiodaron, dronedaron, digitalis, propafenon). Svi neantikoagulirani ili neadekvatno antikoagulirani bolesnici s FA (osim u slučaju kontraindikacije) u našoj ustanovi rutinski dobivaju niskomolekulski heparin (LMWH) do postizanja ciljnog INR-a (ukoliko su bolesnici na varfarinu) ili do uvođenja NOAK-a.

### 4.2.2 Laboratorijski podaci

Od laboratorijskih podataka prikupljenih iz BIS-a analizirani su podaci o krvnoj slici (hemoglobin, hematokrit, trombociti), koagulogramu (protrombinsko vrijeme (PV), INR, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), fibrinogen) i biokemijskim testovima (kreatinin, glukoza u krvi (GUK)). Ostali nalazi korišteni su za pronalaženje isključnih kriterija. Laboratorijski podaci su dobiveni analizom krvi u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb na dan ili neposredno prije TEE-a tijekom

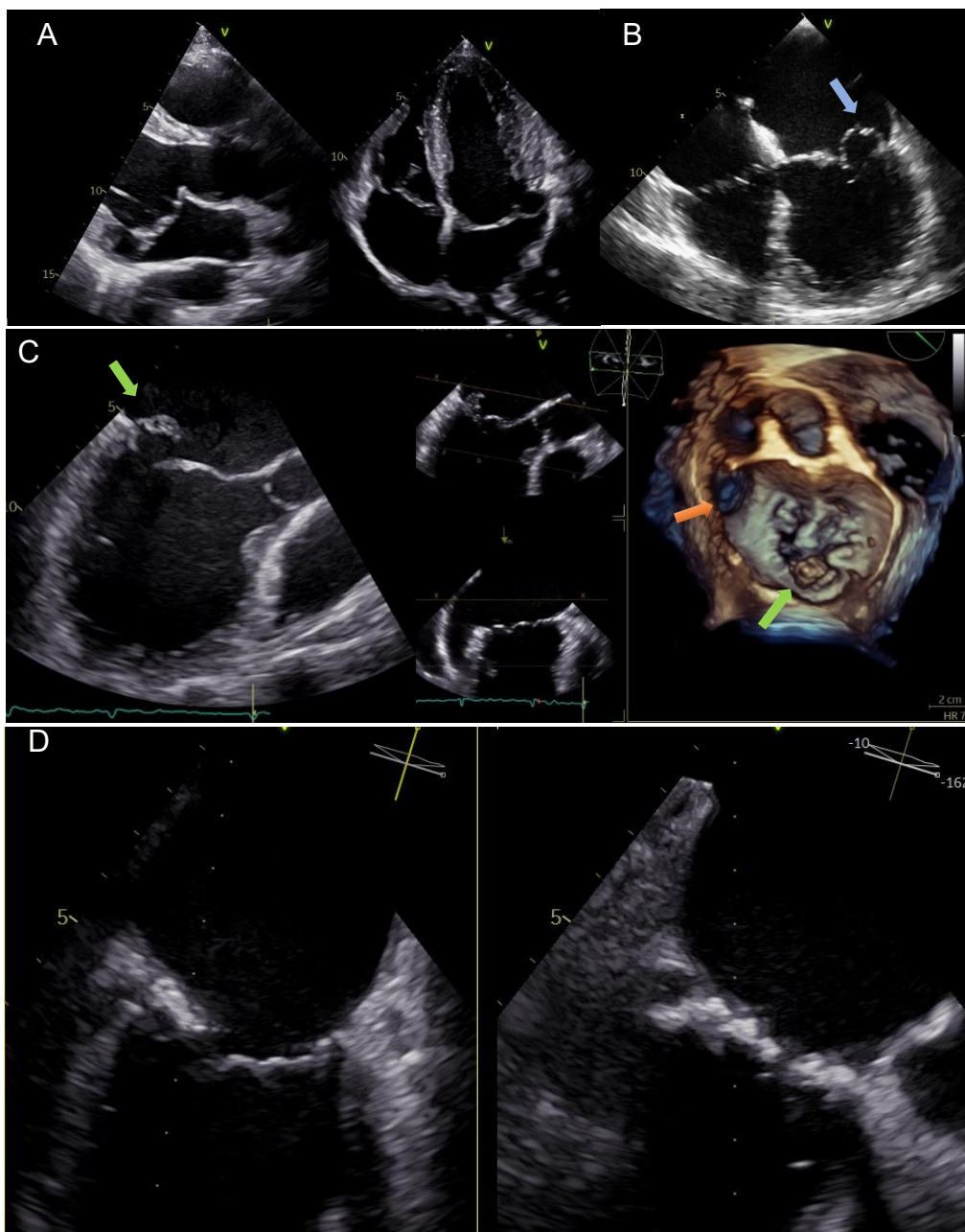
iste hospitalizacije. Navedeni laboratorijski parametri analizirani su kao potencijalni čimbenici rizika za nastanak LAT-a, LASEC-a i LAT-a ili gustog LASEC-a.

### 4.2.3 Ehokardiografski podaci

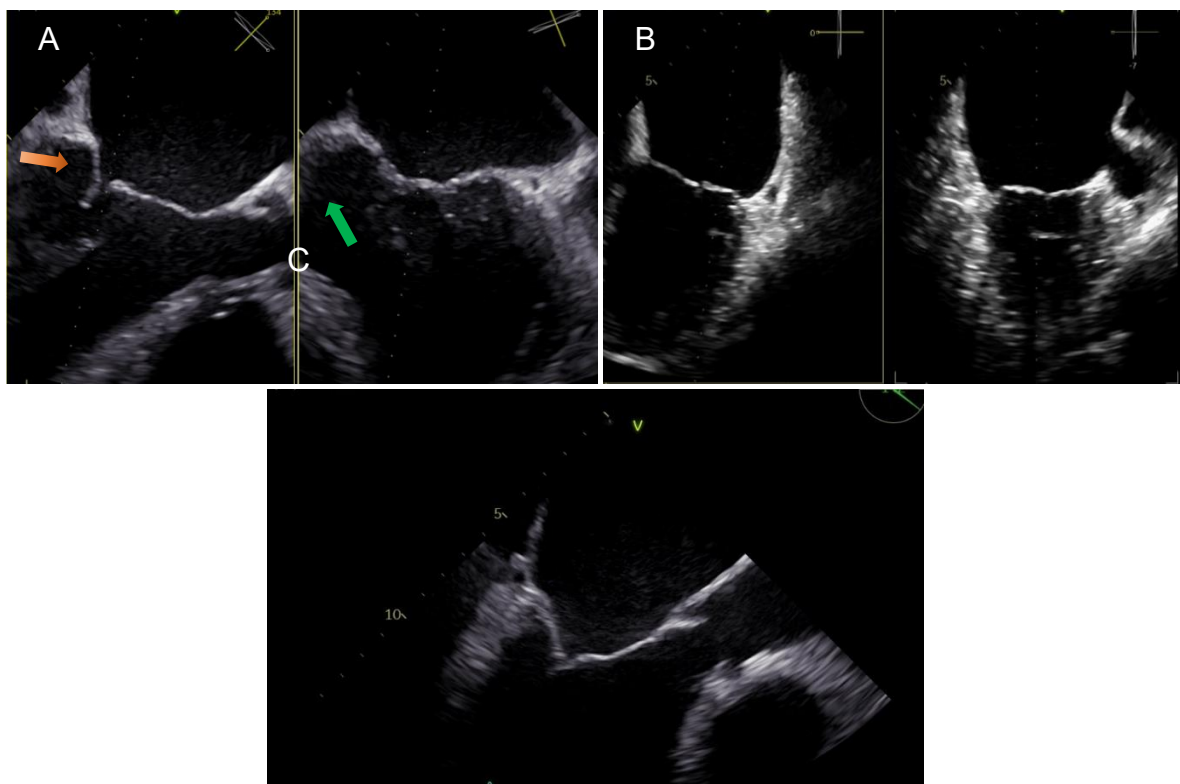
Ehokardiografski parametri prikupljeni su iz digitalne baze podataka (EchoPack, GE Healthcare, USA) Kliničke jedinice za ehokardiografiju i srčanu hemodinamiku Zavoda za neinvazivnu dijagnostiku Klinike za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb. Svi bolesnici imali su tijekom hospitalizacije učinjene ehokardiografske preglede (TTE i TEE) od strane iskusnih ehosonografičara (TTE) i/ili kardiologa (TTE i TEE) na GE Vivid 6, 7 ili E9 uređajima (GE Healthcare, USA). Transtorakalna ehokardiografija učinjena je prema protokolu Američkog ehokardiografskog društva (ASE) i EACVI-a (126) dok je TEE učinjen po protokolu iz ASE preporuka (127). Pretraga je učinjena nakon lokalne anestezije farinksa lidokainom. Najčešća indikacija za TEE je bila isključivanje LAT-a prije konverzije u SR ili izolacije plućnih vena te radi evaluacije mitralne greške, odnosno preoperativno, u slučaju indikacije za operaciju MV. Pohranjeni ehokardiografski zapisi TTE-a i TEE-a ponovno su analizirani radi ujednačavanja kriterija prilikom određivanja istraživanih parametara, te su dobiveni rezultati analize dodatno uspoređivani s od ranije postojećim pisanim nalazima u EchoPack ili BIS bazi podataka, koje su očitavali nadležni kardiolozi u vrijeme kada je bolesnik bio hospitaliziran.

Analizirani su sljedeći ehokardiografski podaci: funkcija MV, veličina LA, veličina i funkcija LV (sve iz TTE) te postojanje LAT-a i LASEC-a (iz TEE). U bolesnika s MR određen je stupanj težine greške (blaga, umjerena, teška) iz TTE-a koji se procjenjivao na način opisan u preporukama EACVI-a za procjenu regurgitirajućih grešaka (101). Stupnjevanje težine MR učinjeno je korištenjem kvalitativnih, semikvantitativnih i kvantitativnih parametara prikazanih ranije u Tablici 3.

Potom je određena dominantna etiologija nereumatske, nativne MR (primarna/organska ili sekundarna/funkcijska) (Slika 4 i Slika 5) koja je procijenjena iz TTE-a i TEE-a prema kriterijima opisanima u preporukama za ehokardiografsku procjenu nativnih valvularnih regurgitacija EACVI-a (101,102). Kod primarne etiologije razlikovali smo bolesnike s degenerativnim promjenama kuspisa od onih s prolapsom (degenerativnim ili miksomatoznim), a kod sekundarne etiologije dodatno smo podijelili MR na ventrikulsku i atrijsku. Također smo dodatno analizirali i smjer MR.



**Slika 4.** Primarna/organska MR: A) Barlowljeva bolest s prolapsom oba kuspisa MV na TTE-u, B) degenerativni prolaps posteriornog kuspisa na TEE-u (plava strelica), C) „flail“ posteriornog kuspisa na 2D i 3D TEE-u (zelene strelice), narančasta strelica prikazuje LAA, D) degenerativno promijenjena, kalcificirana MV na TEE-u



**Slika 5.** TEE prikaz sekundarne/funkcijske MR: A) ishemijska (ventrikulska) MR zbog restrikcije posteriornog kuspisa (narančasta strelica) uslijed aneurizme inferoposteriorne stijenke (zeleni strelica), B) atrijska MR uslijed dilatacije LA, C) ventrikulska MR uslijed dilatacije LV-a i „tentinga“ oba kuspisa MV

Veličina i funkcija LV, kao i veličina LA, određeni su prema posljednjim zajedničkim preporukama ASE-a i EACVI-a (126). Veličina LV-a određena je end-dijastoličkim promjerom, mjenim 2D metodom iz parasternalne duge osi (pLAX). Funkcija LV-a opisana je istisnom (ejekcijskom) frakcijom (LVEF) dobivenom iz prikaza četiri i dvije srčane šupljine koja je određena Simpsonovom metodom diska. Veličina LA određena je end-sistoličkim promjerom LA, izmjenog iz pLAX-a 2D metodom.

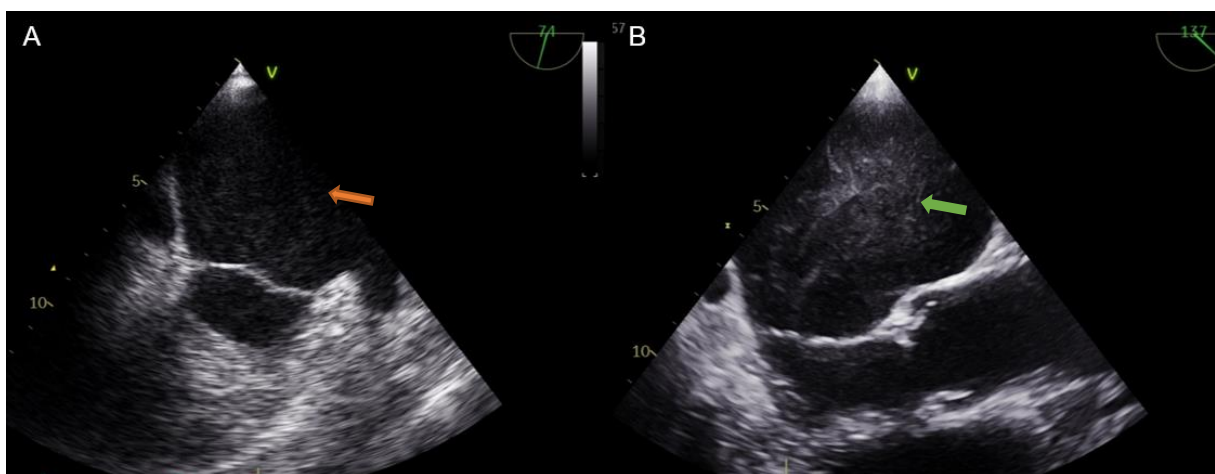
Postojanje LAT-a i LASEC-a evaluirano je iz snimki TEE-a. Slike LAA su dobivene iz pozicije sonde u gornjem i srednjem jednjaku, s različitim stupnjevima rotacije kristala sonde i prikaza srčanih struktura od 0 do 180 stupnjeva, s manualnom rotacijom sonde suprotno od kazaljke na satu, da bi se pregledao cijeli LA i LAA. Tzv. „gain“ odnosno svjetlina prikaza je podešena na vrijednosti optimalne za vizualizaciju LAT-a i LASEC-a. LAT je, kako je u uvodu već rečeno, definiran kao hiperehogena, neovisno pomična, oštro ograničena masa s jasnim rubovima odvojivim od priležećeg endokarda koji je najčešće prisutan u LAA i koji se jasno razlikuje od pektinatnih mišića

(58). LASEC je definiran kao hiperehogeni dinamički intrakavitarni odjek krvi, sporog spiralnog gibanja koji izgleda poput dima. Stupnjevali smo ga u blagi i gusti LASEC. Blagim je opisan LASEC koji se ne vidi tijekom cijelog ciklusa i u cijelom atriju pri normalnim postavkama „gain-a“ ali se razlikuje od tzv. pozadinske „bijeke buke“. Gusti LASEC je definiran izraženim spiralnim gibanjem viskozne krvi, poput gustog dima koji se jasno vidi u normalnim postavkama „gain-a“, a nema diskretne formirane mase u LA.

Također su se pregledom ehokardiografskih nalaza i/ili pohranjenih ehokardiografskih zapisa iz istraživanja isključili bolesnici s ranije navedenim isključnim kriterijima.



**Slika 6.** Tromb u aurikuli lijevog atrija (crvena strelica) na transezofagijskom UZV-u srca



**Slika 7.** Transezofagijski UZV srca: A) blagi spontani eho-kontrast u lijevom atriju (narančasta strelica), B) gusti spontani eho-kontrast u lijevom atriju (zelena strelica)

### 4.3 Statistička analiza

Statističkom analizom utvrđena je povezanost postojanja, težine i etiologije MR s pojavom LAT-a, LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a, neovisno o ostalim analiziranim čimbenicima rizika za LAT/TE. Sve registrirane varijable sažete su metodama deskriptivne statistike. Kategorijske varijable su prikazane kroz apsolutne frekvencije i odgovarajuće učestalosti, dok su kontinuirane vrijednosti prikazane kroz medijane i odgovarajuće interkvartilne raspone. S obzirom na neparametrijsku raspodjelu kontinuiranih podataka koja je provjerena Kolmogorov-Smirnovljevim testom u statističkoj analizi su se primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Razlike u kategorijskim podacima između ispitivanih skupina su analizirane Fisher-Freeman-Haltonovim egzaktnim testom, dok su se razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirale Mann-Whitney U testom, odnosno Kruksal-Wallisovim testom u slučajevima kada se ispitala razlika između tri ili više varijabli. Sve značajne vrijednosti na razini  $p < 0,05$  stavljene su kao prediktori u multivarijatni regresijski model (binarna logistička regresija – u kojoj je zavisna varijabla bila 1= promatrani klinički parametar (LAT, ukupni LASEC, LAT i/ili gusti LASEC) i 0=bez.

P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila licencirana programska podrška MedCalc® Statistical Software version 20.112 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022)

## 5 REZULTATI

U ovom presječnom opservacijskom istraživanju analizirani su podaci 502 hospitalizirana bolesnika koji su imali dijagnozu nevalvularne FA, s ili bez dijagnoze izolirane, nativne MR, a koji su imali učinjen TTE i TEE i nisu imali jedan ili više, ranije navedenih, isključnih kriterija.

### 5.1 Kliničke i demografske karakteristike ukupne ispitivane populacije

Opisna statistika ispitivanih kategorijskih varijabli prikazana je u Tablicama 4 do 7 dok su kontinuirane varijable prikazane u Tablici 8.

**Tablica 4.** Opisna statistika socio-demografskih te kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za antikoagulantnu i antiagregacijsku terapiju ukupne ispitivane populacije

		N	%
Spol	Muški	332	66,1%
	Ženski	170	33,9%
Hitno primljeni	Ne	347	69,1%
	Da	155	30,9%
FA	Permanentna/perzistentna	388	77,3%
	Paroksizmalna	114	22,7%
Acetilsalicilna kiselina	Ne	413	82,3%
	Da	89	17,7%
Klopidogrel	Ne	490	97,6%
	Da	12	2,4%
Antiagregacijska terapija	Ne	406	80,9%
	Da	96	19,1%
Varfarin	Ne	157	31,3%
	Da	345	68,7%
NOAK	Ne	466	92,8%
	Da	36	7,2%
NOAK lijek	Ne	466	92,8%
	Apiksaban	8	1,6%
	Dabigatran	15	3,0%
	Rivaroksaban	13	2,6%
Antikoagulantna terapija	Ne	121	23,9%
	Da	381	76,0%
PV-INR (na varfarinu)	< 2	170	51,7%
	≥ 2	159	48,3%

FA – fibrilacija atrija, NOAK – novi oralni antikoagulansi, PV-INR – protrombinsko vrijeme – internacionalni normalizirani omjer



**Tablica 5.** Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za terapiju antiaritmicima ukupne ispitivane populacije

		N	%
Beta blokatori	Ne	131	26,1%
	Da	371	73,9%
Propafenon	Ne	446	88,8%
	Da	56	11,2%
Amiodaron	Ne	341	67,9%
	Da	161	32,1%
Dronedaron	Ne	491	97,8%
	Da	11	2,2%
Digitalis	Ne	469	93,4%
	Da	33	6,6%
Verapamil	Ne	497	99,0%
	Da	5	1,0%

**Tablica 6.** Opisna statistika bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i njegovih pojedinih sastavnica te ostalih kliničkih kategorijskih varijabli u ukupnoj ispitivanoj populaciji

		N	%
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0 i 1	117	23,3%
	≥ 2	385	76,7%
CVI	Ne	468	93,2%
	Da	34	6,8%
TIA	Ne	489	97,4%
	Da	13	2,6%
HA	Ne	135	26,9%
	Da	367	73,1%
DM	Ne	422	84,1%
	Da	80	15,9%
PAD	Ne	462	92,0%
	Da	40	8,0%
CAD	Ne	443	88,2%
	Da	59	11,8%
Plak u aorti	Ne	442	88,0%
	Da	60	12,0%
HF	Ne	279	55,6%
	Da	223	44,4%
Aktivno pušenje	Ne	462	92,0%
	Da	40	8,0%

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - engl. Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category, CVI -cerebrovaskularni inzult, TIA – tranzitorna ishemijska ataka, HA – arterijska hipertenzija, DM – šećerna bolest, PAD – periferna arterijska bolest, CAD – koronarna bolest, HF – kongestivno srčano popuštanje ili LVEF < 40%

**Tablica 7.** Opisna statistika ehokardiografskih parametara u ukupnoj ispitivanoj populaciji

		<b>N</b>	<b>%</b>
MR	Ne	132	26,3%
	Da	370	73,7%
MR težina	Ne	132	26,3%
	Blaga	192	38,2%
	Umjerena	109	21,7%
	Teška	69	13,7%
MR etiologija	Primarna	156	42,2%
	Sekundarna	214	57,8%
MR etiologija (detaljno)	Prolaps	63	17,0%
	Degenerativna	96	25,9%
	Ventrikulska	83	22,4%
	Atrijska	128	34,6%
MR smjer	Centralni	270	73,0%
	Anteriorni	37	10,0%
	Posteriorni	63	17,0%
LAT	Ne	445	88,6%
	Da	57	11,4%
LASEC – ukupni	Ne	338	67,3%
	Da	164	32,7%
LASEC – gustoća	Ne	338	67,3%
	Blagi	98	19,5%
	Gusti	66	13,1%
LAT i/ili gusti LASEC	Ne	422	84,1%
	Da	80	15,9%
Kalcifikat mitralnog anulusa	Ne	407	81,1%
	Da	95	18,9%
LAd	Normalan	45	9,0%
	Dilatiran*	457	91,0%
LVd	Normalan	379	75,5%
	Dilatiran**	123	24,5%
LVEF	<40%	57	11,4%
	≥40%	445	88,6%

MR – mitralna regurgitacija, LAT – tromb u lijevom atriju, LASEC – spontani eho-kontrast u lijevom atriju, LAd - promjer lijevog atrija, LVd – promjer lijevog ventrikla, LVEF – istisna frakcija lijevog ventrikla Biplane metodom, \*ukoliko je LAd iz parasternalne duge osi > 40mm za muškarce i >38mm za žene (126), \*\*ukoliko je LVd iz parasternalne duge osi >58mm za muškarce i >52mm za žene (126)

**Tablica 8.** Opisna statistika ispitivanih kvantitativnih varijabli ukupne ispitivane populacije prikazanih kroz medijane i interkvartilne raspone

	N	Min	Max	Kvartile		
				25.	Medijan	75.
Dob (godine)	502	27,00	91,00	58,00	66,00	71,00
APTV (s)	380	19,60	66,70	26,85	30,70	35,58
PV	479	0,04	1,24	0,30	0,44	0,88
PV-INR	481	0,88	6,00	1,06	1,53	2,23
PV (na varfarinu)	328	0,04	1,23	0,26	0,35	0,46
PV-INR (na varfarinu)	329	0,89	6,00	1,49	1,97	2,49
Fibrinogen (g/L)	354	0,70	8,20	3,18	3,80	4,63
Kreatinin (umol/L)	461	44,00	781,00	90,00	105,00	121,50
Hematokrit	446	0,27	0,59	0,40	0,43	0,45
Hemoglobin (g/L)	464	86,00	195,00	136,00	144,00	154,00
Trombociti ( $\times 10^9$ )	458	99,00	407,00	177,00	203,00	237,00
GUK (mmol/L)	438	2,20	13,70	5,00	5,60	6,30
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	502	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00
LAd* (mm)	502	26,00	76,00	43,00	47,00	51,00
LVd** (mm)	502	36,00	74,00	46,00	51,00	56,00
LVEF (%)	502	15,00	78,00	46,50	57,50	65,00
Srčana frekvencija za vrijeme TEE (/min)	501	47,00	180,00	82,00	101,00	121,00

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, PV – protrombinsko vrijeme, PV-INR – protrombinsko vrijeme – internacionalni normalizirani omjer, GUK – glukoza u krvi, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - engl. Congestive heart failure, Hypertension, Age  $\geq 75$  years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category, LAd – promjer lijevog atrija, LVd - promjer lijevog ventrikla, LVEF - istisna frakcija lijevog ventrikla, TEE – transezofagijska ehokardiografija, \*2D metodom iz prikaza parasternalne duge osi u end-sistoli, \*\*2D metodom iz prikaza parasternalne duge osi u end-dijastoli

U Tablicama 4 - 8 vidimo da je medijan dobi ispitanika bio 66,00 godina (IQR 58,00-71,00) i da su 66,1% bolesnika bili muškarci. 77,3% bolesnika imalo je perzistentnu/permanentnu FA, a neku vrstu peroralne antikoagulantne terapije do dolaska u bolnicu uzimalo je 76% bolesnika (68,7% varfarin, a 7,2% NOAK-a). Od ukupnog broja bolesnika na varfarinu, 51,7% bolesnika nije bilo adekvatno antikoagulirano, tj. imalo je INR < 2. Medijan vrijednosti INR-a u bolesnika na varfarinu bio je 1,97 (IQR 1,49 – 2,49), a u ukupnoj populaciji iznosio je 1,53 (IQR 1,06 – 2,23). 19,1% bolesnika uzimalo je antiagregacijsku terapiju aspirinom i/ili klopidogrelom.

Većina bolesnika (76,7%) je imala bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , a medijan je iznosio 3,00 (IQR 2,00 - 4,00). Učestalost pojedinih sastavnica CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava prikazana je u Tablici 6.

Ehokardiografski parametri su prikazani u Tablici 7. Što se tiče MR, 73,7% ispitivane populacije imalo je MR, od toga 38,2% blagu, 21,7% umjerenu, a najmanje je bilo onih s teškom MR 13,7%. Što se tiče etiologije MR, nešto više je bilo bolesnika sa sekundarnom MR, točnije 57,8%, a što se tiče smjera MR mlaza, najučestaliji je bio centralni smjer kojeg je imalo 73,0% bolesnika s MR. Ukupna prevalencija LAT-a u ispitivanoj populaciji iznosila je 11,4%, dok je ukupni LASEC bio prisutan u njih 32,7% a gusti LASEC u 13,1% bolesnika. Kombinirani ishod LAT i/ili gusti LASEC imalo je 15,9% ispitanika. Većina bolesnika imala je dilatiran LA (91,0%), dok je njih 24,5% imalo dilatiran LV. Medijan LVEF iznosio je 57,50% (IQR 46,50-65,00), a 11,4% bolesnika imalo je LVEF < 40%.

Ostale kvantitativne vrijednosti laboratorijskih i drugih parametara prikazane su u Tablici 8.

## **5.2 Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na prisutnost mitralne regurgitacije**

Razlike u demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama između skupina bolesnika bez i s prisutnom MR prikazane su u Tablicama 9 – 12, dok su razlike u vrijednostima pojedinih kliničkih kvantitativnih varijabli između tih dviju skupina prikazane u Tablici 13. U skupini bolesnika s prisutnom MR bio je značajno viši udio žena u odnosu na skupinu koja nema MR (37,6 vs 23,5%,  $p=0,004$ ). Nije bilo značajnih razlika u varijablama vezanima za primjenu antiagregacijske i antikoagulantne terapije, učestalosti paroksizmalne FA te u primjerni terapije antiaritmicima.

Međutim, bolesnici s prisutnom MR imali su značajno više onih s povišenim bodovnim sustavom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  ( $p<0,001$ ), HA ( $p=0,022$ ), CAD ( $p=0,041$ ) i HF ( $p<0,001$ ). Bolesnici s MR imali su značajno veći udio onih s kalcifikatom mitralnog anulusa ( $p<0,001$ ), s dilatiranim LA i LV ( $p<0,001$ ) te s LVEF < 40% ( $p=0,025$ ) u odnosu na bolesnike bez MR.

Ukoliko usporedimo ove dvije skupine bolesnika prema kvantitativnim varijablama prikazanim u Tablici 13, vidimo da su bolesnici s prisutnom MR bili značajno stariji ( $p=0,001$ ), imali su statistički značajno niže vrijednosti hematokrita ( $p=0,028$ ) i hemoglobina ( $p=0,014$ ) te nižu vrijednost LVEF ( $p=0,013$ ). Isto tako, imali

su značajno više vrijednosti bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc te veći promjer LA i LV (p<0,001).

**Tablica 9.** Razlike u pojedinim demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama (antikoagulantna i antiagregacijska terapija) s obzirom na prisutnost MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR				p
		Nema		Ima		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	101	76,5%	231	62,4%	<b>0,004</b>
	Ženski	31	23,5%	139	37,6%	
Hitno primljeni	Ne	85	64,4%	262	70,8%	0,188
	Da	47	35,6%	108	29,2%	
FA	Permanentna/perzistentna	94	71,2%	294	79,5%	0,069
	Paroksizmalna	38	28,8%	76	20,5%	
Acetilsalicilna kiselina	Ne	107	81,1%	306	82,7%	0,691
	Da	25	18,9%	64	17,3%	
Klopidogrel	Ne	131	99,2%	359	97,0%	0,198
	Da	1	0,8%	11	3,0%	
Antiagregacijska terapija	Ne	107	81,1%	299	80,8%	>0,999
	Da	25	18,9%	71	19,2%	
Varfarin	Ne	45	34,1%	112	30,3%	0,445
	Da	87	65,9%	258	69,7%	
NOAK	Ne	127	96,2%	339	91,6%	0,08
	Da	5	3,8%	31	8,4%	
NOAK vrsta	Ne	127	96,2%	339	91,6%	0,241
	Apiksaban	2	1,5%	6	1,6%	
	Dabigatran	1	0,8%	14	3,8%	
	Rivaroksaban	2	1,5%	11	3,0%	
Antikoagulantna terapija	Ne	40	30,3%	81	21,9%	0,058
	Da	92	69,7%	289	78,1%	
PV-INR (na varfarinu)	< 2	46	53,5%	124	51,0%	0,708
	≥ 2	40	46,5%	119	49,0%	

**Tablica 10.** Razlike u primjeni antiaritmijske terapije s obzirom na prisutnost MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR				p
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Beta blokatori	Ne	41	31,1%	90	24,3%	0,135
	Da	91	68,9%	280	75,7%	
Propafenon	Ne	114	86,4%	332	89,7%	0,334
	Da	18	13,6%	38	10,3%	
Amiodaron	Ne	95	72,0%	246	66,5%	0,278
	Da	37	28,0%	124	33,5%	
Dronedaron	Ne	127	96,2%	364	98,4%	0,168
	Da	5	3,8%	6	1,6%	
Digitalis	Ne	127	96,2%	342	92,4%	0,155
	Da	5	3,8%	28	7,6%	
Verapamil	Ne	132	100,0%	365	98,6%	0,333
	Da	0	0,0%	5	1,4%	

**Tablica 11.** Razlike u bodovnom sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i njegovim sastavnicama te drugim kliničkim varijablama s obzirom na prisutnost MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR				p
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0 i 1	49	37,1%	68	18,4%	<b>&lt;0,001</b>
	≥ 2	83	62,9%	302	81,6%	
CVI	Ne	123	93,2%	345	93,2%	>0,999
	Da	9	6,8%	25	6,8%	
TIA	Ne	130	98,5%	359	97,0%	0,529
	Da	2	1,5%	11	3,0%	
HA	Ne	46	34,8%	89	24,1%	<b>0,022</b>
	Da	86	65,2%	281	75,9%	
DM	Ne	108	81,8%	314	84,9%	0,409
	Da	24	18,2%	56	15,1%	
PAD	Ne	122	92,4%	340	91,9%	>0,999
	Da	10	7,6%	30	8,1%	
CAD	Ne	123	93,2%	320	86,5%	<b>0,041</b>
	Da	9	6,8%	50	13,5%	
Plak u aorti	Ne	116	87,9%	326	88,1%	>0,999
	Da	16	12,1%	44	11,9%	
HF	Ne	99	75,0%	180	48,6%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	33	25,0%	190	51,4%	
Aktivno pušenje	Ne	123	93,2%	339	91,6%	0,709
	Da	9	6,8%	31	8,4%	

**Tablica 12.** Razlike u pojedinim ehokardiografskim kategorijskim varijablama s obzirom na prisutnost MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR				p
		Nema		Ima		
		N	%	N	%	
LAT	Ne	119	90,2%	326	88,1%	0,632
	Da	13	9,8%	44	11,9%	
LASEC ukupni	Ne	94	71,2%	244	65,9%	0,282
	Da	38	28,8%	126	34,1%	
LASEC	Ne	94	71,2%	244	65,9%	0,566
	Blagi	22	16,7%	76	20,5%	
	Gusti	16	12,1%	50	13,5%	
LAT i/ili gusti LASEC	Ne	116	87,9%	306	82,7%	0,212
	Da	16	12,1%	64	17,3%	
Kalcifikat mitralnog anulusa	Ne	121	91,7%	286	77,3%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	11	8,3%	84	22,7%	
LAd	Normalan	33	25,0%	12	3,2%	<b>&lt;0,001</b>
	Dilatiran	99	75,0%	358	96,8%	
LVd	Normalan	119	90,2%	260	70,3%	<b>&lt;0,001</b>
	Dilatiran	13	9,8%	110	29,7%	
LVEF	< 40%	8	6,1%	49	13,2%	<b>0,025</b>
	≥ 40%	124	93,9%	321	86,8%	

**Tablica 13.** Razlike u vrijednostima pojedinih kliničkih kvantitativnih varijabli prikazanih kroz medijane i interkvartilne raspone, s obzirom na prisutnost MR: Mann-Whitney U test

	MR	N	Min	Max	Kvartile			p
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Ne	132	27,00	84,00	54,25	63,00	70,00	<b>0,001</b>
	Da	370	30,00	91,00	59,00	67,00	73,00	
APTV (s)	Ne	108	20,20	65,50	26,65	30,75	35,20	0,477
	Da	272	19,60	66,70	27,00	30,65	35,68	
PV	Ne	129	0,13	1,24	0,30	0,42	0,99	0,225
	Da	350	0,04	1,24	0,30	0,45	0,84	
PV-INR	Ne	130	0,89	4,20	1,00	1,50	2,21	0,162
	Da	351	0,88	6,00	1,08	1,53	2,24	
PV (na varfarinu)	Ne	85	0,13	1,13	0,24	0,36	0,42	0,612
	Da	243	0,04	1,23	0,26	0,34	0,49	
PV-INR (na varfarinu)	Ne	86	0,89	4,20	1,50	1,91	2,57	0,828
	Da	243	0,90	6,00	1,47	1,98	2,48	
Fibrinogen (g/L)	Ne	98	2,20	7,00	3,20	3,60	4,53	0,411
	Da	256	0,70	8,20	3,10	3,90	4,70	
Kreatinin (umol/L)	Ne	121	68,00	658,00	92,00	106,00	120,00	0,826
	Da	340	44,00	781,00	90,00	105,00	122,00	
Hematokrit	Ne	121	0,28	0,51	0,40	0,44	0,46	<b>0,028</b>
	Da	325	0,27	0,59	0,40	0,43	0,45	
Hemoglobin (g/L)	Ne	124	100,00	172,00	137,00	146,00	158,00	<b>0,014</b>
	Da	340	86,00	195,00	135,00	144,00	152,00	
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	Ne	122	114,00	374,00	177,00	214,00	254,00	0,256
	Da	336	99,00	407,00	177,00	201,00	233,75	
GUK (mmol/L)	Ne	117	4,40	13,60	5,10	5,60	6,25	0,471
	Da	321	2,20	13,70	5,00	5,60	6,30	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Ne	132	0,00	7,00	1,00	2,00	3,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	370	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	
LAd (mm)	Ne	132	26,00	59,00	40,00	44,50	48,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	370	31,00	76,00	45,00	48,00	53,00	
LVd (mm)	Ne	132	36,00	62,00	45,00	50,00	54,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	370	37,00	74,00	47,00	52,00	57,00	
LVEF (%)	Ne	132	20,00	78,00	51,25	60,00	65,00	<b>0,013</b>
	Da	370	15,00	77,00	45,00	55,00	65,00	
Srčana frekvencija za vrijeme TEE /min	Ne	131	53,00	170,00	84,00	100,00	120,00	0,8
	Da	370	47,00	180,00	81,00	102,50	122,00	



### **5.3 Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na težinu mitralne regurgitacije**

U Tablicama 14 - 18 prikazane su razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim kategorijskim varijablama među skupinama bolesnika ovisno o prisutnom stupnju težine MR. U Tablici 19 prikazane su razlike u kvantitativnim varijablama među navedenim skupinama.

Skupine su se značajno razlikovale po zastupljenosti ženskog spola koji je najzastupljeniji bio u bolesnika s umjerenom MR ( $p=0,01$ ). U skupini s teškom MR češće je bila zastupljena terapija NOAK-om ( $p=0,007$ ) i to posebno dabigatranom i rivaroksabanom ( $p=0,037$ ), beta-blokatorima ( $p=0,024$ ), digitalisom ( $p=0,001$ ) i verapamilom ( $p=0,009$ ), a značajno rjeđe propafenom ( $p=0,01$ ). Skupine se nisu razlikovale prema primjeni varfarina, ali je u skupini s teškom MR bilo najmanje adekvatno antikoaguliranih bolesnika s  $INR \geq 2$  ( $p=0,023$ ).

Bolesnici s umjerenom i teškom MR imali su značajno više bolesnika s  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  nego bolesnici bez ili s blagom MR ( $p<0,001$ ). Prevalencija CAD ( $p=0,002$ ) i HF ( $p<0,01$ ) je bila progresivno značajno veća u bolesnika s većim stupnjem težine MR.

S progresivnim porastom težine MR značajno je bio veći udio primarne MR ( $p<0,001$ ) i to na račun prolapsa ( $p<0,001$ ), dok je sekundarna MR najčešće bila prisutna u blagoj MR ( $p<0,001$ ) i to na račun atrijske etiologije ( $p<0,001$ ). S porastom težine MR bio je sve manji udio bolesnika s LAT-om ( $p=0,002$ ), ukupnim LASEC-om ( $p<0,001$ ), blagim odnosno gustim LASEC-om ( $p<0,001$ ), LAT-om i/ili gustim LASEC-om ( $p<0,001$ ). S porastom težine MR bilo je sve više bolesnika s kalcifikatom mitralnog anulusa ( $p=0,001$ ) te onih s dilatiranim LA i LV ( $p<0,001$ ).

Ukoliko promatramo razlike u kvantitativnim varijablama, vidimo da su bolesnici s umjerenom i teškom MR bili značajno stariji u odnosu na one bez i s blagom MR ( $p<0,001$ ). Bolesnici s teškom MR imali su značajno najnižu vrijednosti APTV-a ( $p=0,047$ ) i PV-INR-a, kako u ukupnoj ispitivanoj populaciji ( $p=0,046$ ) tako i u onih bolesnika koji su bili na varfarinu ( $p=0,003$ ).

Od laboratorijskih parametara vidimo da su značajno najniže vrijednosti hemoglobina imali bolesnici s umjerenom MR ( $p=0,032$ ), dok je broj trombocita progresivno padao s porastom težine MR ( $p=0,005$ ). Vrijednosti  $CHA_2DS_2-VASc$ -a su

se značajno razlikovale među skupinama s različitom težinom MR ( $p < 0,001$ ). Promjer LA i LV je bio progresivno veći s porastom stupnja težine MR ( $p < 0,001$ ). Najnižu vrijednost LVEF imali su bolesnici s umjerenom MR ( $p = 0,008$ ) dok su značajno najnižu srčanu frekvenciju prilikom TEE-a imali oni s teškom MR ( $p = 0,041$ ).

**Tablica 14.** Razlike u vrijednostima pojedinih demografskih i kliničkih kategorijskih varijabli (antiagregacijska i antikoagulantna terapija) s obzirom na težinu MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR težina								p
		Nema		Blaga		Umjerenjena		Teška		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	101	76,5%	120	62,5%	63	57,8%	48	69,6%	<b>0,01</b>
	Ženski	31	23,5%	72	37,5%	46	42,2%	21	30,4%	
Hitno primljeni	Ne	85	64,4%	135	70,3%	78	71,6%	49	71,0%	0,598
	Da	47	35,6%	57	29,7%	31	28,4%	20	29,0%	
FA	Permanentna/ perzistentna	94	71,2%	153	79,7%	89	81,7%	52	75,4%	0,198
	Paroksizmalna	38	28,8%	39	20,3%	20	18,3%	17	24,6%	
Acetilsalicilna kiselina	Ne	107	81,1%	159	82,8%	91	83,5%	56	81,2%	0,952
	Da	25	18,9%	33	17,2%	18	16,5%	13	18,8%	
Klopidogrel	Ne	131	99,2%	185	96,4%	106	97,2%	68	98,6%	0,409
	Da	1	0,8%	7	3,6%	3	2,8%	1	1,4%	
Antiagregacijska terapija	Ne	107	81,1%	155	80,7%	88	80,7%	56	81,2%	1,000
	Da	25	18,9%	37	19,3%	21	19,3%	13	18,8%	
Varfarin	Ne	45	34,1%	56	29,2%	32	29,4%	24	34,8%	0,687
	Da	87	65,9%	136	70,8%	77	70,6%	45	65,2%	
NOAK	Ne	127	96,2%	178	92,7%	104	95,4%	57	82,6%	<b>0,007</b>
	Da	5	3,8%	14	7,3%	5	4,6%	12	17,4%	
NOAK vrsta	Ne	127	96,2%	178	92,7%	104	95,4%	57	82,6%	<b>0,037</b>
	Apiksaban	2	1,5%	3	1,6%	2	1,8%	1	1,4%	
	Dabigatran	1	0,8%	7	3,6%	2	1,8%	5	7,2%	
	Rivaroksaban	2	1,5%	4	2,1%	1	0,9%	6	8,7%	
Antikoagulantna terapija	Ne	40	30,3%	42	21,9%	27	24,8%	12	17,4%	0,177
	Da	92	69,7%	150	78,1%	82	75,2%	57	82,6%	
PV-INR (varfarin)	<2	46	53,5%	63	49,6%	30	41,7%	31	70,5%	<b>0,023</b>
	≥2	40	46,5%	64	50,4%	42	58,3%	13	29,5%	

**Tablica 15.** Razlike u terapiji antiaritmicima s obzirom na težinu MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR težina								p
		Nema		Blaga		Umjerena		Teška		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Beta-blokatori	Ne	41	31,1%	48	25,0%	33	30,3%	9	13,0%	<b>0,024</b>
	Da	91	68,9%	144	75,0%	76	69,7%	60	87,0%	
Propafenon	Ne	114	86,4%	165	85,9%	99	90,8%	68	98,6%	<b>0,01</b>
	Da	18	13,6%	27	14,1%	10	9,2%	1	1,4%	
Amiodaron	Ne	95	72,0%	120	62,5%	73	67,0%	53	76,8%	0,108
	Da	37	28,0%	72	37,5%	36	33,0%	16	23,2%	
Dronedaron	Ne	127	96,2%	189	98,4%	106	97,2%	69	100,0%	0,304
	Da	5	3,8%	3	1,6%	3	2,8%	0	0,0%	
Digitalis	Ne	127	96,2%	181	94,3%	105	96,3%	56	81,2%	<b>0,001</b>
	Da	5	3,8%	11	5,7%	4	3,7%	13	18,8%	
Verapamil	Ne	132	100,0%	192	100,0%	106	97,2%	67	97,1%	<b>0,009</b>
	Da	0	0,0%	0	0,0%	3	2,8%	2	2,9%	

**Tablica 16.** Razlike u bodovnom sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i pojedinim njegovim sastavnicama s obzirom na težinu MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR težina								p
		Nema		Blaga		Umjerena		Teška		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0 i 1	49	37,1%	41	21,4%	15	13,8%	12	17,4%	<b>&lt;0,001</b>
	≥ 2	83	62,9%	151	78,6%	94	86,2%	57	82,6%	
CVI	Ne	123	93,2%	182	94,8%	101	92,7%	62	89,9%	0,564
	Da	9	6,8%	10	5,2%	8	7,3%	7	10,1%	
TIA	Ne	130	98,5%	187	97,4%	106	97,2%	66	95,7%	0,691
	Da	2	1,5%	5	2,6%	3	2,8%	3	4,3%	
HA	Ne	46	34,8%	43	22,4%	26	23,9%	20	29,0%	0,075
	Da	86	65,2%	149	77,6%	83	76,1%	49	71,0%	
DM	Ne	108	81,8%	159	82,8%	94	86,2%	61	88,4%	0,557
	Da	24	18,2%	33	17,2%	15	13,8%	8	11,6%	
PAD	Ne	122	92,4%	177	92,2%	101	92,7%	62	89,9%	0,91
	Da	10	7,6%	15	7,8%	8	7,3%	7	10,1%	
CAD	Ne	123	93,2%	176	91,7%	89	81,7%	55	79,7%	<b>0,002</b>
	Da	9	6,8%	16	8,3%	20	18,3%	14	20,3%	
Plak u aorti	Ne	116	87,9%	162	84,4%	99	90,8%	65	94,2%	0,125
	Da	16	12,1%	30	15,6%	10	9,2%	4	5,8%	
HF	Ne	99	75,0%	107	55,7%	55	50,5%	18	26,1%	<b>&lt;0,01</b>
	Da	33	25,0%	85	44,3%	54	49,5%	51	73,9%	
Aktivno pušenje	Ne	123	93,2%	179	93,2%	98	89,9%	62	89,9%	0,63
	Da	9	6,8%	13	6,8%	11	10,1%	7	10,1%	

**Tablica 17.** Razlike u pojedinim ehokardiografskim kategorijskim varijablama s obzirom na težinu MR: Fisher-Freeman-Haltonov test

		MR težina								P
		Nema		Blaga		Umjerena		Teška		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
MR etiologija	Primarna			58	30,2%	48	44,0%	50	72,5%	<0,001
	Sekundarna			134	69,8%	61	56,0%	19	27,5%	
MR etiologija (detaljno)	Ventrikulska			36	18,8%	33	30,3%	14	20,3%	<0,001
	Atrijska			96	50,0%	27	24,8%	5	7,2%	
	Prolaps			3	1,6%	16	14,7%	44	63,8%	
MR smjer	Degenerativna			57	29,7%	33	30,3%	6	8,7%	<0,001
	Centralna			176	91,7%	80	73,4%	14	20,3%	
	Anteriorna			0	0,0%	7	6,4%	30	43,5%	
LAT	Posteriorna			16	8,3%	22	20,2%	25	36,2%	0,002
	Ne	119	90,2%	159	82,8%	99	90,8%	68	98,6%	
LASEC ukupni	Da	13	9,8%	33	17,2%	10	9,2%	1	1,4%	<0,001
	Ne	94	71,2%	104	54,2%	79	72,5%	61	88,4%	
LASEC	Da	38	28,8%	88	45,8%	30	27,5%	8	11,6%	<0,001
	Nema	94	71,2%	104	54,2%	79	72,5%	61	88,4%	
	Blagi	22	16,7%	47	24,5%	22	20,2%	7	10,1%	
LAT i/ili gusti LASEC	Gusti	16	12,1%	41	21,4%	8	7,3%	1	1,4%	<0,001
	Ne	116	87,9%	143	74,5%	96	88,1%	67	97,1%	
Kalcifikat mitralnog anulusa	Da	16	12,1%	49	25,5%	13	11,9%	2	2,9%	0,001
	Ne	121	91,7%	153	79,7%	84	77,1%	49	71,0%	
LAd	Da	11	8,3%	39	20,3%	25	22,9%	20	29,0%	<0,001
	Normalan	33	25,0%	10	5,2%	2	1,8%	0	0,0%	
LVd	Dilatiran	99	75,0%	182	94,8%	107	98,2%	69	100,0%	<0,001
	Normalan	119	90,2%	165	85,9%	70	64,2%	25	36,2%	
LVEF	Dilatiran	13	9,8%	27	14,1%	39	35,8%	44	63,8%	0,132
	<40%	8	6,1%	23	12,0%	16	14,7%	10	14,5%	
	≥40%	124	93,9%	169	88,0%	93	85,3%	59	85,5%	

**Tablica 18.** Razlike u pojedinim demografskim i laboratorijskim kvantitativnim vrijednostima parametara koagulacije s obzirom na težinu MR: Kruskal-Wallisov test

	MR težina	N	Min	Max	Kvartile			p
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Nema	132	27,00	84,00	54,25	63,00	70,00	<b>&lt;0,001</b>
	Blaga	192	33,00	91,00	58,00	65,50	71,00	
	Umjerena	109	30,00	85,00	61,50	68,00	74,50	
	Teška	69	36,00	83,00	59,00	68,00	72,50	
APTV (s)	Nema	108	20,20	65,50	26,65	30,75	35,20	<b>0,047</b>
	Blaga	151	19,60	57,90	27,00	31,00	36,00	
	Umjerena	77	21,60	66,70	27,95	31,50	36,15	
	Teška	44	19,80	49,00	24,93	28,30	32,88	
PV	Nema	129	0,13	1,24	0,30	0,42	0,99	<b>0,043</b>
	Blaga	180	0,09	1,24	0,29	0,43	0,88	
	Umjerena	104	0,04	1,20	0,27	0,40	0,82	
	Teška	66	0,10	1,14	0,34	0,68	0,83	
PV-INR	Nema	130	0,89	4,20	1,00	1,50	2,21	<b>0,046</b>
	Blaga	181	0,89	5,20	1,07	1,60	2,27	
	Umjerena	104	0,88	6,00	1,10	1,74	2,40	
	Teška	66	0,92	5,00	1,09	1,21	1,94	
PV (na varfarinu)	Nema	85	0,13	1,13	0,24	0,36	0,42	<b>0,003</b>
	Blaga	127	0,09	1,23	0,26	0,34	0,48	
	Umjerena	72	0,04	0,96	0,22	0,32	0,42	
	Teška	44	0,10	1,10	0,30	0,45	0,74	
PV-INR (na varfarinu)	Nema	86	0,89	4,20	1,50	1,91	2,57	<b>0,003</b>
	Blaga	127	0,90	5,20	1,47	2,01	2,48	
	Umjerena	72	1,01	6,00	1,64	2,13	2,71	
	Teška	44	0,95	5,00	1,16	1,53	2,18	
Fibrinogen	Nema	98	2,20	7,00	3,20	3,60	4,53	0,794
	Blaga	141	0,70	8,20	3,10	3,80	4,70	
	Umjerena	72	2,20	7,60	3,20	3,85	4,85	
	Teška	43	2,00	7,00	3,10	3,90	4,57	

**Tablica 19.** Razlike u vrijednostima pojedinih kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskih kvantitativnih varijabli s obzirom na težinu MR: Kruskal-Wallisov test

	MR težina	N	Min	Max	Kvartile			P
					25.	Medijan	75.	
Kreatinin (umol/L)	Nema	121	68,00	658,00	92,00	106,00	120,00	0,077
	Blaga	177	56,00	219,00	92,00	107,00	121,00	
	Umjerena	99	44,00	781,00	86,00	99,00	118,00	
	Teška	64	55,00	226,00	90,25	110,00	131,00	
Hematokrit	Nema	121	0,28	0,51	0,40	0,44	0,46	0,051
	Blaga	167	0,31	0,53	0,41	0,43	0,45	
	Umjerena	94	0,27	0,49	0,39	0,42	0,45	
	Teška	64	0,31	0,59	0,39	0,43	0,46	
Hemoglobin (g/L)	Nema	124	100,00	172,00	137,00	146,00	158,00	0,032
	Blaga	176	102,00	181,00	137,00	144,00	152,00	
	Umjerena	100	86,00	168,00	134,25	142,00	151,00	
	Teška	64	101,00	195,00	131,00	146,00	152,75	
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	Nema	122	114,00	374,00	177,00	214,00	254,00	0,005
	Blaga	174	104,00	388,00	186,75	208,00	244,25	
	Umjerena	98	106,00	405,00	170,75	193,50	220,25	
	Teška	64	99,00	407,00	167,25	191,00	224,50	
GUK (mmol/L)	Nema	117	4,40	13,60	5,10	5,60	6,25	0,766
	Blaga	166	4,00	13,70	4,90	5,50	6,20	
	Umjerena	92	3,40	12,00	5,00	5,60	6,50	
	Teška	63	2,20	11,50	5,00	5,60	6,40	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Nema	132	0,00	7,00	1,00	2,00	3,00	<0,001
	Blaga	192	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	
	Umjerena	109	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	
	Teška	69	0,00	6,00	2,00	3,00	4,00	
LAd (mm)	Nema	132	26,00	59,00	40,00	44,50	48,00	<0,001
	Blaga	192	31,00	65,00	44,00	47,00	50,00	
	Umjerena	109	39,00	67,00	44,00	48,00	51,00	
	Teška	69	42,00	76,00	52,00	58,00	64,00	
LVd (mm)	Nema	132	36,00	62,00	45,00	50,00	54,00	<0,001
	Blaga	192	39,00	67,00	46,00	50,00	54,00	
	Umjerena	109	37,00	74,00	47,00	53,00	58,00	
	Teška	69	43,00	73,00	55,00	58,00	63,50	
LVEF (%)	Nema	132	20,00	78,00	51,25	60,00	65,00	0,008
	Blaga	192	20,00	75,00	45,00	55,00	65,00	
	Umjerena	109	15,00	73,00	43,50	55,00	62,50	
	Teška	69	18,00	77,00	48,00	60,00	68,00	
Srčana frekvencija za vrijeme TEE /min	Nema	131	53,00	170,00	84,00	100,00	120,00	0,041
	Blaga	192	47,00	180,00	83,25	104,00	126,00	
	Umjerena	109	54,00	170,00	83,00	106,00	121,00	
	Teška	69	54,00	160,00	75,00	93,00	115,00	

#### **5.4 Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na prisutnost tromba u lijevom atriju**

Razlike u pojedinim demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika, između skupina koje imaju ili nemaju pozitivan nalaz LAT-a na TEE-u, prikazane su u Tablicama 20 - 24. Ukoliko promatramo kategorijske varijable u Tablicama 20 - 23 vidimo da su značajne razlike prisutne u vrsti FA gdje je perzistentna/permanentna FA zastupljenija u skupini s pozitivnim LAT-om (91,2% vs 75,5%,  $p=0,007$ ). U toj skupini također je bilo više bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (87,7% vs 74,4%,  $p=0,031$ ). Skupine se nisu razlikovale prema udjelu dobro antikoaguliranih bolesnika ( $p=0,243$ ) iako je trend pokazivao manji udio takvih bolesnika u skupini s LAT.

U skupini koja ima pozitivan nalaz LAT-a značajno je učestalija bila primjena beta blokatora ( $p=0,001$ ), digitalisa ( $p<0,001$ ). Isto tako, u toj skupini češće su zastupljeni  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  ( $p=0,004$ ) i HF ( $p<0,001$ ).

Od ehokardiografskih parametara vidimo da su bolesnici s LAT-om imali češće blagu, a rjeđe umjerenu i tešku MR ( $p=0,002$ ) u odnosu na one bez LAT-a. Također su imali češće MR sekundarne etiologije ( $p=0,015$ ) i to na račun ventrikulske ( $p<0,001$ ) i centralni smjer MR ( $p=0,002$ ). Također su imali učestaliju prisutnost ukupnog LASEC-a ( $p<0,001$ ) i to na račun gustog ( $p<0,001$ ). Svi bolesnici imali su dilatiran LA ( $p=0,004$ ), značajno češće od onih bez LAT-a imali su i dilatiran LV ( $p=0,013$ ) te sniženu LVEF  $< 40\%$  ( $p<0,001$ ).

Ukoliko promatramo kontinuirane varijable, bodovni sustav  $CHA_2DS_2-VASc$  bio je značajno veći u skupini ispitanika s pozitivnim nalazom LAT-a ( $p=0,017$ ), dok je vrijednost LVEF bila značajno niža ( $p<0,001$ ).



**Tablica 20.** Razlike u pojedinim demografskim i kliničkim kategorijskim vrijednostima (antikoagulantna i antiagregacijska terapija) između skupina ovisno o prisutnosti LAT-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	299	67,2%	33	57,9%	0,182
	Ženski	146	32,8%	24	42,1%	
Hitno primljeni	Ne	306	68,8%	41	71,9%	0,761
	Da	139	31,2%	16	28,1%	
FA	Permanentna/perzistentna	336	75,5%	52	91,2%	<b>0,007</b>
	Paroksizmalna	109	24,5%	5	8,8%	
Acetilsalicilna kiselina	Ne	364	81,8%	49	86,0%	0,58
	Da	81	18,2%	8	14,0%	
Klopidogrel	Ne	436	98,0%	54	94,7%	0,146
	Da	9	2,0%	3	5,3%	
Antiagregacijska terapija	Ne	360	80,9%	46	80,7%	>0,999
	Da	85	19,1%	11	19,3%	
Varfarin	Ne	145	32,6%	12	21,1%	0,095
	Da	300	67,4%	45	78,9%	
NOAK	Ne	414	93,0%	52	91,2%	0,595
	Da	31	7,0%	5	8,8%	
NOAK vrsta	Ne	414	93,0%	52	91,2%	0,072
	Apiksaban	5	1,1%	3	5,3%	
	Dabigatran	13	2,9%	2	3,5%	
	Rivaroksaban	13	2,9%	0	0,0%	
Antikoagulantna terapija	Ne	114	25,6%	7	12,3%	<b>0,031</b>
	Da	331	74,4%	50	87,7%	
PV-INR (na varfarinu)	< 2	145	50,3%	25	61,0%	0,243
	≥ 2	143	49,7%	16	39,0%	

**Tablica 21.** Razlike u terapiji antiaritmiciima između skupina ovisno o prisutnosti LAT: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Beta blokatori	Ne	126	28,3%	5	8,8%	<b>0,001</b>
	Da	319	71,7%	52	91,2%	
Propafenon	Ne	391	87,9%	55	96,5%	0,07
	Da	54	12,1%	2	3,5%	
Amiodaron	Ne	308	69,2%	33	57,9%	0,097
	Da	137	30,8%	24	42,1%	
Dronedaron	Ne	435	97,8%	56	98,2%	>0,999
	Da	10	2,2%	1	1,8%	
Digitalis	Ne	423	95,1%	46	80,7%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	22	4,9%	11	19,3%	
Verapamil	Ne	440	98,9%	57	100,0%	>0,999
	Da	5	1,1%	0	0,0%	

**Tablica 22.** Razlike u pojedinim kliničkim kategorijskim vrijednostima između skupina koje imaju i nemaju pozitivan nalaz LAT: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT				p
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0 i 1	112	25,2%	5	8,8%	<b>0,004</b>
	≥ 2	333	74,8%	52	91,2%	
CVI	Ne	418	93,9%	50	87,7%	0,091
	Da	27	6,1%	7	12,3%	
TIA	Ne	433	97,3%	56	98,2%	>0,999
	Da	12	2,7%	1	1,8%	
HA	Ne	122	27,4%	13	22,8%	0,528
	Da	323	72,6%	44	77,2%	
DM	Ne	379	85,2%	43	75,4%	0,081
	Da	66	14,8%	14	24,6%	
PAD	Ne	413	92,8%	49	86,0%	0,112
	Da	32	7,2%	8	14,0%	
CAD	Ne	392	88,1%	51	89,5%	>0,999
	Da	53	11,9%	6	10,5%	
Plak u aorti	Ne	392	88,1%	50	87,7%	>0,999
	Da	53	11,9%	7	12,3%	
HF	Ne	261	58,7%	18	31,6%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	184	41,3%	39	68,4%	
Aktivno pušenje	Ne	412	92,6%	50	87,7%	0,197
	Da	33	7,4%	7	12,3%	

**Tablica 23.** Razlike u kategorijskim ehokardiografskim varijablama s obzirom na prisutnost LAT-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT				p
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
MR	Nema	119	26,7%	13	22,8%	0,632
	Ima	326	73,3%	44	77,2%	
MR težina	Nema	119	26,7%	13	22,8%	<b>0,002</b>
	Blaga	159	35,7%	33	57,9%	
	Umjerena	99	22,2%	10	17,5%	
	Teška	68	15,3%	1	1,8%	
MR etiologija	Primarna	145	44,5%	11	25,0%	<b>0,015</b>
	Sekundarna	181	55,5%	33	75,0%	
MR etiologija (detaljno)	Ventrikulska	65	19,9%	18	40,9%	<b>&lt;0,001</b>
	Atrijska	113	34,7%	15	34,1%	
	Prolaps	63	19,3%	0	0,0%	
	Degenerativna	85	26,1%	11	25,0%	
MR smjer	Centralni	229	70,2%	41	93,2%	<b>0,002</b>
	Anteriorni	37	11,3%	0	0,0%	
	Posteriorni	60	18,4%	3	6,8%	
LASEC ukupni	Ne	333	74,8%	5	8,8%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	112	25,2%	52	91,2%	
LASEC	Ne	333	74,8%	5	8,8%	<b>&lt;0,001</b>
	Blagi	89	20,0%	9	15,8%	
	Gusti	23	5,2%	43	75,4%	
Kalcifikat mitralnog anulusa	Ne	360	80,9%	47	82,5%	0,859
	Da	85	19,1%	10	17,5%	
LAd	Normalan	45	10,1%	0	0,0%	<b>0,004</b>
	Dilatiran	400	89,9%	57	100,0%	
LVd	Normalan	344	77,3%	35	61,4%	<b>0,013</b>
	Dilatiran	101	22,7%	22	38,6%	
LVEF	<40%	39	8,8%	18	31,6%	<b>&lt;0,001</b>
	≥40%	406	91,2%	39	68,4%	

**Tablica 24.** Razlike u pojedinim demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim kvantitativnim varijablama s obzirom na prisutnost LAT: Mann-Whitney U test

	LAT	N	Min	Max	Kvartile			P
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Ne	445	27,00	91,00	58,00	66,00	71,50	0,985
	Da	57	33,00	81,00	60,00	66,00	71,00	
APTV (s)	Ne	337	19,80	66,70	27,05	30,80	35,70	0,179
	Da	43	19,60	48,70	25,90	30,60	34,20	
PV	Ne	427	0,04	1,24	0,29	0,44	0,90	0,731
	Da	52	0,17	1,14	0,31	0,41	0,61	
PV-INR	Ne	428	0,88	6,00	1,05	1,51	2,24	0,668
	Da	53	0,90	3,64	1,23	1,63	2,20	
PV (na varfarinu)	Ne	288	0,04	1,23	0,25	0,34	0,45	0,101
	Da	40	0,17	1,14	0,29	0,37	0,53	
PV-INR (na varfarinu)	Ne	288	0,89	6,00	1,50	1,99	2,50	0,171
	Da	41	0,90	3,64	1,42	1,85	2,33	
Fibrinogen (g/L)	Ne	314	0,70	8,20	3,10	3,70	4,60	0,155
	Da	40	2,10	6,80	3,23	4,20	4,88	
Kreatinin (umol/L)	Ne	413	44,00	781,00	90,00	105,00	122,00	0,398
	Da	48	68,00	658,00	96,00	107,50	120,00	
Hematokrit	Ne	399	0,27	0,59	0,40	0,43	0,45	0,674
	Da	47	0,35	0,53	0,40	0,42	0,45	
Hemoglobin (g/L)	Ne	415	86,00	195,00	136,00	144,00	154,00	0,532
	Da	49	116,00	181,00	134,00	144,00	153,00	
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	Ne	411	99,00	407,00	177,00	202,00	236,00	0,29
	Da	47	126,00	405,00	189,00	208,00	248,00	
GUK (mmol/L)	Ne	394	2,20	13,70	5,00	5,60	6,20	0,417
	Da	44	4,00	12,50	5,00	5,70	6,60	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Ne	445	0,00	8,00	1,00	3,00	4,00	<b>0,017</b>
	Da	57	1,00	7,00	2,00	3,00	5,00	
LAd (mm)	Ne	445	26,00	76,00	43,00	47,00	51,00	0,954
	Da	57	37,00	72,00	45,00	48,00	51,00	
LVd (mm)	Ne	445	37,00	74,00	46,00	51,00	56,00	0,257
	Da	57	36,00	72,00	46,50	51,00	60,00	
LVEF (%)	Ne	445	15,00	78,00	50,00	59,00	65,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	57	18,00	75,00	34,50	45,00	60,00	
Srčana frekvencija za vrijeme TEE (/min)	Ne	444	47,00	180,00	82,00	100,00	121,00	0,322
	Da	57	63,00	153,00	87,50	104,00	128,00	

## **5.5 Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na prisutnost ukupnog spontanog eho-kontrasta**

Razlike u pojedinim demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika između skupina koje imaju ili nemaju pozitivan nalaz ukupnog LASEC-a na TEE-u prikazane su u Tablicama 25 – 29. Ukoliko promatramo kategorijske varijable u Tablicama 25 - 28 vidimo da je u skupini s LASEC-om bilo manje hitno primljenih bolesnika ( $p=0,031$ ) i onih s paroksizmalnom FA ( $p<0,001$ ), manje onih na acetilsalicilnoj kiselini ( $p=0,047$ ), a više bolesnika bilo je na antikoagulantnoj terapiji ( $p<0,001$ ) odnosno na varfarinu ( $p=0,002$ ) te su imali i više onih dobro antikoaguliranih ( $p=0,038$ ).

Ispitanici koji su imali pozitivan LASEC značajno su češće uzimali beta blokatore ( $p=0,001$ ). Isto tako imali su zastupljeniji bodovni sustav  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  ( $p=0,013$ ), HA ( $p=0,018$ ), PAD ( $p=0,021$ ), plak u aorti ( $p=0,039$ ), HF ( $p<0,001$ ), dilatiran LA ( $p<0,001$ ) te LVEF  $< 40\%$  ( $p<0,001$ ) u odnosu na one bez LASEC. Bolesnici s pozitivnim ukupnim LASEC-om značajno su imali zastupljeniju blagu MR, a manje zastupljenu umjerenu i tešku MR ( $p<0,001$ ), sekundarnu etiologiju MR ( $p=0,004$ ) i to na račun i ventrikulske i atrijske MR ( $p=0,017$ ) te centralni MR smjer ( $p=0,012$ ) u odnosu na skupinu bez tog ishoda. Također su imali i češće prisutan LAT ( $p<0,001$ ).

Bolesnici s prisutnim ukupnim LASEC-om bili su značajno bolje antikoagulirani ukoliko gledamo vrijednosti PV-INR ( $p<0,001$ ) neovisno o antikoagulantnoj terapiji ali i ukoliko promatramo samo one na terapiji varfarinom ( $p=0,026$ ). Također su imali značajno više vrijednosti fibrinogena ( $p=0,018$ ), trombocita ( $p=0,001$ ), bodovnog sustava  $CHA_2DS_2-VASc$  ( $p<0,001$ ) te nižu LVEF ( $p<0,001$ ) u odnosu na skupinu bez LASEC-a.

**Tablica 25.** Razlike u pojedinim demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama (antikoagulantna i antiagregacijska terapija) s obzirom na prisutnost ukupnog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ukupni LASEC				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	226	66,9%	106	64,6%	0,617
	Ženski	112	33,1%	58	35,4%	
Hitno primljeni	Ne	223	66,0%	124	75,6%	<b>0,031</b>
	Da	115	34,0%	40	24,4%	
FA	Permanentna/perzistentna	245	72,5%	143	87,2%	<b>&lt;0,001</b>
	Paroksizmalna	93	27,5%	21	12,8%	
Acetilsalicilna kiselina	Ne	270	79,9%	143	87,2%	<b>0,047</b>
	Da	68	20,1%	21	12,8%	
Klopidogrel	Ne	331	97,9%	159	97,0%	0,539
	Da	7	2,1%	5	3,0%	
Antiagregacijska terapija	Ne	267	79,0%	139	84,8%	0,146
	Da	71	21,0%	25	15,2%	
Varfarin	Ne	121	35,8%	36	22,0%	<b>0,002</b>
	Da	217	64,2%	128	78,0%	
NOAK	Ne	315	93,2%	151	92,1%	0,719
	Da	23	6,8%	13	7,9%	
NOAK vrsta	Ne	315	93,2%	151	92,1%	0,96
	Apiksaban	5	1,5%	3	1,8%	
	Dabigatran	10	3,0%	5	3,0%	
	Rivaroksaban	8	2,4%	5	3,0%	
Antikoagulantna terapija	Ne	98	29,0%	23	14,0%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	240	71,0%	141	86,0%	
PV-INR (na varfarinu)	< 2	119	56,1%	51	43,6%	<b>0,038</b>
	≥ 2	93	43,9%	66	56,4%	

**Tablica 26.** Razlike u antiaritmijskoj terapiji s obzirom na prisutnost ukupnog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ukupni LASEC				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Beta-blokatori	Ne	104	30,8%	27	16,5%	<b>0,001</b>
	Da	234	69,2%	137	83,5%	
Propafenon	Ne	301	89,1%	145	88,4%	0,88
	Da	37	10,9%	19	11,6%	
Amiodaron	Ne	239	70,7%	102	62,2%	0,066
	Da	99	29,3%	62	37,8%	
Dronedaron	Ne	331	97,9%	160	97,6%	0,755
	Da	7	2,1%	4	2,4%	
Digitalis	Ne	319	94,4%	150	91,5%	0,25
	Da	19	5,6%	14	8,5%	
Verapamil	Ne	333	98,5%	164	100,0%	0,178
	Da	5	1,5%	0	0,0%	

**Tablica 27.** Razlike u bodovnom sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i pojedinim njegovim sastavnicama te drugim kliničkim varijablama s obzirom na prisutnost ukupnog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ukupni LASEC				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0 i 1	90	26,6%	27	16,5%	<b>0,013</b>
	≥ 2	248	73,4%	137	83,5%	
CVI	Ne	318	94,1%	150	91,5%	0,343
	Da	20	5,9%	14	8,5%	
TIA	Ne	330	97,6%	159	97,0%	0,765
	Da	8	2,4%	5	3,0%	
HA	Ne	102	30,2%	33	20,1%	<b>0,018</b>
	Da	236	69,8%	131	79,9%	
DM	Ne	292	86,4%	130	79,3%	0,051
	Da	46	13,6%	34	20,7%	
PAD	Ne	318	94,1%	144	87,8%	<b>0,021</b>
	Da	20	5,9%	20	12,2%	
CAD	Ne	300	88,8%	143	87,2%	0,658
	Da	38	11,2%	21	12,8%	
Plak u aorti	Ne	305	90,2%	137	83,5%	<b>0,039</b>
	Da	33	9,8%	27	16,5%	
HF	Ne	207	61,2%	72	43,9%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	131	38,8%	92	56,1%	
Aktivno pušenje	Ne	309	91,4%	153	93,3%	0,598
	Da	29	8,6%	11	6,7%	

**Tablica 28.** Razlike u pojedinim ehokardiografskim kategorijskim varijablama s obzirom na prisutnost ukupnog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ukupni LASEC				p
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
MR	Ne	94	27,8%	38	23,2%	0,282
	Da	244	72,2%	126	76,8%	
MR težina	Ne	94	27,8%	38	23,2%	<0,001
	Blaga	104	30,8%	88	53,7%	
	Umjerena	79	23,4%	30	18,3%	
	Teška	61	18,0%	8	4,9%	
MR etiologija	Primarna	116	47,5%	40	31,7%	0,004
	Sekundarna	128	52,5%	86	68,3%	
MR etiologija (detaljno)	Ventrikulska	49	20,1%	34	27,0%	0,017
	Atrijska	78	32,0%	50	39,7%	
	Prolaps	51	20,9%	12	9,5%	
	Degenerativna	66	27,0%	30	23,8%	
MR smjer	Centralna	167	68,4%	103	81,7%	0,012
	Anteriorna	31	12,7%	6	4,8%	
	Posteriorna	46	18,9%	17	13,5%	
LAT	Ne	333	98,5%	112	68,3%	<0,001
	Da	5	1,5%	52	31,7%	
Kalcifikat mitralnog anulusa	Ne	278	82,2%	129	78,7%	0,334
	Da	60	17,8%	35	21,3%	
LAd	Normalan	42	12,4%	3	1,8%	<0,001
	Dilatiran	296	87,6%	161	98,2%	
LVd	Normalan	254	75,1%	125	76,2%	0,826
	Dilatiran	84	24,9%	39	23,8%	
LVEF	<40%	26	7,7%	31	18,9%	<0,001
	≥40%	312	92,3%	133	81,1%	



**Tablica 29.** Razlike u pojedinim demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim kvantitativnim varijablama s obzirom na prisutnost ukupnog LASEC-a: Mann-Whitney U test

	Ukupni LASEC	N	Min	Max	Kvartile			p
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Ne	338	27	85	57,00	65,00	72,00	0,387
	Da	164	30	91	60,00	66,00	71,00	
APTV (s)	Ne	259	19,80	66,70	26,80	30,00	35,40	0,19
	Da	121	19,60	57,90	26,80	31,90	35,90	
PV	Ne	328	0,05	1,24	0,31	0,49	0,93	<b>0,001</b>
	Da	151	0,04	1,20	0,27	0,36	0,66	
PV-INR	Ne	329	0,89	6,00	1,03	1,42	2,13	<b>&lt;0,001</b>
	Da	152	0,88	5,60	1,20	1,86	2,40	
PV (na varfarinu)	Ne	212	0,05	1,23	0,26	0,36	0,48	<b>0,041</b>
	Da	116	0,04	1,09	0,25	0,31	0,42	
PV-INR (na varfarinu)	Ne	212	0,89	6,00	1,44	1,91	2,41	<b>0,026</b>
	Da	117	0,94	5,60	1,61	2,15	2,58	
Fibrinogen (g/L)	Ne	239	0,70	7,60	3,10	3,60	4,57	<b>0,018</b>
	Da	115	2,10	8,20	3,30	4,00	4,90	
Kreatinin (umol/L)	Ne	310	44,00	259,00	90,00	105,00	120,00	0,156
	Da	151	68,00	781,00	92,00	106,00	123,00	
Hematokrit	Ne	306	0,27	0,51	0,40	0,43	0,45	0,494
	Da	140	0,31	0,59	0,40	0,42	0,45	
Hemoglobin (g/L)	Ne	314	86,00	173,00	136,00	145,00	154,00	0,239
	Da	150	102,00	195,00	135,00	144,00	152,00	
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	Ne	310	99,00	386,00	172,00	198,00	234,00	<b>0,001</b>
	Da	148	113,00	407,00	190,50	214,50	246,25	
GUK (mmol/L)	Ne	298	2,20	11,90	5,00	5,50	6,20	0,289
	Da	140	4,00	13,70	5,00	5,70	6,40	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Ne	338	0	7	1,00	2,00	4,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	164	0	8	2,00	3,00	4,00	
LAd (mm)	Ne	338	26	76	43,00	47,00	51,25	0,092
	Da	164	32	75	45,00	48,00	51,00	
LVd (mm)	Ne	338	37	74	47,00	52,00	56,00	0,162
	Da	164	36	72	45,25	50,00	56,00	
LVEF (%)	Ne	338	15	78	50,00	60,00	65,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	164	18	75	40,00	55,00	61,50	
Srčana frekvencija za vrijeme TEE (/min)	Ne	337	49	180	81,00	100,00	121,00	0,488
	Da	164	47	153	84,25	102,50	121,50	

## **5.6 Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na stupanj gustoće spontanog eho-kontrasta**

Razlike u pojedinim demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika između skupina ovisno o stupnju gustoće LASEC-a prikazane su u Tablicama 33 – 35. Ukoliko promatramo kategorijske varijable u Tablicama 30 - 33 vidimo da su bolesnici s gustim LASEC-om imali više hitno primljenih bolesnika ( $p=0,004$ ) i manju učestalost paroksizmalne FA ( $p=0,001$ ). Antikoagulantna terapija ( $p=0,001$ ), odnosno varfarin ( $p=0,004$ ), je češće bio propisan u bolesnika s blagim LASEC-om u odnosu na one s gustim.

U skupini s gustim LASEC-om značajno je češće primjenjivana terapija beta blokatorima ( $p=0,002$ ) u odnosu na druge dvije skupine. Porastom težine LASEC-a značajno je veća učestalost bodovnog sustava  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  ( $p=0,011$ ), HF ( $p<0,001$ ) i PAD ( $p=0,026$ ). Bolesnici s blagim LASEC-om imali su češće HA u odnosu na druge skupine ( $p=0,046$ ).

Razlike u pojedinim ehokardiografskim varijablama s obzirom na kategorije LASEC-a prikazane su u Tablici 33. Zastupljenost blage MR progresivno je rasla što je stupanj gustoće LASEC-a bio viši, dok se zastupljenost umjerene i teške MR progresivno smanjivala ( $p<0,001$ ). Blaga MR je bila i najzastupljenija u skupini s gustim LASEC-om, u odnosu na druge stupnjeve težine MR. Sekundarna etiologija MR također je bila zastupljenija što je stupanj gustoće LASEC-a bio viši ( $p=0,002$ ) i to na račun obje etiologije (ventrikulske i atrijske) ( $p=0,027$ ). Što se tiče smjera MR, s porastom gustoće LASEC-a više je bila zastupljena centralna MR, dok je obrnuti trend bio prisutan za ekscentrične smjerove ( $p=0,008$ ). S porastom gustoće LASEC-a rastao je i udio bolesnika s LAT-om ( $p<0,001$ ) i s  $LVEF < 40\%$  ( $p<0,001$ ). Bolesnici s blagim i gustim LASEC-om imali su više onih s dilatiranim LA u odnosu na bolesnike bez LASEC-a ( $p<0,001$ ).

Značajne razlike zabilježene su u vrijednostima PV-INR ( $p=0,002$ ) na način da su bolesnici s blagim LASEC-om bili najbolje antikoagulirani, dok su oni s gustim LASEC-om bili bolje antikoagulirani od bolesnika bez LASEC-a, i to u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Nije bilo razlika među navedenim skupinama za vrijednost PV-INR-a u bolesnika na varfarinu. Vrijednosti fibrinogena su progresivno rastle s porastom stupnja gustoće LASEC-a ( $p=0,028$ ).

Bolesnici s gustim LASEC-om imali su najviše vrijednosti trombocita ( $p=0,002$ ), najvišu vrijednost  $CHA_2DS_2-VASc$ -a ( $p<0,001$ ), najnižu LVEF ( $p<0,001$ ) te najvišu srčanu frekvenciju za vrijeme TEE-a ( $p=0,049$ ) u odnosu na druge dvije skupine bolesnika.

**Tablica 30.** Razlike u pojedinim demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama (antikoagulantna i antiagregacijska terapija) s obzirom na kategorije LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LASEC						p
		Nema		Blagi		Gusti		
		N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	226	66,9%	70	71,4%	36	54,5%	0,077
	Ženski	112	33,1%	28	28,6%	30	45,5%	
Hitno primljeni	Ne	223	66,0%	81	82,7%	43	65,2%	<b>0,004</b>
	Da	115	34,0%	17	17,3%	23	34,8%	
FA	Permanentna/perzistentna	245	72,5%	85	86,7%	58	87,9%	<b>0,001</b>
	Paroksizmalna	93	27,5%	13	13,3%	8	12,1%	
Acetilsalicilna kiselina	Ne	270	79,9%	84	85,7%	59	89,4%	0,114
	Da	<b>68</b>	20,1%	14	14,3%	7	10,6%	
Klopidogrel	Ne	331	97,9%	95	96,9%	64	97,0%	0,737
	Da	7	2,1%	3	3,1%	2	3,0%	
Dvojna antiagregacijska terapija	Ne	267	79,0%	82	83,7%	57	86,4%	0,312
	Da	71	21,0%	16	16,3%	9	13,6%	
Varfarin	Ne	121	35,8%	19	19,4%	17	25,8%	<b>0,004</b>
	Da	217	64,2%	79	80,6%	49	74,2%	
NOAK	Ne	315	93,2%	91	92,9%	60	90,9%	0,81
	Da	23	6,8%	7	7,1%	6	9,1%	
NOAK vrsta	Ne	315	93,2%	91	92,9%	60	90,9%	0,441
	Apiksaban	5	1,5%	0	0,0%	3	4,5%	
	Dabigatran	10	3,0%	3	3,1%	2	3,0%	
	Rivaroksaban	8	2,4%	4	4,1%	1	1,5%	
Antikoagulantna terapija	Ne	98	29,0%	12	12,2%	11	16,7%	<b>0,001</b>
	Da	240	71,0%	86	87,8%	55	83,3%	
PV-INR (na varfarinu)	< 2	119	56,1%	28	40,0%	23	48,9%	0,061
	≥ 2	93	43,9%	42	60,0%	24	51,1%	

**Tablica 31.** Razlike u antiaritmijskoj terapiji s obzirom na stupanj gustoće LASEC-a:  
Fisher-Freeman-Haltonov test

		LASEC						p
		Nema		Blagi		Gusti		
		N	%	N	%	N	%	
Beta-blokatori	Ne	104	30,8%	18	18,4%	9	13,6%	<b>0,002</b>
	Da	234	69,2%	80	81,6%	57	86,4%	
Propafenon	Ne	301	89,1%	82	83,7%	63	95,5%	0,062
	Da	37	10,9%	16	16,3%	3	4,5%	
Amiodaron	Ne	239	70,7%	59	60,2%	43	65,2%	0,131
	Da	99	29,3%	39	39,8%	23	34,8%	
Dronedaron	Ne	331	97,9%	95	96,9%	65	98,5%	0,81
	Da	7	2,1%	3	3,1%	1	1,5%	
Digitalis	Ne	319	94,4%	93	94,9%	57	86,4%	0,064
	Da	19	5,6%	5	5,1%	9	13,6%	
Verapamil	Ne	333	98,5%	98	100,0%	66	100,0%	0,641
	Da	5	1,5%	0	0,0%	0	0,0%	

**Tablica 32.** Razlike u bodovnom sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i pojedinim njegovim sastavnicama te drugim kliničkim varijablama s obzirom na stupanj gustoće LASEC-a:  
Fisher-Freeman-Haltonov test

		LASEC						p
		Nema		Blagi		Gusti		
		N	%	N	%	N	%	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0 i 1	90	26,6%	20	20,4%	7	10,6%	<b>0,011</b>
	≥ 2	248	73,4%	78	79,6%	59	89,4%	
CVI	Ne	318	94,1%	90	91,8%	60	90,9%	0,469
	Da	20	5,9%	8	8,2%	6	9,1%	
TIA	Ne	330	97,6%	96	98,0%	63	95,5%	0,522
	Da	8	2,4%	2	2,0%	3	4,5%	
HA	Ne	102	30,2%	18	18,4%	15	22,7%	<b>0,046</b>
	Da	236	69,8%	80	81,6%	51	77,3%	
DM	Ne	292	86,4%	80	81,6%	50	75,8%	0,074
	Da	46	13,6%	18	18,4%	16	24,2%	
PAD	Ne	318	94,1%	88	89,8%	56	84,8%	<b>0,026</b>
	Da	20	5,9%	10	10,2%	10	15,2%	
CAD	Ne	300	88,8%	84	85,7%	59	89,4%	0,691
	Da	38	11,2%	14	14,3%	7	10,6%	
Plak u aorti	Ne	305	90,2%	82	83,7%	55	83,3%	0,081
	Da	33	9,8%	16	16,3%	11	16,7%	
HF	Ne	207	61,2%	49	50,0%	23	34,8%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	131	38,8%	49	50,0%	43	65,2%	
Aktivno pušenje	Ne	309	91,4%	93	94,9%	60	90,9%	0,504
	Da	29	8,6%	5	5,1%	6	9,1%	

**Tablica 33.** Razlike u pojedinim ehokardiografskim kategorijskim varijablama s obzirom na stupanj gustoće LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LASEC						p
		Nema		Blagi		Gusti		
		N	%	N	%	N	%	
MR	Nema	94	27,8%	22	22,4%	16	24,2%	0,566
	Ima	244	72,2%	76	77,6%	50	75,8%	
MR težina	Nema	94	27,8%	22	22,4%	16	24,2%	<0,001
	Blaga	104	30,8%	47	48,0%	41	62,1%	
	Umjerena	79	23,4%	22	22,4%	8	12,1%	
MR etiologija	Teška	61	18,0%	7	7,1%	1	1,5%	0,002
	Primarna	116	47,5%	29	38,2%	11	22,0%	
	Sekundarna	128	52,5%	47	61,8%	39	78,0%	
MR etiologija (detaljno)	Ventrikulska	49	20,1%	18	23,7%	16	32,0%	0,027
	Atrijaska	78	32,0%	28	36,8%	22	44,0%	
	Prolaps	51	20,9%	10	13,2%	2	4,0%	
	Degenerativna	66	27,0%	20	26,3%	10	20,0%	
MR smjer	Centralna	167	68,4%	57	75,0%	46	92,0%	0,008
	Anteriorna	31	12,7%	5	6,6%	1	2,0%	
	Posteriorna	46	18,9%	14	18,4%	3	6,0%	
LAT	Ne	333	98,5%	89	90,8%	23	34,8%	<0,001
	Da	5	1,5%	9	9,2%	43	65,2%	
Kalcifikat mitralnog anulusa	Ne	278	82,2%	77	78,6%	52	78,8%	0,597
	Da	60	17,8%	21	21,4%	14	21,2%	
LAd	Normalan	42	12,4%	1	1,0%	2	3,0%	<0,001
	Dilatiran	296	87,6%	97	99,0%	64	97,0%	
LVd	Normalan	254	75,1%	74	75,5%	51	77,3%	0,95
	Dilatiran	84	24,9%	24	24,5%	15	22,7%	
LVEF	<40%	26	7,7%	15	15,3%	16	24,2%	<0,001
	≥40%	312	92,3%	83	84,7%	50	75,8%	

**Tablica 34.** Razlike u pojedinim demografskim i laboratorijskim kvantitativnim vrijednostima s obzirom na stupanj gustoće LASEC-a: Kruskal-Wallisov test

	LASEC	N	Min	Max	Kvartile			P
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Nema	338	27,00	85,00	57,00	65,00	72,00	0,07
	Blagi	98	30,00	91,00	58,75	65,00	70,00	
	Gusti	66	33,00	81,00	60,00	68,50	73,00	
APTV (s)	Nema	259	19,80	66,70	26,80	30,00	35,40	0,208
	Blagi	72	21,90	54,50	27,08	32,55	36,00	
	Gusti	49	19,60	57,90	26,05	30,90	35,85	
PV	Nema	328	0,05	1,24	0,31	0,49	0,93	<b>0,002</b>
	Blagi	88	0,04	1,20	0,26	0,35	0,65	
	Gusti	63	0,09	1,12	0,27	0,38	0,75	
PV-INR	Nema	329	0,89	6,00	1,04	1,42	2,14	<b>0,002</b>
	Blagi	88	0,88	5,60	1,22	1,96	2,49	
	Gusti	64	0,89	5,20	1,10	1,85	2,36	
PV (na varfarinu)	Nema	212	0,05	1,23	0,26	0,36	0,48	0,117
	Blagi	70	0,04	1,09	0,24	0,31	0,41	
	Gusti	46	0,09	1,02	0,25	0,33	0,45	
PV-INR (na varfarinu)	Nema	212	0,89	6,00	1,44	1,92	2,41	0,081
	Blagi	70	0,94	5,60	1,62	2,15	2,63	
	Gusti	47	0,97	5,20	1,50	2,10	2,50	
Fibrinogen	Nema	239	0,70	7,60	3,10	3,60	4,57	<b>0,028</b>
	Blagi	69	2,10	7,00	3,25	3,70	5,00	
	Gusti	46	2,40	8,20	3,38	4,30	4,93	

**Tablica 35.** Razlike u pojedinim kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim kvantitativnim varijablama s obzirom na stupanj gustoće LASEC-a: Kruskal-Wallisov test

	LASEC	N	Min	Max	Kvartile			p
					25.	Medijan	75.	
Kreatinin (umol/L)	Nema	310	44,00	259,00	90,00	105,00	120,00	0,347
	Blagi	90	69,00	781,00	91,75	105,00	122,00	
	Gusti	61	68,00	658,00	93,00	109,00	124,50	
Hematokrit	Nema	306	0,27	0,51	0,40	0,43	0,46	0,263
	Blagi	81	0,31	0,59	0,40	0,43	0,46	
	Gusti	59	0,34	0,53	0,40	0,42	0,45	
Hemoglobin (g/L)	Nema	314	86,00	173,00	136,00	145,00	154,00	0,095
	Blagi	90	102,00	195,00	135,75	144,50	154,25	
	Gusti	60	105,00	181,00	135,00	142,50	148,75	
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	Nema	310	99,00	386,00	172,00	198,00	234,00	<b>0,002</b>
	Blagi	90	113,00	407,00	183,25	208,00	242,50	
	Gusti	58	149,00	405,00	198,00	219,00	251,00	
GUK (mmol/L)	Nema	298	2,20	11,90	5,00	5,50	6,20	0,409
	Blagi	83	4,30	13,70	5,10	5,80	6,40	
	Gusti	57	4,00	13,60	4,80	5,50	6,55	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Nema	338	0,00	7,00	1,00	2,00	4,00	<b>&lt;0,001</b>
	Blagi	98	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	
	Gusti	66	0,00	8,00	2,00	3,00	5,00	
LAd (mm)	Nema	338	26,00	76,00	43,00	47,00	51,25	0,067
	Blagi	98	39,00	75,00	45,00	48,00	51,00	
	Gusti	66	32,00	67,00	44,75	47,50	51,00	
LVd (mm)	Nema	338	37,00	74,00	47,00	52,00	56,00	0,1
	Blagi	98	39,00	67,00	46,00	52,00	56,00	
	Gusti	66	36,00	72,00	44,75	48,00	54,50	
LVEF (%)	Nema	338	15,00	78,00	50,00	60,00	65,00	<b>&lt;0,001</b>
	Blagi	98	20,00	75,00	43,00	55,00	62,75	
	Gusti	66	18,00	75,00	38,75	50,00	60,00	
Srčana frekvencija za vrijeme TEE /min	Nema	337	49,00	180,00	81,00	100,00	121,00	<b>0,049</b>
	Blagi	98	47,00	152,00	82,00	100,00	120,00	
	Gusti	66	65,00	153,00	94,00	108,50	130,25	

## **5.7 Razlike u demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika s obzirom na postojanje tromba i/ili gustog spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju**

Razlike u pojedinim demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim karakteristikama bolesnika između skupina ovisno o postojanju LAT-a i/ili gustog LASEC-a prikazane su u Tablicama 36 – 40. Ukoliko promatramo kategorijske varijable u Tablicama 36 - 39 vidimo da su značajne razlike prisutne kod vrste FA ( $p=0,019$ ) gdje su perzistentna i permanentna FA bile češće zastupljene u bolesnika s LAT-om i/ili gustim LASEC-om. Ti su bolesnici češće bili na antikoagulantnoj terapiji ( $p=0,045$ ). Bolesnici s LAT-om i/ili gustim LASEC-om su značajno češće bili na terapiji beta blokatorima ( $p=0,002$ ) i digitalisom ( $p=0,002$ ) u odnosu na one bez tog ishoda. Također su imali značajno više bolesnika s  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  ( $p=0,001$ ), DM ( $p=0,045$ ), PAD ( $p=0,044$ ) i HF ( $p<0,001$ ). Bolesnici s LAT-om i/ili gustim LASEC-om imali su značajno više bolesnika s blagom MR, a progresivno manje s umjerenom i teškom MR ( $p<0,001$ ). Imali su više bolesnika sa sekundarnom MR ( $p<0,001$ ) na račun atrijske i ventrikulske etiologije ( $p<0,001$ ), više centralno, a najmanje anteriorno usmjerene MR ( $p=0,001$ ) te više onih s dilatiranim LA ( $p=0,030$ ) i s LVEF  $< 40\%$  ( $p<0,001$ ). U bolesnika s ovim ishodom zabilježene su značajno više vrijednosti fibrinogena ( $p=0,014$ ), trombocita ( $p=0,015$ ) i  $CHA_2DS_2-VASc$  ( $p<0,001$ ) te značajno niže vrijednosti LVEF-a ( $p<0,001$ ).



**Tablica 36.** Razlike u pojedinim demografskim i kliničkim kategorijskim varijablama (antikoagulantna i antiagregacijska terapija) s obzirom na prisutnost LAT-a i/ili gustog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT/gusti LASEC				p
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	284	67,3%	48	60,0%	0,246
	Ženski	138	32,7%	32	40,0%	
Hitno primljeni	Ne	293	69,4%	54	67,5%	0,792
	Da	129	30,6%	26	32,5%	
FA	Permanentna/perzistentna	318	75,4%	70	87,5%	<b>0,019</b>
	Paroksizmalna	104	24,6%	10	12,5%	
Acetilsalicilna kiselina	Ne	343	81,3%	70	87,5%	0,204
	Da	79	18,7%	10	12,5%	
Klopidogrel	Ne	413	97,9%	77	96,3%	0,417
	Da	9	2,1%	3	3,8%	
Antiagregacijska terapija	Ne	339	80,3%	67	83,8%	0,538
	Da	83	19,7%	13	16,3%	
Varfarin	Ne	138	32,7%	19	23,8%	0,147
	Da	284	67,3%	61	76,3%	
NOAK	Ne	393	93,1%	73	91,3%	0,640
	Da	29	6,9%	7	8,8%	
NOAK vrsta	Ne	393	93,1%	73	91,3%	0,262
	Apiksaban	5	1,2%	3	3,8%	
	Dabigatran	12	2,8%	3	3,8%	
	Rivaroksaban	12	2,8%	1	1,3%	
Antikoagulantna terapija	Ne	109	25,8%	12	15,0%	<b>0,045</b>
	Da	313	74,2%	68	85,0%	
PV-INR (na varfarinu)	< 2	140	51,5%	30	52,6%	0,885
	≥ 2	132	48,5%	27	47,4%	

**Tablica 37.** Razlike u antiaritmijskoj terapiji s obzirom na prisutnost LAT-a i/ili gustog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT i/ili gusti LASEC				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Beta-blokatori	Ne	121	28,7%	10	12,5%	<b>0,002</b>
	Da	301	71,3%	70	87,5%	
Propafenon	Ne	370	87,7%	76	95,0%	0,079
	Da	52	12,3%	4	5,0%	
Amiodaron	Ne	290	68,7%	51	63,8%	0,433
	Da	132	31,3%	29	36,3%	
Dronedaron	Ne	412	97,6%	79	98,8%	>0,999
	Da	10	2,4%	1	1,3%	
Digitalis	Ne	401	95,0%	68	85,0%	<b>0,002</b>
	Da	21	5,0%	12	15,0%	
Verapamil	Ne	417	98,8%	80	100,0%	>0,999
	Da	5	1,2%	0	0,0%	

**Tablica 38.** Razlike u bodovnom sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i pojedinim njegovim sastavnicama te drugim kliničkim varijablama s obzirom na prisutnost LAT-a i/ili gustog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT i/ili gusti LASEC				p
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0 i 1	109	25,8%	8	10,0%	<b>0,001</b>
	≥ 2	313	74,2%	72	90,0%	
CVI	Ne	397	94,1%	71	88,8%	0,091
	Da	25	5,9%	9	11,3%	
TIA	Ne	413	97,9%	76	95,0%	0,137
	Da	9	2,1%	4	5,0%	
HA	Ne	117	27,7%	18	22,5%	0,409
	Da	305	72,3%	62	77,5%	
DM	Ne	361	85,5%	61	76,3%	<b>0,045</b>
	Da	61	14,5%	19	23,8%	
PAD	Ne	393	93,1%	69	86,3%	<b>0,044</b>
	Da	29	6,9%	11	13,8%	
CAD	Ne	373	88,4%	70	87,5%	0,85
	Da	49	11,6%	10	12,5%	
Plak u aorti	Ne	375	88,9%	67	83,8%	0,192
	Da	47	11,1%	13	16,3%	
HF	Ne	252	59,7%	27	33,8%	<b>&lt;0,001</b>
	Da	170	40,3%	53	66,3%	
Aktivno pušenje	Ne	391	92,7%	71	88,8%	0,259
	Da	31	7,3%	9	11,3%	

**Tablica 39.** Razlike u pojedinim ehokardiografskim kategorijskim varijablama s obzirom na prisutnost LAT-a i/ili gustog LASEC-a: Fisher-Freeman-Haltonov test

		LAT i/ili gusti LASEC				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
MR	Ne	116	27,5%	16	20,0%	0,212
	Da	306	72,5%	64	80,0%	
MR težina	Ne	116	27,5%	16	20,0%	<0,001
	Blaga	143	33,9%	49	61,3%	
	Umjerena	96	22,7%	13	16,3%	
	Teška	67	15,9%	2	2,5%	
MR etiologija	Primarna	142	46,4%	14	21,9%	<0,001
	Sekundarna	164	53,6%	50	78,1%	
MR etiologija (detaljno)	Ventrikulska	60	19,6%	23	35,9%	<0,001
	Atrijska	102	33,3%	26	40,6%	
	Prolaps	61	19,9%	2	3,1%	
	Degenerativna	83	27,1%	13	20,3%	
MR smjer	Centralna	212	69,3%	58	90,6%	0,001
	Anteriorna	36	11,8%	1	1,6%	
	Posteriorska	58	19,0%	5	7,8%	
Kalcifikat mitralnog anulusa	Ne	342	81,0%	65	81,3%	>0,999
	Da	80	19,0%	15	18,8%	
LAd	Normalan	43	10,2%	2	2,5%	0,03
	Dilatiran	379	89,8%	78	97,5%	
LVd	Normalan	323	76,5%	56	70,0%	0,256
	Dilatiran	99	23,5%	24	30,0%	
LVEF	< 40%	35	8,3%	22	27,5%	<0,001
	≥ 40%	387	91,7%	58	72,5%	

**Tablica 40.** Razlike u pojedinim demografskim, kliničkim, ehokardiografskim i laboratorijskim kvantitativnim varijablama s obzirom na prisutnost LAT-a i/ili gustog LASEC-a: Mann-Whitney U test

LAT i/ili gusti LASEC	N	Min	Max	Kvartile			p	
				25.	Medijan	75.		
Dob (godine)	Ne	422	27,00	91,00	58,00	65,00	71,00	0,185
	Da	80	33,00	81,00	60,00	67,00	71,75	
APTV (s)	Ne	321	19,80	66,70	27,05	30,70	35,60	0,625
	Da	59	19,60	57,90	25,90	30,90	35,30	
PV	Ne	404	0,04	1,24	0,30	0,45	0,90	0,247
	Da	75	0,09	1,14	0,28	0,39	0,66	
PV-INR	Ne	405	0,88	6,00	1,05	1,50	2,22	0,223
	Da	76	0,89	5,20	1,16	1,71	2,34	
PV (na varfarinu)	Ne	272	0,04	1,23	0,25	0,35	0,46	0,938
	Da	56	0,09	1,14	0,27	0,35	0,47	
PV-INR (na varfarinu)	Ne	272	0,89	6,00	1,49	1,98	2,49	0,886
	Da	57	0,90	5,20	1,50	1,94	2,45	
Fibrinogen (g/L)	Ne	297	0,70	7,60	3,10	3,60	4,60	<b>0,014</b>
	Da	57	2,10	8,20	3,35	4,30	4,90	
Kreatinin (umol/L)	Ne	390	44,00	781,00	90,00	105,00	120,00	0,131
	Da	71	68,00	658,00	95,00	109,00	125,00	
Hematokrit	Ne	376	0,27	0,59	0,40	0,43	0,46	0,338
	Da	70	0,34	0,53	0,40	0,42	0,45	
Hemoglobin (g/L)	Ne	392	86,00	195,00	136,00	145,00	154,00	0,207
	Da	72	105,00	181,00	135,00	144,00	150,75	
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	Ne	388	99,00	407,00	175,25	201,00	234,00	<b>0,015</b>
	Da	70	126,00	405,00	192,75	216,50	249,25	
GUK (mmol/L)	Ne	371	2,20	13,70	5,00	5,60	6,20	0,982
	Da	67	4,00	13,60	4,80	5,50	6,60	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Ne	422	0,00	8,00	1,00	3,00	4,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	80	0,00	8,00	2,00	3,00	5,00	
LAd (mm)	Ne	422	26,00	76,00	43,00	47,00	51,00	0,997
	Da	80	32,00	72,00	44,25	48,00	51,00	
LVd (mm)	Ne	422	37,00	74,00	47,00	51,50	56,00	0,548
	Da	80	36,00	72,00	46,00	49,50	58,00	
LVEF (%)	Ne	422	15,00	78,00	50,00	59,50	65,00	<b>&lt;0,001</b>
	Da	80	18,00	75,00	35,00	50,00	60,00	
Srčana frekvencija za vrijeme TEE /min	Ne	421	47,00	180,00	82,00	100,00	120,00	0,117
	Da	80	63,00	153,00	84,75	104,00	130,00	

## 5.8 Regresijski modeli predikcije tromba, ukupnog spontanog eho-kontrasta te tromba i/ili gustog spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju

Multivarijatna predikcija pozitivnog nalaza LAT-a prikazana je u Tablici 41. Kao prediktorske varijable korištene su sve one koje su bile statistički značajne u prethodnim bivarijatnim usporedbama. Regresijski model je statistički značajan ( $p < 0,001$ ), uspješno objašnjava 33,9% zavisne varijable (LAT) te ispravno klasificira 88,6% ispitanika.

**Tablica 41.** Predikcija tromba u lijevom atriju: binarna logistička regresija

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
FA: perzistentna/permanentna vs. paroksizmalna	1,440	0,434	4,786	0,551
Beta blokatori	3,786	1,005	14,260	0,049
Digitalis	4,736	1,390	16,137	0,013
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,338	1,050	1,705	0,019
Antikoagulantna terapija	0,503	0,106	2,384	0,387
MR težina: blaga (REF)				0,011
umjerena	0,345	0,132	0,901	0,03
teška	0,04	0,003	0,504	0,013
MR etiologija sekundarna vs. primarna	0,127	0,002	10,220	0,357
MR etiologija detaljno: ventrikulska (REF)				0,872
atrijska	1,360	0,386	4,789	0,632
prolaps	0,000	0,000		0,997
degenerativna	0,274	0,003	24,851	0,573
MR smjer: centralni (REF)				0,522
anteriorni	0,000	0,000		0,998
posteriorni	0,446	0,112	1,786	0,254
LVEF < 40%	4,740	1,531	14,668	0,007
LAd (mm)	1,024	0,951	1,102	0,532
LVd (mm)	1,065	0,992	1,144	0,083
Ukupni LASEC	1,065	0,992	1,144	0,083

Od prediktorskih varijabli, kontrolirano na utjecaj svih ostalih prediktorskih varijabli, kao značajni negativni prediktori LAT-a izdvajaju se umjerena MR s OR = 0,345 (95% CI: 0,13-0,90;  $p=0,03$ ) i teška MR s OR = 0,04 (95% CI: 0,003-0,5;  $p=0,013$ ). Umjerena MR smanjuje šansu za pripadnost skupini s pozitivnim LAT-om za

2,90 puta, dok teška MR smanjuje tu šansu za 25 puta. Kao neovisni pozitivni prediktori LAT se izdvajaju beta blokatori s OR=3,786 (95% CI: 1,01-14,26; p=0,049), digitalis s OR=4,736 (95% CI: 1,39-16,14; p=0,013), bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc s OR=1,338 (95% CI: 1,05-1,71; p=0,019) te LVEF < 40% s OR=4,74 (95% CI: 1,53-14,67; p=0,007). Etiologija i smjer MR, promjer LA i LV, ukupni LASEC, primjena antikoagulantne terapije niti vrsta FA nisu se pokazali kao neovisni prediktori LAT-a.

**Tablica 42.** Predikcija pozitivnog spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju: binarna logistička regresija

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
Hitno primljeni	0,719	0,266	1,944	0,516
FA: perzistentna/permanentna vs. paroksizmalna	1,384	0,534	3,591	0,504
Antikoagulantna terapija	0,442	0,110	1,769	0,248
Beta blokatori	2,874	0,638	12,939	0,169
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>1,418</b>	1,149	1,750	<b>0,001</b>
<b>LVEF &lt; 40%</b>	<b>7,162</b>	1,991	25,759	<b>0,003</b>
MR težina: blaga (REF)				0,000
<b>umjerena</b>	<b>0,350</b>	0,153	0,801	<b>0,013</b>
<b>teška</b>	<b>0,036</b>	0,007	0,197	<b>&lt;0,001</b>
MR etiologija sekundarna vs. primarna	1,254	0,127	12,343	0,846
MR etiologija detaljno: ventrikulska(REF)				0,367
atrijska	2,630	0,850	8,140	0,094
prolaps	4,439	0,261	75,380	0,302
degenerativna	3,125	0,286	34,165	0,35
MR smjer: centralni (REF)				0,305
anteriorni	4,247	0,672	26,826	0,124
posteriorni	1,250	0,461	3,387	0,661
LAd (mm)	1,049	0,987	1,115	0,123
<b>Fibrinogen (g/L)</b>	<b>1,398</b>	1,051	1,861	<b>0,021</b>
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	1,004	0,998	1,011	0,204
PV	0,401	0,038	4,282	0,45
PV-INR	1,139	0,605	2,146	0,687

Multivarijatna predikcija pozitivnog nalaza ukupnog LASEC-a prikazana je u Tablici 42. Kao prediktorske varijable korištene su sve one koje su bile statistički značajne u prethodnim bivarijatnim usporedbama. Regresijski model je statistički značajan (p<0,001), uspješno objašnjava 34,9% zavisne varijable (ukupni LASEC) te ispravno klasificira 78,7% ispitanika.

Od prediktorskih varijabli, kontrolirano na utjecaj svih ostalih prediktorskih varijabli, kao značajni neovisni pozitivni prediktori ukupnog LASEC-a izdvajaju se viša vrijednost fibrinogena s OR=1,40 (95% CI: 1,05-1,86; p=0,021), viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc s OR=1,42 (95% CI: 1,15-1,75; p=0,001) i prisutnost skupini s LVEF < 40% s OR=7,16 (95% CI: 1,99-25,76; p=0,003) dok umjerena i teška MR, u odnosu na blagu MR, neovisno značajno smanjuju vjerojatnost pozitivnog nalaza ukupnog LASEC-a. Za umjerenu MR OR=0,35 (95% CI: 0,15-0,80; p=0,013), a za tešku MR OR=0,036 (95% CI: 0,007-0,20; p<0,001). Ostale navedene varijable koje su pokazale statistički značajnu povezanost na bivarijatnoj usporedbi, nisu se pokazale kao neovisni prediktori LASEC-a.

**Tablica 43.** Predikcija tromba i/ili gustog eho-kontrasta u lijevom atriju: binarna logistička regresija

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
FA: perzistentna/permanentna vs. Paroksizmalna	0,925	0,377	2,271	0,865
Antikoagulantna terapija Digitalis	2,106	0,822	5,394	0,121
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,360	1,112	1,664	0,003
LAd (mm)	1,053	0,992	1,117	0,091
LVEF < 40%	7,293	2,118	25,117	0,002
MR težina: blaga (REF)				<0,001
Umjerena	0,412	0,188	0,906	0,027
Teška	0,031	0,006	0,165	<0,001
MR etiologija sekundarna vs. primarna	1,504	0,159	14,267	0,722
MR etiologija detaljno: ventrikulska (REF)				0,345
atrijska	2,525	0,841	7,584	0,099
prolaps	5,509	0,331	91,632	0,234
degenerativna	3,320	0,311	35,421	0,32
MR smjer: centralni (REF)				0,379
Anteriorni	3,619	0,587	22,332	0,166
Posteriorni	1,173	0,443	3,105	0,747
Fibrinogen (g/L)	1,431	1,080	1,895	0,013
Trombociti (x10 <sup>9</sup> )	1,004	0,998	1,011	0,206

Multivarijatna predikcija pozitivnog nalaza LAT-a i/ili gustog LASEC-a prikazana je u Tablici 43. Kao prediktorske varijable korištene su sve one koje su bile statistički značajne u prethodnim bivarijatnim usporedbama. Regresijski model je statistički

značajan ( $p < 0,001$ ), uspješno objašnjava 33,2% zavisne varijable (LAT i/ili gusti LASEC) te ispravno klasificira 73,7% ispitanika.

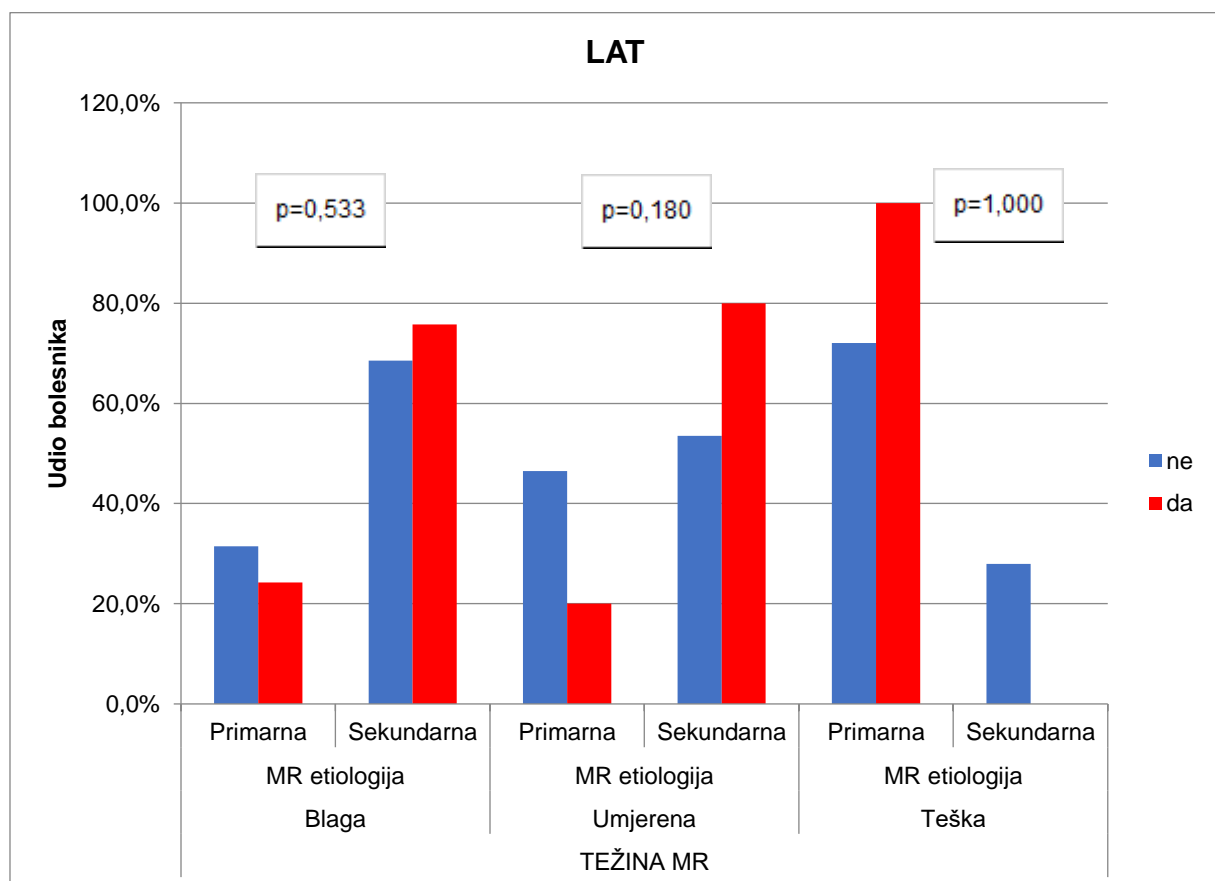
Od prediktorskih varijabli, kontrolirano na utjecaj svih ostalih prediktorskih varijabli, kao značajni neovisni pozitivni prediktori LAT-a i/ili gustog LASEC-a se izdvajaju viši  $CHA_2DS_2-VASc$  s  $OR=1,36$  (95% CI: 1,11-1,66;  $p=0,003$ ),  $LVEF < 40\%$  s  $OR=7,29$  (95% CI: 2,12-25,12;  $p=0,002$ ) te viša vrijednost fibrinogena s  $OR=1,43$  (95% CI: 1,08-1,90;  $p=0,013$ ). Umjereni i teški MR, u odnosu na blagi MR neovisno značajno smanjuju omjer šanse pozitivnog nalaza LAT-a i/ili gustog LASEC-a i to za 2,42 puta kod umjerene MR ( $OR=0,41$ ; 95% CI 0,19-0,91;  $p=0,027$ ) odnosno 32,26 puta za teški MR ( $OR=0,03$ ; 95% CI 0,01-0,17;  $p < 0,001$ ). Ostale varijable koje su bile značajno povezane s ovim ishodom na bivarijatnoj usporedbi nisu se pokazale kao neovisni prediktori LAT-a i/ili gustog LASEC-a.



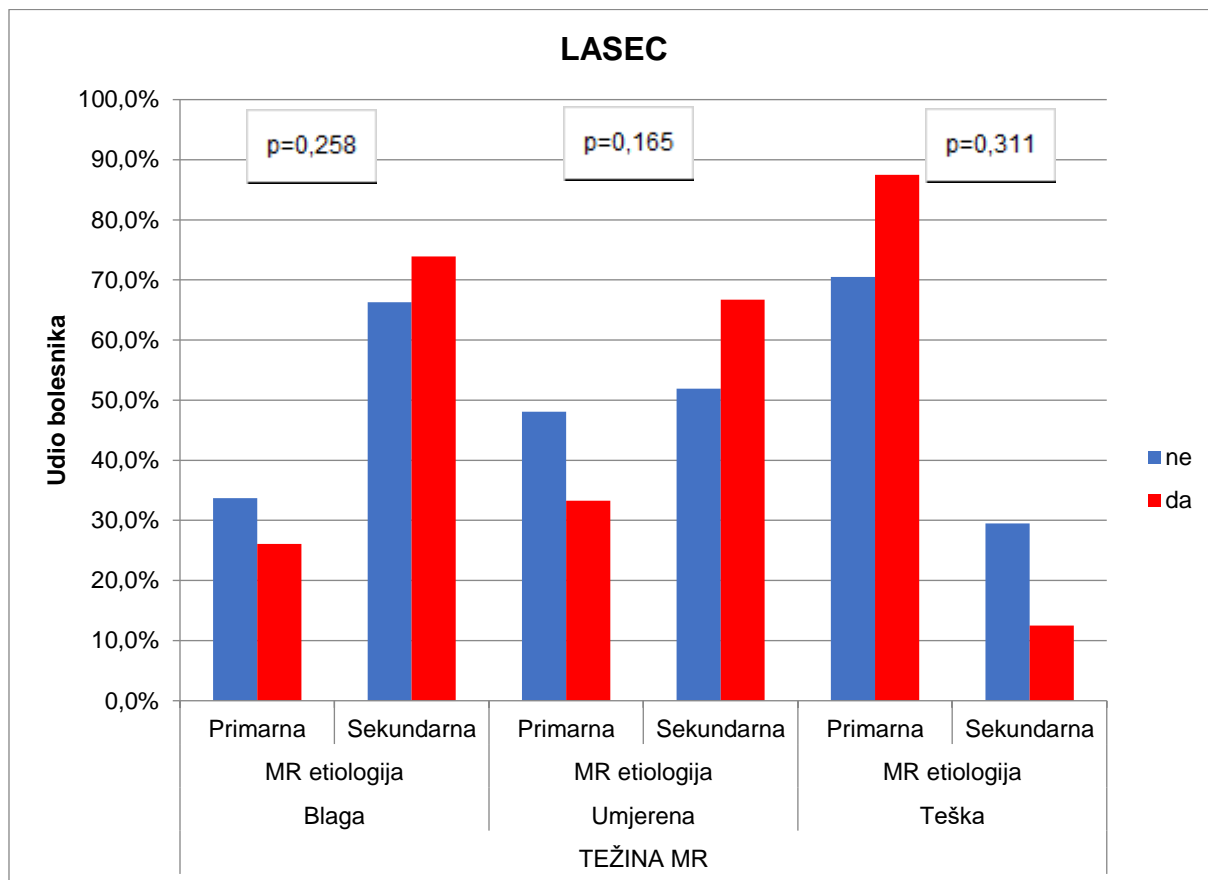
## 5.9 Povezanost etiologije mitralne regurgitacije i atrijske tromboze unutar pojedinih stupnjeva težine mitralne regurgitacije

Slike 8 - 11 prikazuju povezanost etiologije MR s manifestacijama atrijske tromboze unutar pojedinih stupnjeva težine MR. Nije bilo značajnih razlika među skupinama ovisno o postojanju sljedećih ishoda: LAT, ukupni LASEC, stupanj gustoće LASEC-a, LAT i/ili gusti LASEC osim što je u skupini s blagom MR bila statistički značajno veća zastupljenost sekundarne etiologije u onih bolesnika koji imaju pozitivan nalaz LAT-a i/ili gustog LASEC-a u odnosu na one bez tog ishoda ( $p=0,014$ ).

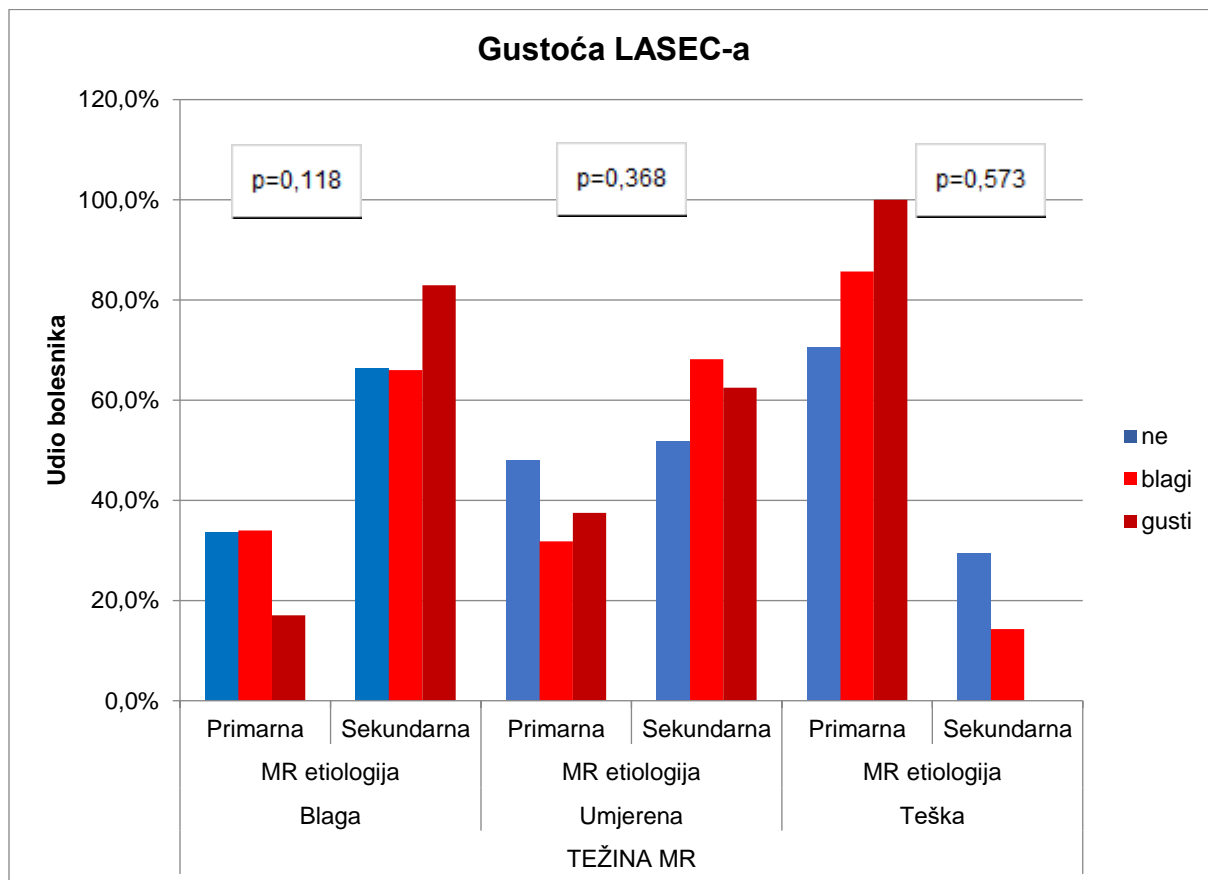
**Slika 8.** Povezanost etiologije MR s postojanjem LAT-a unutar pojedinih stupnjeva težine MR



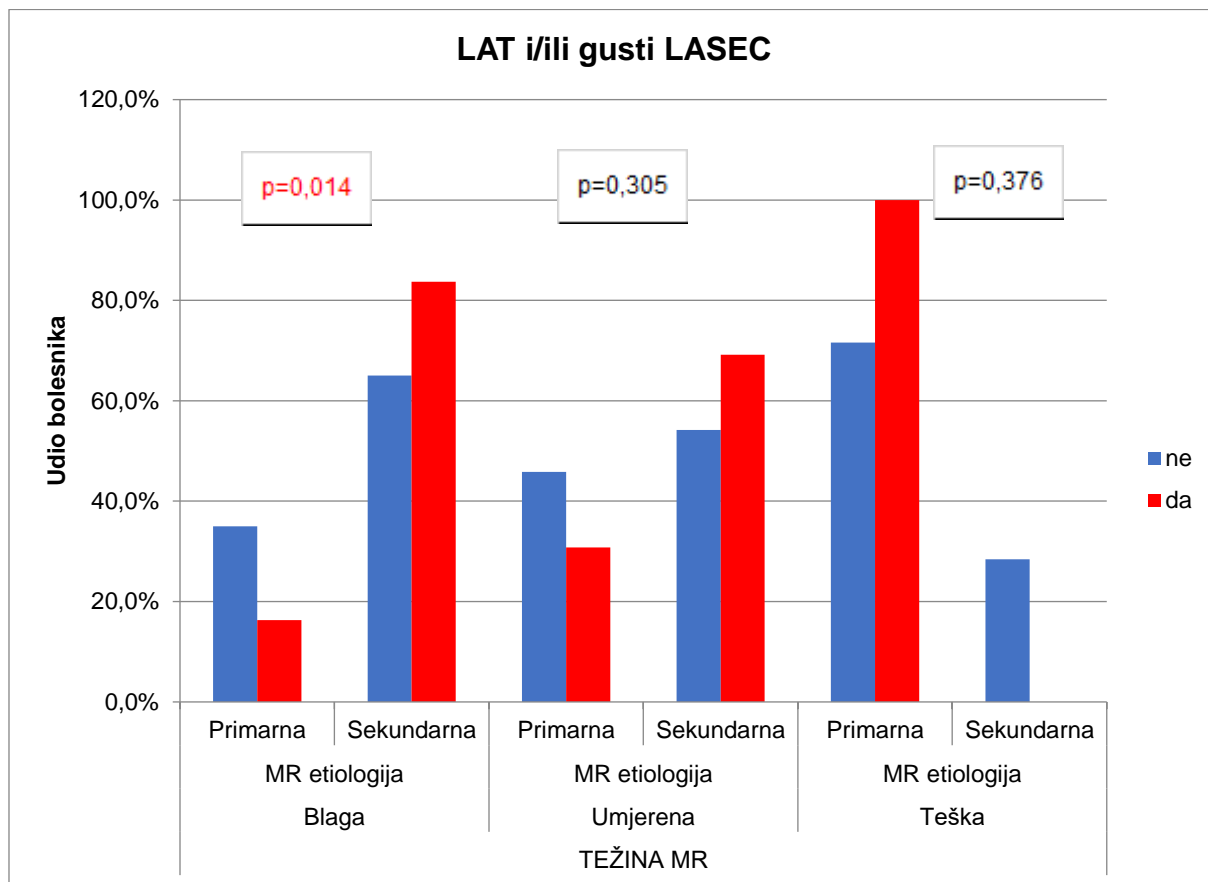
**Slika 9.** Povezanost etiologije MR s postojanjem ukupnog LASEC-a unutar pojedinih stupnjeva težine MR



**Slika 10.** Povezanost etiologije MR s postojanjem pojedinih stupnjeva gustoće LASEC-a unutar pojedinih stupnjeva težine MR



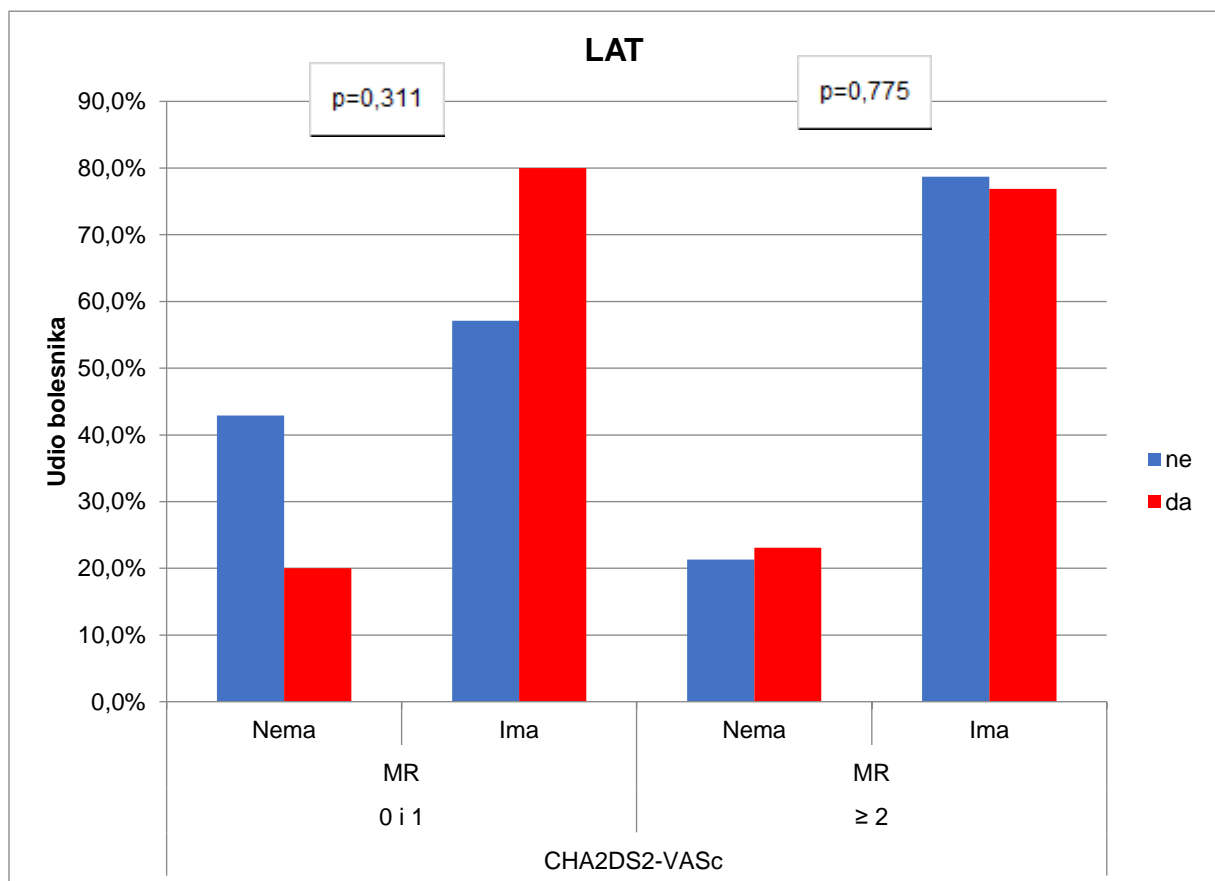
**Slika 11.** Povezanost etiologije MR s postojanjem LAT-a i/ili gustog LASEC-a unutar pojedinih stupnjeva težine MR



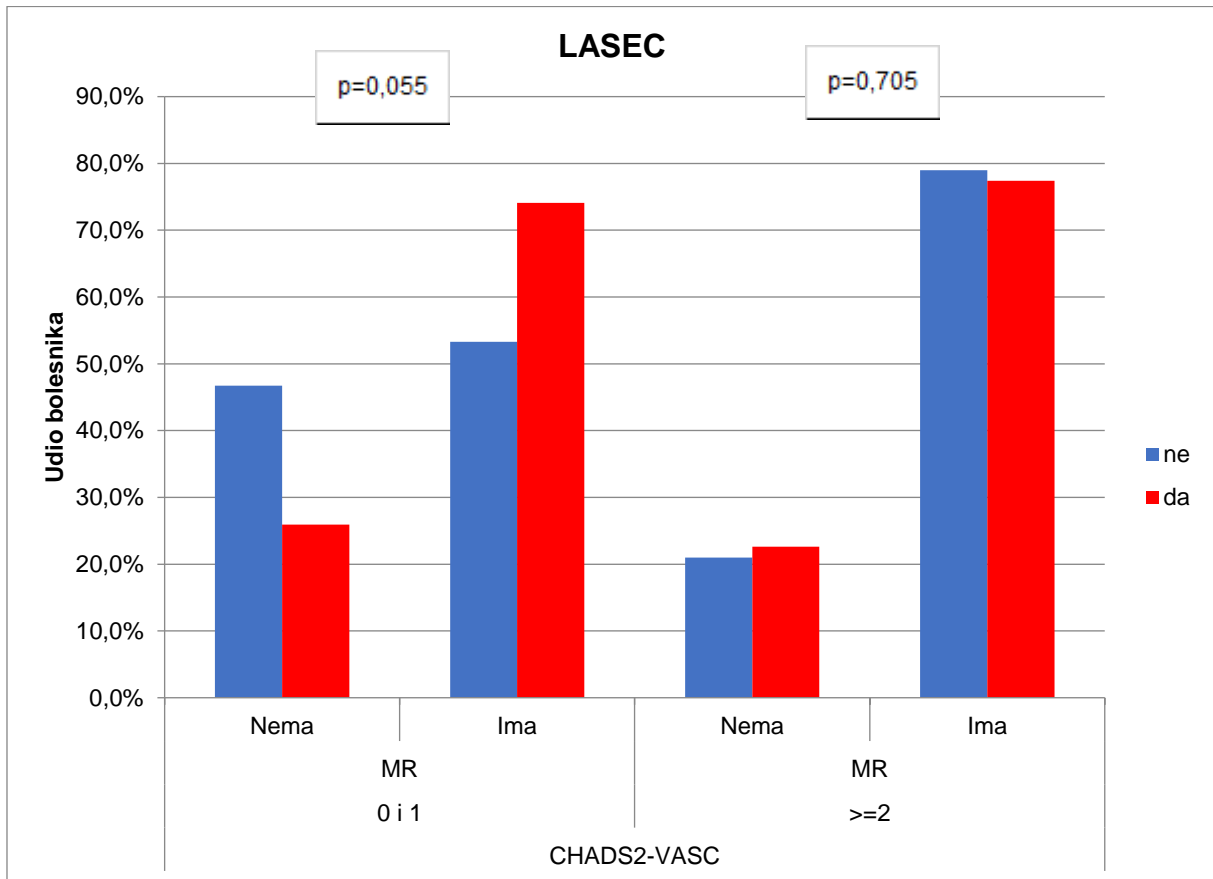
## 5.10 Povezanost mitralne regurgitacije i atrijske tromboze unutar pojedinih skupina bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Na slikama 12 – 15 prikazana je povezanost postojanja MR s postojanjem LAT-a, LASEC-a te LAT-a i/ili gustog LASEC-a unutar pojedinih skupina bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Nije ustanovljeno statistički značajne povezanosti postojanja MR s bilo kojim od navedenih ishoda atrijske tromboze unutar pojedinih skupina bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

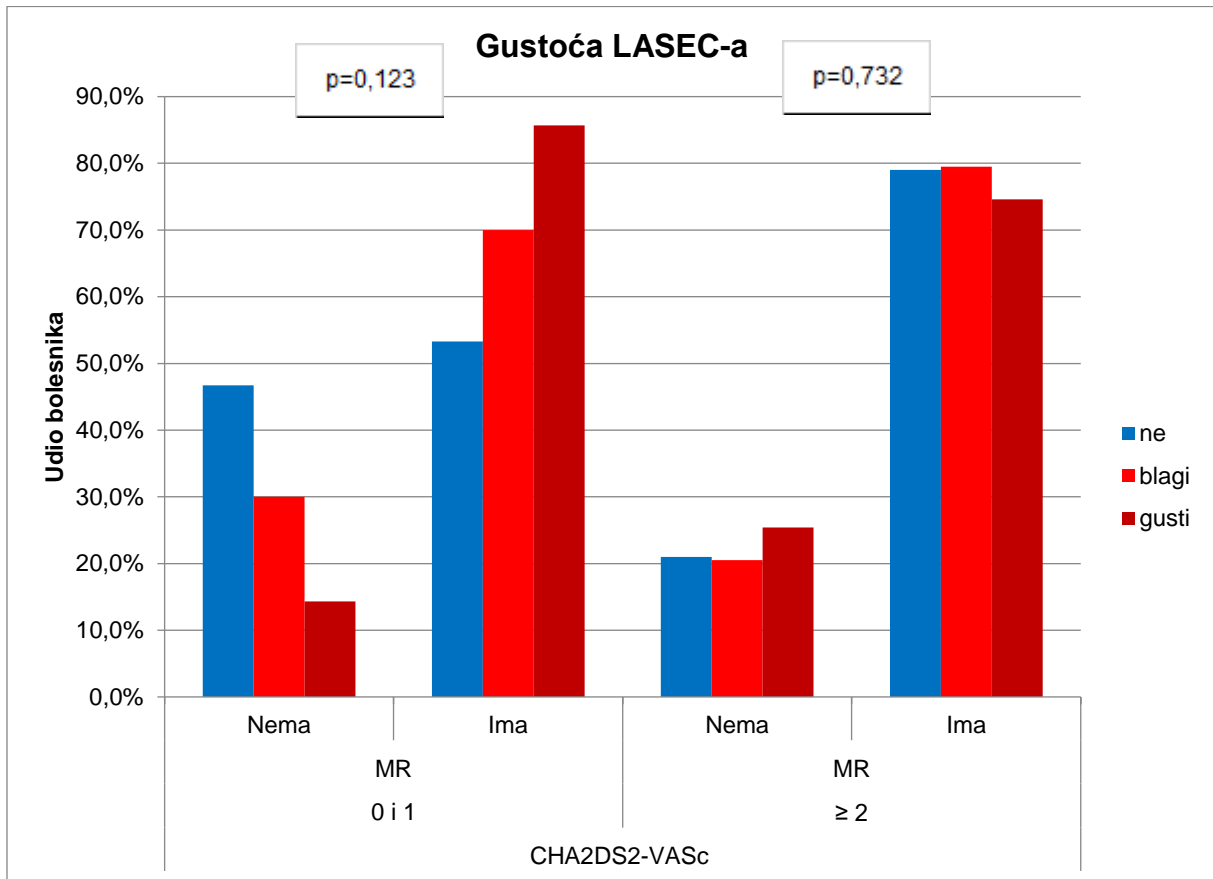
**Slika 12.** Međudnos postojanja MR i LAT-a u odnosu na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu



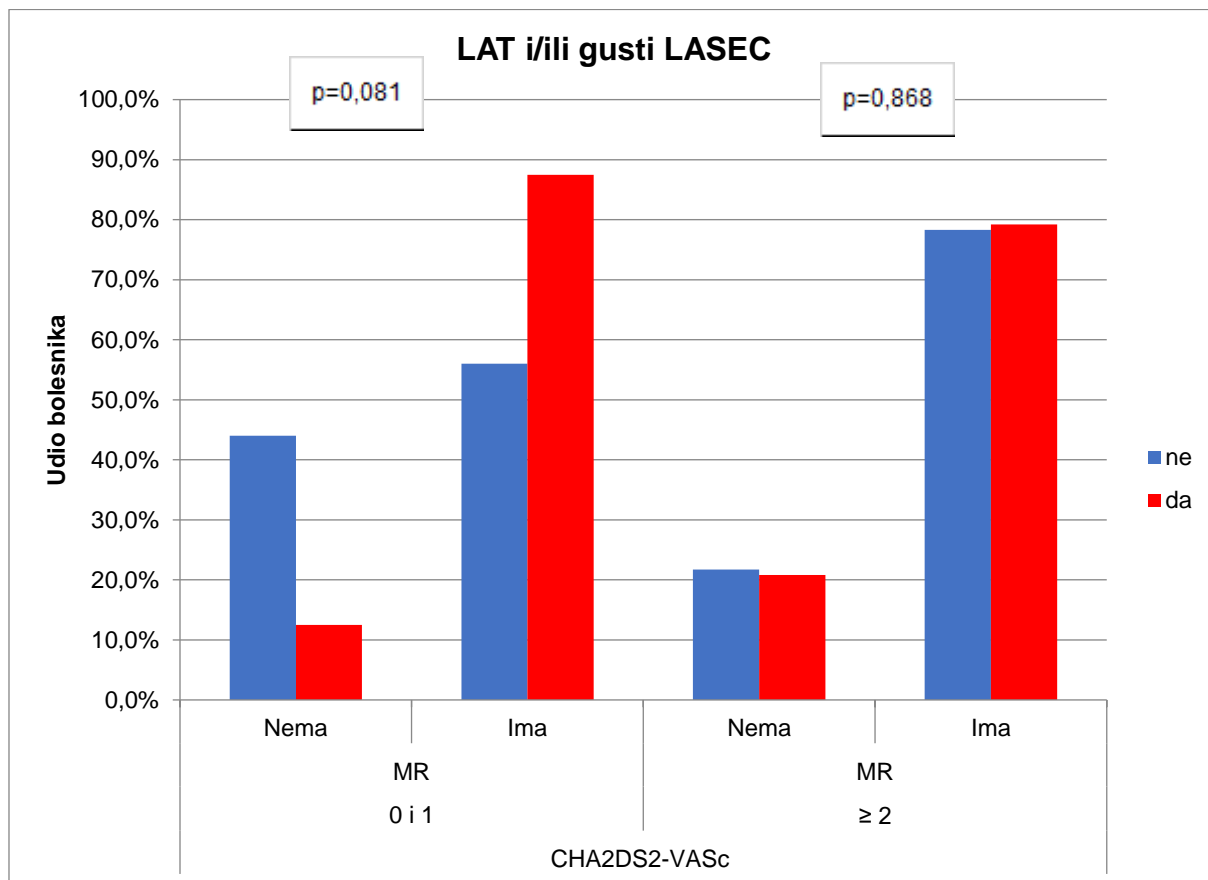
**Slika 13.** Međuodnos postojanja MR i ukupnog LASEC-a u odnosu na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu



**Slika 14.** Međudnos postojanja MR i gustoće LASEC-a u odnosu na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu



**Slika 15.** Međudnos postojanja MR i LAT-a i/ili gustog LASEC-a u odnosu na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu

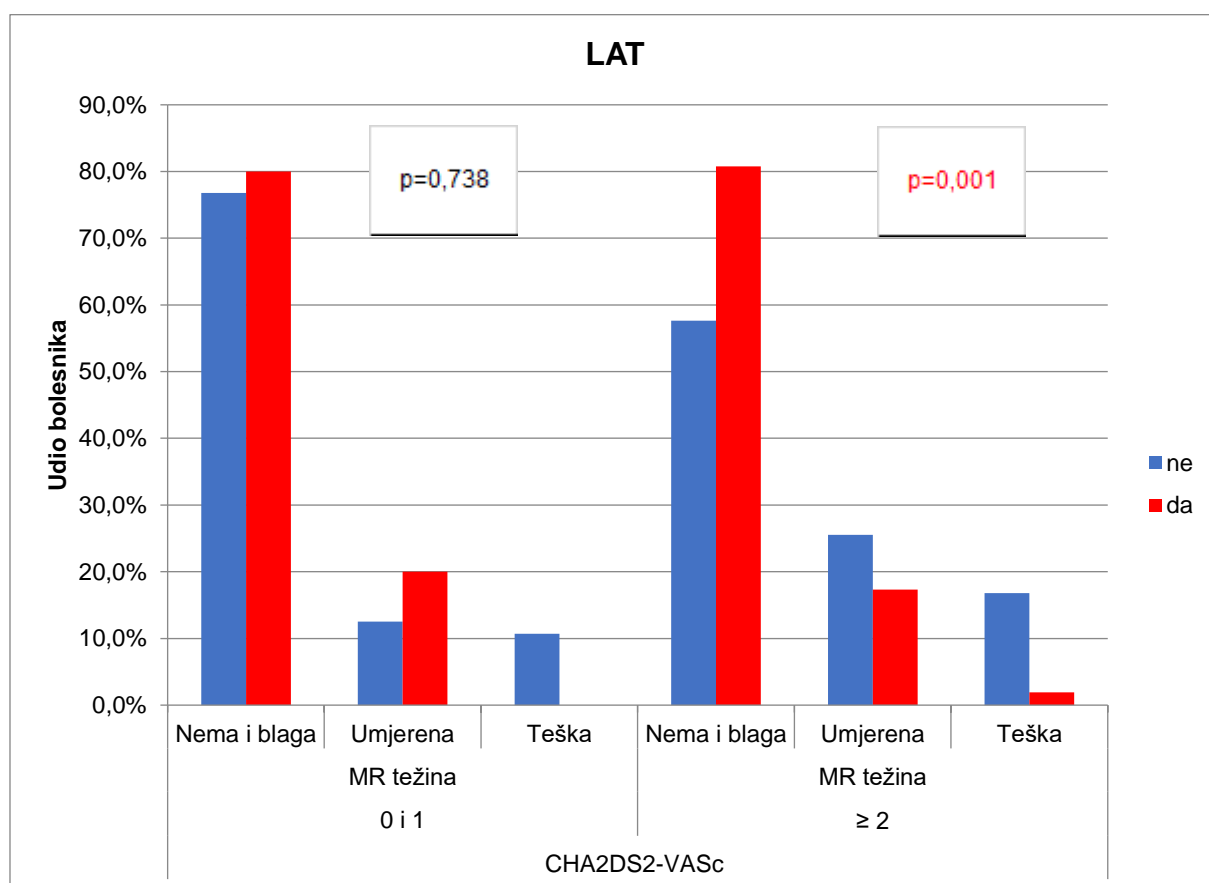




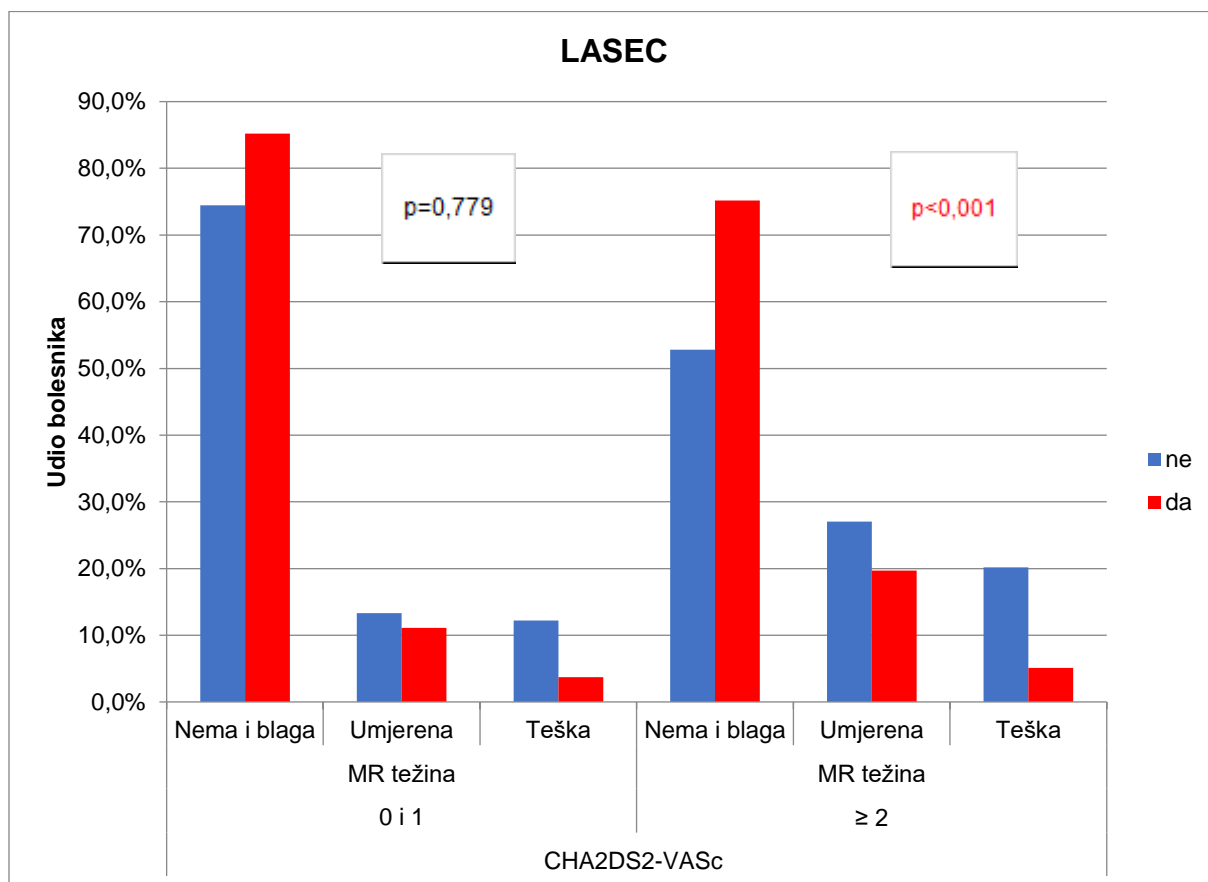
## 5.11 Povezanost težine mitralne regurgitacije i atrijske tromboze unutar pojedinih skupina bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Povezanost težine MR s postojanjem LAT-a, ukupnog LASEC-a, stupnjevima gustoće LASEC-a te LAT-a i/ili gustog LASEC-a unutar pojedinih skupina bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc prikazana je na Slikama 16 - 19. Statistički značajno manji udio bolesnika s umjerenom i teškom MR koji je utvrđen u skupinama bolesnika s LAT-om, gustim LASEC-om (P=0,001), ukupnim LASEC-om, odnosno LAT-om i/ili gustim LASEC-om (P<0,001) je bio prisutan samo kod onih ispitanika koji su imali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2.

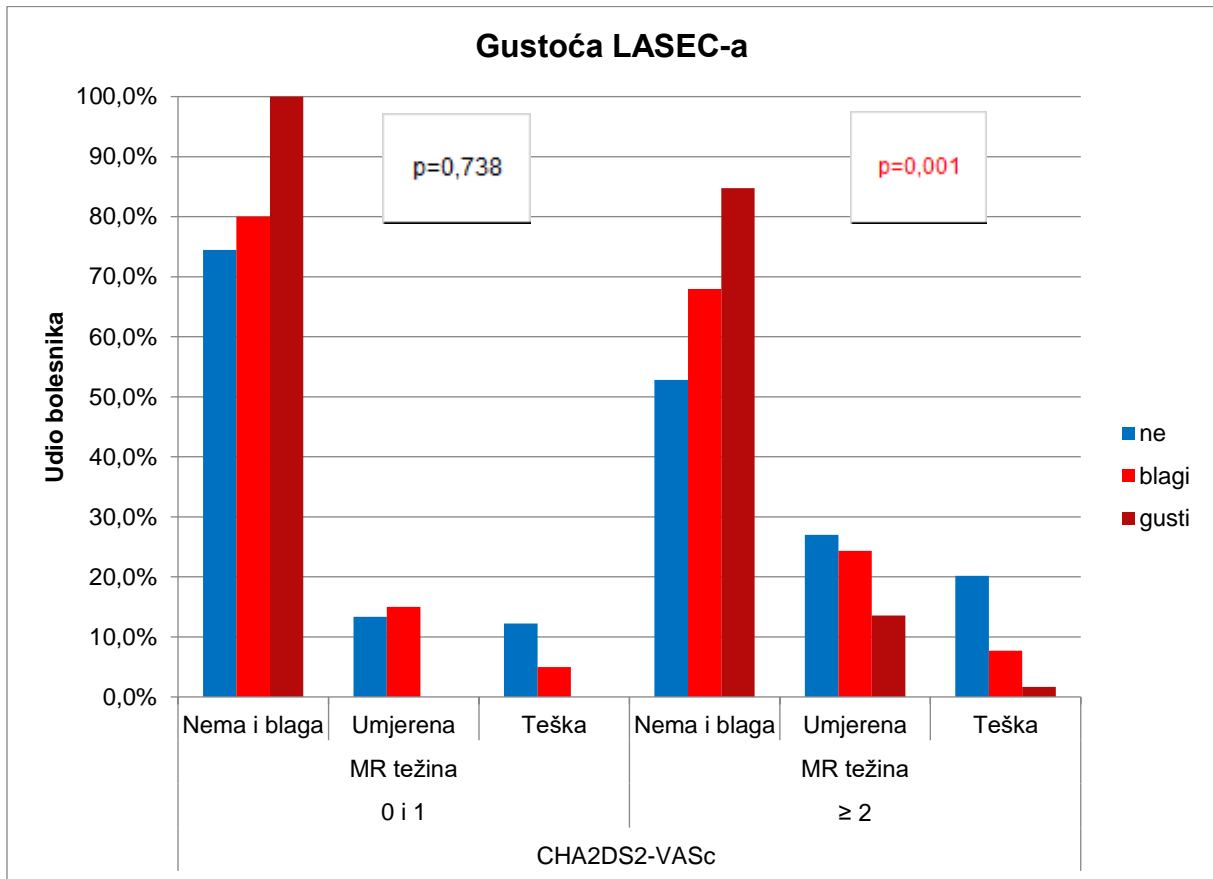
**Slika 16.** Međuodnos težine MR i LAT-a s obzirom na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu



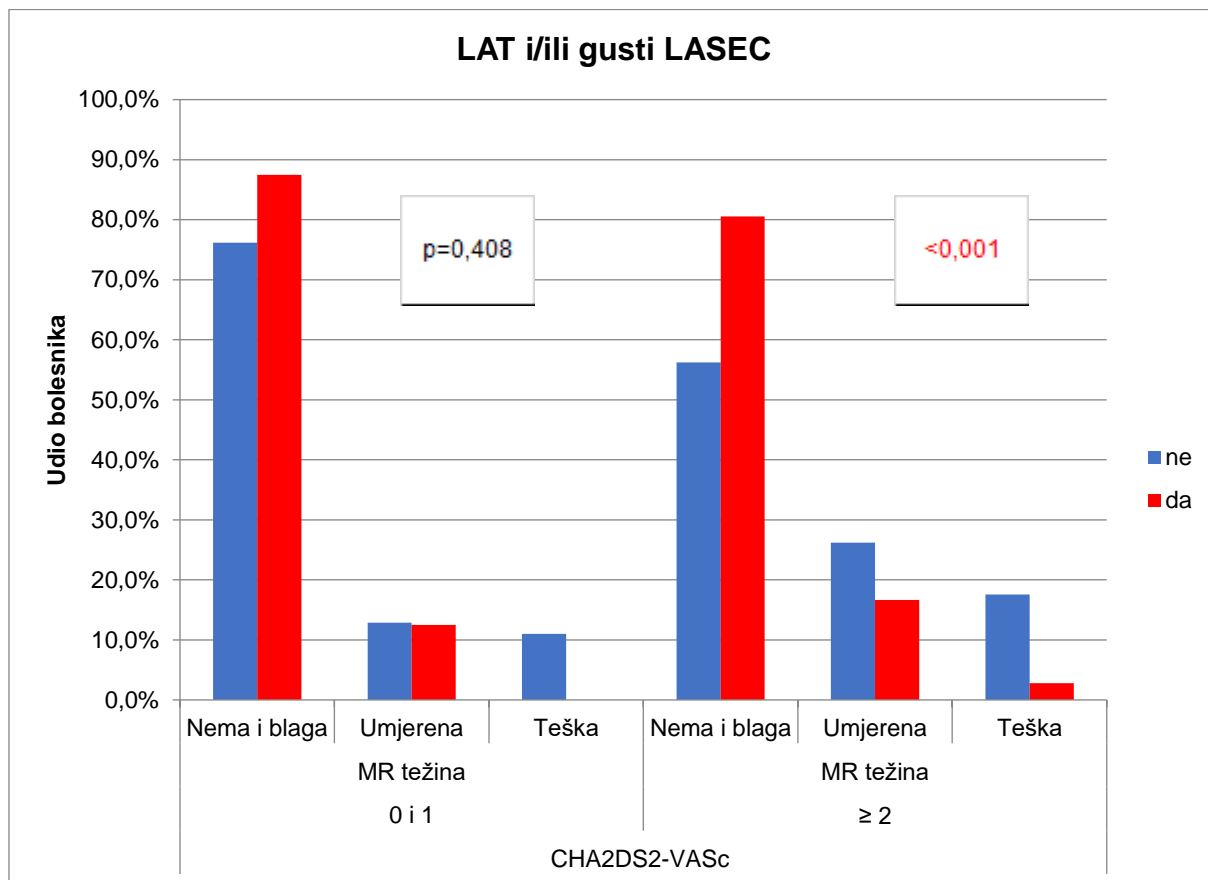
**Slika 17.** Međuodnos MR težine i ukupnog LASEC-a obzirom na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu



**Slika 18.** Međudnos MR težine i gustoće LASEC-a obzirom na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu



**Slika 19.** Međuodnos MR težine i LAT-a i/ili gustog LASEC-a s obzirom na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skupinu



## 6 RASPRAVA

Fibrilacija atriya je najčešća aritmija u odrasloj dobi i nosi značajan rizik od TE komplikacija, te time povećava morbiditet i mortalitet bolesnika. Taj TE rizik je dominantno, iako ne u potpunosti, povezan s prisutnošću LAT-a i LASEC-a (posebno gustog LASEC-a). U dosadašnjim istraživanjima ustanovljeno je mnogo čimbenika rizika za nastanak LAT-a i TE-a u FA, ali svi uzroci i mehanizmi još nisu sasvim jasni. Trenutno se za procjenu rizika od TE u tzv. „nevalvularnoj“ FA upotrebljava validirani bodovni sustav CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, koji ipak ima tek umjerenu vrijednost u procjeni rizika od TE i o čijoj se vrijednosti u današnjoj literaturi dosta debatira. Dosadašnjim istraživanjima ustanovljeni su i drugi klinički, biokemijski i ehokardiografski čimbenici rizika za TE, koji nisu uvršteni u CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc jer nisu značajno povećali prediktivnu vrijednost bodovnog sustava, a njihovo korištenje u svakodnevnom radu bilo je manje praktično od trenutno korištenog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (1). I dalje se provode brojna istraživanja o raznim čimbenicima rizika, koji bi u budućnosti mogli nadopuniti ili zamijeniti trenutno korišteni sustav za procjenu rizika od TE. Antikoagulantna terapija svakako smanjuje taj rizik, međutim, kod dijela bolesnika, čak i na novoj peroralnoj antikoagulantnoj terapiji NOAK-ima, i dalje ostaje određen stupanj rezidualnog rizika, odnosno zaštita od TE nije potpuna (60,84,96). Stoga su i dalje interesantna istraživanja o potencijalnim dodatnim čimbenicima, kako o onima koji povećavaju rizik od TE, tako i o onima koji bi taj rizik umanjivali. Navedena saznanja mogla bi utjecati na buduće zbrinjavanje bolesnika s FA, kako u donošenju odluka o dijagnostičkim (indikacija za TEE prije konverzije ili ablacije FA), tako i o terapijskim postupcima (indikacija za antikoagulantnu terapiju).

Cilj našeg istraživanja bio je ispitati postoji li povezanost između postojanja izolirane, native, nereumatske mitralne regurgitacije, stupnja težine i etiologije navedene greške, s prisutnošću LAT-a i LASEC-a u bolesnika s „nevalvularnom“ FA, neovisno o drugim poznatim čimbenicima rizika za TE, prvenstveno onima sadržanima u bodovnom sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Glavni rezultati našeg istraživanja pokazali su da su umjerena i teška MR, na multivarijantnoj regresijskoj analizi, bile neovisni negativni prediktori postojanja LAT-a, čime smo potvrdili našu hipotezu. Navedena povezanost bila je neovisna o drugim varijablama koje su pokazale statističku značajnost na univarijantnoj analizi: vrste FA,

primjeni antikoagulantne terapije, vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a, promjera LA i LV, LVEF < 40% te primjeni terapije beta-blokatorom i digitalisom. Isto tako povezanost stupnja težine MR s LAT-om bila je neovisna o etiologiji ili smjeru MR te o prisutnosti ukupnog LASEC-a. Navedena povezanost bila je prisutna unatoč činjenici da su bolesnici s umjerenom i teškom MR imali kliničke i ehokardiografske karakteristike predisponirajuće za trombozu, poput statistički značajno veće zastupljenosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a  $\geq 2$ , viših vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a, češćeg HF-a, CAD-a, dilatiranih LA i LV-a, više kalcifikata anulusa, više loše antikoaguliranih bolesnika i stariju populaciju u odnosu na one bez i s blagom MR. Bolesnici s teškom MR imali su i niže vrijednosti INR-a, kako u ukupnoj populaciji, tako i u onih na varfarinu, te je kod njih bio i viši udio bolesnika na beta blokatoru i digitalisu. Neki od navedenih parametara (beta blokatori, digitalis, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ ) kao i LVEF <40%, pokazali su se neovisnim pozitivnim prediktorima za LAT, pa je time učinak viših stupnjeva MR bio još i značajniji.

Isto tako, multivarijatnom analizom pokazali smo da su umjereni i teška MR negativni prediktori i za nastanak ukupnog LASEC-a, kao i kombiniranog ishoda LAT-a i/ili gustog LASEC-a koji se u novijoj literaturi najčešće koristi kao pokazatelj atrijske tromboze. Ta povezanost je bila neovisna o drugim varijablama uvrštenima u logističku regresiju (Tablica 42 i 43), a koje su pokazale statističku značajnost na bivarijatnoj usporedbi.

## **6.1 Demografske i kliničke karakteristike ukupne ispitivane populacije**

Što se tiče demografskih i kliničkih karakteristika naše ispitivane populacije, medijan dobi od 66 godina (IQR 58 - 71) kao niti udio muškaraca (66,1%) nisu se bitno razlikovali u odnosu na slična dosadašnja istraživanja (58–61). Poznato je da se FA ranije i češće javlja kod muškaraca, te da su muškarci i inače do sada bili zastupljeniji u istraživanjima o FA (16). ORBIT-AF studija pokazala je da su žene statistički rjeđe podvrgavane elektrokonverziji ili ablaciji FA (128). Što se tiče podvrste FA ovisno o trajanju aritmije, 77,3% bolesnika imalo je perzistentnu/permanentnu FA što je nešto više nego u odnosu na većinu sličnih istraživanja (58–61), vjerojatno jer smo uključivali i bolesnike kojima je TEE učinjen i iz drugih razloga osim konverzije (npr. radi evaluacije MR).

Peroralnu antikoagulantnu terapiju uzimalo je 76,1% bolesnika i to većinom varfarin, dok je tek manji udio bolesnika, njih 7,4% bio na nekom od NOAK-a. Navedeni omjer odraz je vremenskog razdoblja obuhvaćenog ovim istraživanjem, u kojem su NOAK-i tek dolazili na tržište Republike Hrvatske. Iz tog razloga udio bolesnika na varfarinu u odnosu na NOAK-e bio je viši u odnosu na druga novija istraživanja (58). Suboptimalni udio bolesnika na antikoagulantnoj terapiji može se, osim nesuradljivosti bolesnika ili nepropisivanju lijeka, pripisati i činjenici da je dio bolesnika uključenih u istraživanje imao tek prvu epizodu FA. Nadalje, ustanovili smo da je, od ukupnog broja bolesnika koji su bili antikoagulirani varfarinom, samo njih 48,3% bilo dobro antikoagulirano, s INR-om  $\geq 2$ , što je zapravo zabrinjavajući rezultat jer veliki dio naših bolesnika nije bio adekvatno zaštićen od TE. Broj onih optimalno antikoaguliranih, s rasponom INR-a od 2-3, bio je još i manji. Inače, prosječni INR ispitivane populacije nije se značajno razlikovao u odnosu na druge slične studije (59). Dio bolesnika bio je samo na antiagregacijskoj terapiji (19,1%) radi različitih indikacija, što je također neadekvatna terapija za sprječavanje TE u FA. Ukoliko uspoređujemo naše istraživanje sa sličnim radovima udio antikoaguliranih bolesnika je bio čak i nešto viši, vjerojatno zbog višeg postotka permanentne FA u odnosu na navedene studije (58,59). Međutim, studije koje su analizirale prediktore atrijske tromboze i TE, značajno su se razlikovale prema primjeni antikoagulantne terapije u istraživanoj populaciji. Neke su analizirale samo bolesnike koji nisu dobro antikoagulirani (61), dok su drugi proučavali samo bolesnike na antikoagulantnoj terapiji, bilo mješovitoj (58,59), samo na varfarinu ili samo na NOAK-ima (60,96) pa je stoga i rezultate tih studija teže uspoređivati.

Ukoliko uspoređujemo ostale kliničke i ehokardiografske parametre, naša populacija se nije značajno razlikovala od onih u dosadašnjim istraživanjima (60,61). 76,7% posto bolesnika imalo je  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ , odnosno medijan  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -a iznosio je 3 (IQR 2-4), što govori da se radi o sveukupno visoko rizičnoj populaciji bolesnika za TE. Bolesnici su imali i slično zastupljene druge kliničke i ehokardiografske čimbenike rizika za LAT/TE. Od onih sadržanih u bodovnom sustavu  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ , najčešće je bila zastupljena HA kao i u drugim istraživanjima (58,60,96), a imali smo i dosta bolesnika s HF. Udio bolesnika s teško reduciranom LVEF bio je niži u odnosu na neke druge studije (59). Postotak bolesnika s dilatiranim LA u nas je bio nešto viši nego u većine drugih studija, čak i onih koje su procjenjivale veličinu LA promjerom iz pLAX-a kao i mi (60), vjerojatno uslijed više zastupljene permanentne FA i teške MR.

Što se tiče zastupljenosti izolirane, nativne, nereumatske MR u našoj ispitivanoj populaciji, 73,7% bolesnika imalo je prisutnost MR. Rijetke su studije poput naše koje su istraživale utjecaj ovako definirane MR na LAT ili TE (96). Najviše ispitanika, njih 38,2% (ili 51,9% od svih bolesnika s MR), imalo je blagu MR, te se broj bolesnika progresivno smanjivao s porastom stupnja težine MR (21,7% umjerenu, 13,7% tešku) koja je određivana prema zadnjim EACVI preporukama (101,102). Ovakav način evaluacije također je rijetkost u dosadašnjim sličnim istraživanjima (61,96,129). U većini ranijih, posebno starijih istraživanja, stupanj težine MR određen je kvalitativno ili semikvantitativno, često samo vizualno procijenjen i stupnjevan od 1+ do 4+ (96,106,113). Također je u mnogim istraživanjima MR evaluirana samo TEE-om (59,61), koji nije metoda izbora za procjenu težine valvularne greške. U našoj populaciji, udio teške MR je nešto veći ili sličan udjelu takvih bolesnika u istraživanjima sličnima našem (58,59,61). Jedino su Shah i suradnici imali značajno više, tj. 30% bolesnika s teškom MR, ali nisu opisali način procjene težine MR (60). Od ukupnog broja bolesnika s MR u našem istraživanju, veći dio imao je sekundarnu MR i to na račun atrijske etiologije, što je vjerojatno odraz toga što je atrijska MR bila najčešći uzrok blage MR koja je bila i najzastupljenija. Postotak bolesnika s teškom MR, u usporedbi s većinom drugih sličnih istraživanja, vjerojatno je bio nešto veći jer smo mi u studiju uključili i bolesnike kojima je TEE učinjen i radi procjene valvularne bolesti. U većini ranijih istraživanja, indikacija za TEE bilo je samo isključenje ev. atrijske tromboze prije konverzije (58,61). U svakodnevnoj kliničkoj praksi, bolesnici s teškom (posebno primarnom) MR i FA, rjeđe se podvrgavaju kardioverziji s obzirom na manju vjerojatnost održavanja dugotrajnog sinusnog ritma i veći rizik komplikacija (130). Ti bolesnici često imaju izrazito dilatiran LA te je uspješnost konverzije, odnosno održavanja sinusnog ritma značajno manja (131).

Sveukupno možemo reći da se naša populacija nije značajno razlikovala od populacije bolesnika u sličnim istraživanjima. Nije bilo značajne razlike prema svim važnijim kliničkim parametrima za ovo ispitivanje kao što su rizik od LAT i TE prema sustavu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-u, primjeni antikoagulantne terapije te prosječne vrijednosti INR-a unutar populacije. Ono po čemu se naša studija prvenstveno razlikuje od većine sličnih ispitivanja je da se u slučaju postojanja MR, radi o nativnoj, izoliranoj, nereumatskoj MR, da smo analizirali etiologiju kao i smjer regurgitirajućeg mlaza, te da je teška MR bila zastupljena u nešto većem udjelu nego u mnogim ranijim



ispitivanjima, jer smo uključili bolesnike sa širom indikacijom za TEE od prekaradioverzijske.

## **6.2 Razlike između ispitivanih skupina bolesnika ovisno o prisutnosti i težini mitralne regurgitacije**

Ukoliko uspoređujemo bolesnike s prisutnom MR i one bez MR, vidimo da su bolesnici s MR bili stariji te je bio zastupljeniji ženski spol. Također je pokazano da je u skupini s MR bilo statistički značajno više onih s  $CHA_2DS_2-VASc$ -om  $\geq 2$ , HA, CAD i HF, što sve govori u prilog tome da su bolesnici s MR imali više komorbiditeta i da su ukupno rizičnija skupina. Navedeni rezultati podudaraju se s dosadašnjim istraživanjima (69). Među bolesnicima s i bez MR nije bilo razlike u vrijednostima istraživanih parametara koagulacije niti u primjeni antikoagulantne terapije.

Što se tiče razlike u ehokardiografskim parametrima, očekivano je da su gotovo svi bolesnici s MR imali dilatiran LA i da je promjer LA u pLAX bio veći nego u onih bez MR. Poznato je da sama MR, posebno hemodinamski značajna, dovodi do dilatacije LA i LV. Isto tako i dilatacija LA, nastala zbog drugih uzroka, dovodi do MR (100) te nastaje začarani krug. Iz navedenih razloga je očekivano skupina s MR imala više bolesnika s dilatiranim LV koji je također bio i većih dimenzija. Udio bolesnika s LVEF  $< 40\%$  je u ovoj skupini bolesnika bio veći, a vrijednost LVEF značajno niža, zbog toga što i sama disfunkcija LV može biti uzrok sekundarne MR, dok bolesnici bez MR uglavnom imaju strukturno zdravija srca.

Iako mi to nismo istraživali, statistički nešto niža razina hemoglobina i hematokrita (klinički nesignifikantna), u skupini bolesnika s MR, mogla bi se pripisati povezanosti značajne MR i stečenog von Willebrandovog sindroma (97).

U našem istraživanju bolesnici su također podijeljeni i u četiri skupine ovisno o stupnju težine MR (bez MR, s blagom, umjerenom i teškom MR). Kao što smo već napomenuli, naša studija je jedna od rijetkih u kojoj su se za procjenu težine MR koristili parametri navedeni u EACVI preporukama i smjernicama (100,101). Također su u ranijim istraživanjima bolesnici različito grupirani prema stupnjevima težine MR. Tako su novija istraživanja često grupirala bolesnike bez i s blagom MR u jednu skupinu zbog mogućeg preklapanja kriterija (61,96), a ponekad su spajali bolesnike s blagom i

umjerenom MR (58). Ranije studije bolesnike su najčešće dijelile na skupine sa značajnom i neznačajnom MR, s tim da je značajna MR ponekad obuhvaćala bolesnike s umjerenom i teškom, a ponekad samo s teškom MR (106,113). Moguće je da je navedena heterogenost u dizajnu prijašnjih istraživanja utjecala i na raznolikost dobivenih rezultata.

Što se tiče demografskih i kliničkih razlika među ispitivanim skupinama vidjeli smo da je su bolesnici s umjerenom i teškom MR bili stariji te imali veći udio žena u odnosu na one bez ili s blagom MR. Najviše žena i starijih je bilo zastupljeno u skupini s umjerenom MR. Navedeno je moguće posljedica veće prevalencije bolesti vezivnog tkiva koje zahvaćaju mitralni zalistak poput prolapsa, odnosno degenerativne/miksomatozne promjene MV u žena (132). Poznato je, također, da žene u kasnijoj dobi razviju FA, a tada često imaju i već razvijenu dijastoličku disfunkciju s dilatiranim atrijsima, kao i već prisutne degenerativne promjene mitralnog zaliska (1). Ukoliko navedeno usporedimo s drugim studijama, vidimo da je većina njih pokazala raspodjelu demografskih karakteristika sličnu našoj (58,59,61,96), s nešto većom zastupljenošću žena i starijih u skupini bolesnika s teškom MR.

U našoj studiji, skupine s različitim stupnjem težine MR, nisu se razlikovale prema zastupljenosti pojedinih vrsta FA.

Ukoliko promatramo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rizik i sastavnice koje ga čine, umjerena i teška MR su imale najveći udio bolesnika s visokim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-om i CAD-om, dok je HF bio najzastupljeniji u bolesnika s teškom MR što je i očekivano. Navedeni rezultati usporedivi su s dosadašnjim istraživanjima drugih autora (58,59,61,96), te se i u našoj populaciji potvrdilo da su bolesnici sa značajnom MR, bolesnici višeg ukupnog kardiovaskularnog rizika.

Kao i u većini sličnih istraživanja (59,61,96), skupine s različitim stupnjem MR nisu se razlikovale u primjeni antikoagulantne i antiagregacijske terapije osim što smo mi ustanovili nešto veći udio bolesnika s teškom MR koji su bili na NOAK-u. S obzirom na mali apsolutni broj bolesnika na NOAK-ima, te da NOAK-i nisu bili prediktori LAT-a u ovom istraživanju, navedena razlika nije imala utjecaja na prevalenciju LAT-a i LASEC-a. Bolesnici s teškom MR, a koji su bili na terapiji varfarinom, imali su značajno manje dobro antikoaguliranih bolesnika, a bolesnici s umjerenom regurgitacijom značajno više od ostalih skupina. Bolesnici s teškom MR su imali češće propisanu terapiju beta blokatorima i digitalisom (lijekovi koji su indicirani u liječenju HF i tahikardnih oblika FA), a očekivano rjeđe terapiju propafenonom, koji se primjenjuje

uglavnom u bolesnika sa strukturno zdravim srcem. Verapamil je bio propisivan samo bolesnicima s umjerenom i teškom MR. Ova razlika u primjenjivanoj terapiji sugerira da su bolesnici s teškom MR češće imali tahikardnu formu FA, ali očito u periodu prije hospitalizacije jer je frekvencija srca prilikom TEE-a bila najniža u onih s teškom MR, a najviša u bolesnika s umjerenom regurgitacijom. Teška MR često je povezana s tahikardnom formom FA, koja može biti posljedica reduciranog minutnog volumena (130). Druge studije nisu se posebno osvrnale na srčanu frekvenciju osim Meldunija i autora, kod kojih nije bilo razlike u srčanoj frekvenciji među skupinama s različitom težinom MR. Isto tako, oni nisu ustanovili razlike u primjeni beta blokatora ili verapamila (59), kao što niti istraživači SPAF studije nisu ustanovili razliku u primjeni digitalisa i beta blokatora između bolesnika s i bez MR (112).

Od ehokardiografskih parametara, kalcifikat anulusa je očekivano progresivno bio zastupljeniji što je MR bila teža. Postotak bolesnika s dilatiranim LA i LV je također očekivano bio viši s progresijom težine MR, iz razloga koji su ranije navedeni. LVEF je bila najniža u bolesnika s umjerenom MR, dok je u većini sličnih radova bila najniža u skupini s teškom MR (58,61). Nije bilo razlike među skupinama u udjelu bolesnika s EF < 40%. Razlog zbog čega naši bolesnici s teškom MR nisu imali najnižu EF, vjerojatno je posljedica toga što je u toj skupini prevladavala primarna etiologija greške, očito u ranijoj fazi bolesti s očuvanom LVEF. Primarna MR bila je najzastupljenija u skupini bolesnika s teškom MR, prvenstveno na račun prolapsa listića koji je često uzrokom teškoj MR, posebno ukoliko se radi o „flail-u“. U blagoj MR bila je najzastupljenija sekundarna etiologija, dominantno na račun atrijske koja je bila najzastupljenija. S obzirom na učestalost pojedinih etiologija unutar svakog stupnja težine MR, očekivani su i rezultati prevalencije pojedinog smjera mlaza. Pa je tako blaga MR najčešće bila centralna, dok su ekscentrični mlazovi bili češće prisutni u teškoj MR, što je i očekivano jer smo u toj skupini imali najveću prevalenciju prolapsa i „flail“-a, koji gotovo uvijek uzrokuju ekscentrične mlazove regurgitacije. U teškoj MR najviši je udio bio anteriornog mlaza, upravo onog koji je najčešće usmjeren i prema aurikuli LA. Mnoge novije studije nisu uopće analizirale podvrste etiologije MR kao čimbenike rizika za atrijsku trombozu, već su samo razlikovali bolesnike s reumatskom ili nereumatskom MR, odnosno isključivali tzv. valvularnu FA iz svojih istraživanja (58,59).

Što se tiče laboratorijskih parametara zanimljivo je da su bolesnici s teškom MR imali značajno najviše vrijednosti fibrinogena, te najniže vrijednosti APTV-a u odnosu

na ostale podskupine, što može upućivati na određeno prokoagulantno stanje u tih bolesnika, moguće uslijed visokog CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a i drugih rizičnih čimbenika. Vrijednosti trombocita su u teškoj MR bile statistički značajno najniže, iako je navedena razlika klinički neznčajna. U literaturi nismo našli povezanost broja trombocita i APTV-a s težinom MR. Povišena vrijednost fibrinogena u bolesnika s teškom MR, također je ustanovljena i u nekim ranijim istraživanjima (133).

### **6.3 Razlike u prevalenciji atrijske tromboze među skupinama ovisno o mitralnoj regurgitaciji – težina mitralne regurgitacije kao prediktor atrijske tromboze**

U našem istraživanju smo analizirali učestalost i predikciju LAT-a, LASEC-a (blagog i gustog) te kombiniranog ishoda LAT-a i/ili gustog LASEC-a, koji je često je analiziran kao pokazatelj atrijske tromboze u novijim istraživanjima, jer se smatra da su te dvije manifestacije atrijske tromboze najjači prediktori TE (56,58,61,64).

U cjelokupnoj ispitivanoj populaciji bolesnika s FA ustanovili smo prevalenciju LAT-a od 11,4%, a LAT-a i/ili gustog LASEC-a 15,9% što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja su ustanovila učestalost LAT-a odnosno LAT-a i/ili gustog LASEC-a od 1,5 - 17% (29,58,60,61). Navedena učestalost razlikovala se ovisno o stupnju antikoaguliranosti ispitivanih populacija, ali je rezidualna atrijska tromboza bila prisutna i u dobro antikoaguliranih bolesnika, kako na varfarinu tako i na NOAK-ima. Pojedine studije uključivale su samo dobro antikoagulirane bolesnike, druge samo one bez adekvatne antikoagulacije, a treće, poput naše, su uvrstile sve bolesnike, neovisno o antikoagulantnoj terapiji (58,60,61,134,135). Ukupni LASEC bio je prisutan u 32,7% bolesnika, što je u skladu s literaturom u kojoj je ustanovljen udio od 16% do čak 67%, ovisno o karakteristikama istraživane populacije (56). Mi smo imali 19,5% bolesnika s blagim, te 13,1% onih s gustim LASEC-om.

U našem istraživanju nije nađeno povezanosti između same prisutnosti MR i LAT-a, LASEC-a kao niti LAT-a i/ili gustog LASEC-a, što je u skladu i s pojedinim drugim istraživanjima (8). Kod nas je nedostatak te povezanosti posljedica činjenice da su različiti stupnjevi težine MR imali značajno različitu prevalenciju navedenih ishoda. Tako su umjerena i teška MR bile povezane sa statistički značajno manjom

prevalencijom LAT-a (9,2% i 1,4% vs 9,8%), dok je blaga MR bila povezana s većom učestalosti LAT-a u odnosu na bolesnike bez MR (17,2% vs 9,8%) ( $p = 0,002$ ). Slični odnosi pokazani su i za LAT i/ili gusti LASEC gdje je prevalencija navedenog ishoda u skupini bolesnika s teškom MR iznosila 2,9%, umjerenom MR 11,9%, a u onih s blagom MR čak 25,5%, za razliku od bolesnika bez MR koji su imali 12,1% tog ishoda ( $p < 0,001$ ). Multivarijantnom regresijskom analizom, umjerena i teška MR potvrdile su se kao neovisni negativni prediktori postojanja LAT-a kao i LAT-a i/ili gustog LASEC-a, koji taj omjer šansi smanjuju za 2,9 odnosno 25 puta ukoliko se radi o LAT-u, te za 2,42 i 32,26 puta kada govorimo o LAT-u i/ili gustom LASEC-u.

Ukoliko analiziramo povezanost težine MR s prisutnošću ukupnog, ali i oba stupnja gustoće LASEC-a, također smo pokazali da su najveću prevalenciju ukupnog, blagog i gustog LASEC-a imali bolesnici s blagom MR, dok su najmanju prevalenciju tih ishoda imali bolesnici s teškom MR ( $p < 0,001$ ). Multivarijantnom logističkom regresijom pokazali smo da su umjerena i teška MR neovisni negativni prediktori ukupnog LASEC-a: za umjerenu MR  $OR = 0,350$  (95% CI: 0,15-0,80;  $p = 0,013$ ), a za tešku MR  $OR = 0,036$  (95% CI: 0,007-0,20;  $p < 0,001$ ).

S obzirom da je skupina bolesnika s teškom MR, koja je bila na terapiji varfarinom, imala značajno manji broj dobro antikoaguliranih bolesnika i da su imali više bolesnika s  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  u odnosu na one bez i s blagom MR, kao i više drugih kliničkih i ehokardiografskih parametara koji se prema literaturi smatraju čimbenicima rizika poput dilatiranog LA, LV, anamneze HF-a i sl.), tim je navedeni rezultat još i naglašeniji. Ovim rezultatom otvara se prostor za daljnje istraživanje odnosa, tj. važnosti pojedinih hemodinamskih i hemostatskih čimbenika rizika za LAT, u dobro dizajniranim istraživanjima.

Dosadašnje studije o povezanosti težine MR s LAT-om, LASEC-om te LAT-om i/ili gustim LASEC-om u FA pokazale su oprečne rezultate. Razlozi za to su brojni, od heterogenih populacija u kojima se ta povezanost analizirala, prvenstveno s obzirom na etiologiju, stupnjevanje težine MR i primjenu antikoagulantne terapije, do malog broja bolesnika, retrospektivne naravi istraživanja ili nedostatka analize kontrolirane na utjecaj drugih čimbenika, prvenstveno bodovnog sustava  $CHA_2DS_2-VASc$ .

Prije započinjanja naše studije, tek je nekoliko drugih istraživača ispitalo ovu temu, međutim od tada je objavljeno još nekoliko sličnih ispitivanja. Naši rezultati se u

velikom dijelu podudaraju s više istraživanja u kojima je također pokazana protektivna uloga značajne MR na nastanak atrijske tromboze ali i TE.

Cresti i suradnici (58) su analizirali podatke 1302 bolesnika kojima je učinjen TEE prije konverzije paroksizmalne ili perzistentne nevalvularne FA ali i undulacije atrijske (UA), te su ispitali povezanost težine MR sa zajedničkim ishodom LAT-om i/ili gustim LASEC-om. Ukupna incidencija LAT-a i/ili gustog LASEC-a bila je niža nego kod nas, ali smo mi imali više bolesnika s HF, bolesnike s permanentnom FA i nismo imali bolesnike s undulacijom atrijske. Isto tako, u našoj studiji udio atrijskih tromboza u onih bez MR bio je viši u odnosu na bolesnike s teškom MR, dok je u ovoj studiji taj udio bio sličan. Za razliku od nas, imali su samo 6% bolesnika s teškom MR. U navedenom istraživanju protektivni učinak na prevalenciju LAT-a i/ili gustog LASEC-a pokazali su samo u skupini bolesnika s teškom MR, dok je skupina s blagom i umjerenom MR imala statistički značajno najvišu prevalenciju tromboze. Za razliku od njih, mi smo neovisnu povezanost s LAT-om i/ili gustim LASEC-om pokazali i za umjerenu i za tešku MR. Navedena razlika u rezultatima može biti i posljedica načina kvantifikacije i grupiranja bolesnika s MR. Isto tako, iz studije nisu isključili bolesnike s drugim valvularnim bolestima, biološkom MV ili plastikom MV. Slično kao i kod nas, navedeni protektivni učinak teške MR bio je prisutan unatoč tome što je ta skupina bolesnika bila rizičnija za TE. I kod njih su bolesnici s teškom MR imali više HF, veći LA i češće primijenjenu antikoagulantnu terapiju, te su imali nižu LVEF i više starijih u odnosu na ostale.

Van Laer i suradnici (61) su također istraživali utjecaj MR na LAT i/ili gusti LASEC u bolesnika s paroksizmalnom i perzistentnom nereumatskom FA prije elektrokonverzije, ali u bolesnika koji nisu bili adekvatno antikoagulirani (46% potpuno neantikoaguliranih). Iako su bolesnike podijelili u tri skupine ovisno o visini  $CHA_2DS_2-VASc$ -a, udio bolesnika s  $CHA_2DS_2-VASc$  0 i 1 je bio gotovo potpuno isti kao i u našoj studiji, tako da možemo reći da su studije usporedive po rizičnosti populacije. Bolesnici su podijeljeni u skupine ovisno o težini MR, s tim da su bolesnici s blagom i bez MR grupirani u zajedničku skupinu. Imali su sličan udio bolesnika s teškom MR kao i mi (15% vs naših 13,7%). Naša prevalencija LAT-a i/ili gustog LASEC-a u ukupnoj populaciji je bila 15,9%, što je tek nešto manje od prevalencije u ovoj studiji koja je iznosila 17%. Iako su oni imali samo neadekvatno antikoagulirane bolesnike, prevalencija atrijske tromboze nam je bila slična vjerojatno iz razloga što smo mi imali samo 39% dobro antikoaguliranih bolesnika, te smo u studiju uključili i bolesnika s

permanentnom FA. Također smo imali značajno manje paroksizmalne FA i više bolesnika s HF. Međutim, u našoj studiji je prevalencija LAT-a i/ili gustog LASEC-a, u bolesnika s teškom MR, bila niža nego kod njih (2,9% vs 11,6%). I oni su potvrdili da je prevalencija LAT-a i/ili gustog SEC-a bila manja, što je stupanj težine MR bio viši. Pokazali su da je teška MR smanjila atrijski trombotski rizik za više od 50%. Međutim, valja reći da je u ovoj studiji prevalencija LAT-a i/ili gustog SEC-a u bolesnika s teškom MR bila niža, prvenstveno na račun niže prevalencije gustog LASEC-a, dok smo mi pokazali nižu prevalenciju i za izolirani LAT u toj skupini bolesnika. Navedenu činjenicu, da umjerena i teška MR nije utjecala na LAT već na LASEC komponentu zajedničkog ishoda, objasnili su time što u većini slučajeva, posebno ne-teških, mlaz ne dopire često do aurikule. Budući da smo mi analizirali smjer MR i da su naši bolesnici s teškom MR imali najviše bolesnika s anteriornim mlazom, to bi možda mogao biti razlog manje prevalencije LAT-a u našoj skupini teške MR, ali ne i umjerene MR koja je imala najviše zastupljen centralni smjer mlaza. U našem istraživanju nismo pokazali neovisnu prediktivnu vrijednost niti jednog smjera mlaza MR za prevalenciju LAT-a. Isto tako, MR težinu su Van Laer i suradnici procjenjivali vizualno, pa je moguće da su neke umjerene MR proglašene teškima, što bi onda moglo biti razlog veće incidencije LAT-a i/ili gustog SEC-a u toj skupini nego kod nas. Kao i u našim skupinama s umjerenom i teškom MR i oni su u skupini s teškom MR imali najviše starijih, HF-a, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a  $\geq 2$  i žena, ali i bubrežne bolesti. Osim umjerene i teške MR, povišenog CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a i niske LVEF, kao i kod nas, neovisni prediktori LAT-a i/ili gustog SEC-a bio je još i povećan LAVI  $<37\text{ml/m}^2$ . Budući da smo mi veličinu LA određivali promjerom u pLAX-u, navedeno je mogući razlog zašto mi nismo dobili takav rezultat. Pokazali su da je C statistika regresijskog modela značajno viša, kada se navedeni prediktori dodaju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-u.

Shah i suradnici su također analizirali prevalenciju LAT-a i/ili gustog SEC-a koja je iznosila 7,9% na 1485 bolesnika s FA i UA. Od 117 bolesnika s trombozom, čak 38 ih je imalo adekvatnu terapiju NOAK-om kroz 3 tjedna. Pokazano je da su bolesnici s LAT-om i/ili gustim LASEC-om rijetko imali tešku MR i undulaciju atrijske. U ovom istraživanju ustanovljena su 4 neovisna prediktora LAT-a i/ili gustog LASEC-a: prisutnost dilatiranog LA (na osnovu promjera, površine ili vizualne procjene na TEE-u) i višeg CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a kao pozitivnih prediktora, te više LVEF i teške MR kao negativnih prediktora. Navedeni rezultati su u velikoj mjeri sukladni našim rezultatima, osim što nismo ustanovili neovisnu povezanost za veličinu LA.

Movsowitz i suradnici su također pokazali protektivan učinak značajne MR na LAT i/ili SEC u reumatskoj bolesti (SR i FA), ali ne i u bolesnika s mehaničkim zaliskom (106).

Ukoliko analiziramo apsolutne brojeve bolesnika s teškom MR koji su imali LAT, vidimo da smo mi verificirali samo jedan slučaj LAT-a, odnosno 2 slučaja LAT-a i/ili gustog LASEC-a u 69 bolesnika s teškom MR što je u podudarnosti s nekim radovima drugih istraživača. Pa tako Adam i autori nisu našli niti jedan slučaj LAT-a ili LASEC-a u bolesnika sa značajnom MR i nevalvularnom FA, ali su uključivali i bolesnike sa SR (136). Cresti i autori su imali također 2 slučaja LAT-a i/ili gustog LASEC-a, na nešto većem apsolutnom broju bolesnika s FA i s teškom MR (84 bolesnika), u odnosu na nas (58). Melduni i suradnici (59) kao i Van Laer sa suradnicima (61) imali su nešto češći LAT: 5 na 106 bolesnika i 9 na 103. Međutim, ove populacije se razlikuju po srčanom ritmu, antikoagulacijskoj terapiji i nekim drugim parametrima, pa se rezultati ne mogu jasno uspoređivati. U literaturi postoje prikazi bolesnika koji imaju LAT i tešku MR, ali su uglavnom još bila prisutna i neka druga protrombotska stanja poput metastatskog karcinoma pluća (137) ili su imali teško reduciranu sistoličku funkciju LV (138).

Fukuda i suradnici (105) su također ustanovili protektivni utjecaj teške MR na gusti LASEC. Navedeno nisu utvrdili za umjerenu MR, a što se tiče tromba, iako nisu imali niti jedan LAT u skupini bolesnika s teškom MR, za navedeni parametar nisu postigli statističku značajnost.

Nekoliko istraživača potvrdilo je protektivni učinak teške ili značajne MR i na TE, što mi u našem istraživanju nismo promatrali. Myasaka i suradnici su podijelili bolesnike s MR na skupinu s blagom te  $\geq 2+$  MR. Pokazali su da je prevalencija TE događaja u bolesnika s nereumatskom FA bila veća u onih s blagom nego u onih bez ili sa značajnom MR. Negativni prediktor je bila i primjena varfarina (22). Isto tako, Karatasakis i suradnici (108) pokazali da značajna MR korelira s nižom incidencijom LAT-a, LASEC-a i TE-a, doduše u reumatskoj bolesti MV. Ti rezultati dodatno učvršćuju vezu između prevalencije atrijske tromboze i TE koja je u mnogim ranijim istraživanjima također ustanovljena (59). Kranidis i suradnici su isto tako proučavali povezanost MR i LAT-a, LASEC-a, LAT i/ili LASEC-a te TE u reumatskoj bolesti i pokazali protektivni učinak značajne MR ali samo ukoliko je LA promjer bio manji od 60mm (113). Nakagami i suradnici su analizirali bolesnike s izoliranom, nereumatskom MR kao i mi, ali im bolesnici nisu imali antikoagulantnu niti antiagregacijsku terapiju.



Ustanovili su da je značajna MR (umjereni i teška) povezana s manje CVI-a i to samo u grupi bolesnika s LA  $\geq$  48mm (77).

Ukoliko analiziramo anamnezu ranije preboljelog CVI-a ili TIA-e u našoj studiji, u skupinama bolesnika s različitim stupnjem MR nije bilo značajne razlike, dok je ukupna prisutnost ranije preboljele TE kod nas nešto niža nego u usporedbi s drugim radovima (59,61).

S druge strane, nisu sva ranija istraživanja potvrdila navedenu povezanost težine MR s prevalencijom LAT-a, LASEC-a i TE-a. Ranije spominjani nedostaci starijih studija vjerojatni su razlog zašto nisu pokazale povezanost MR s atrijskom trombozom odnosno TE. Pa tako Ayirala i suradnici (117) nisu pokazali razlike u prevalenciji LAT-a između bolesnika s umjerenom i teškom MR, u usporedbi s onima bez MR na univarijantnoj analizi. I u ovoj je studiji, kao i u mnogima do sada navedenima, niža LVEF i brzina pražnjenja LAA kao i veličina LA bila povezana s atrijskom trombozom na univarijantnoj analizi.

Što se tiče novijih studija, Philippart i autori analizirali su 8675 bolesnika s FA, od kojih je 10% bolesnika imalo izoliranu MR, a od njih je 16% imalo tešku MR, slično kao i u našem istraživanju. I ova studija je pokazala da su bolesnici s teškom MR bili stariji, imali viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, više HF-a i bili na antikoagulantnoj terapiji antagonistima vitamina K, slično kao i kod nas. Za razliku od naših rezultata, njihovi bolesnici s teškom MR češće su imali permanentnu FA. U multivarijantnoj analizi, bolesnici s prisutnom MR kao i podskupina onih s teškom MR imali su sličan rizik od TE događaja kao i oni bez MR, tako da se mitralna regurgitacija nije pokazala prediktorom za CVI/TE nakon prilagodbe za CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (129). Većina ovih bolesnika je bila na antikoagulantnoj terapiji što je moglo atenuirati protektivni učinak teške MR. Također je moguće je da je učinak MR bio poništen većim brojem drugih protrombotskih stanja u tih bolesnika kao što je starija dob, viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i češći HF, ali je kod nas protektivni učinak pokazan usprkos tim istim čimbenicima rizika.

Melduni i suradnici (59) analizirali su 2950 bolesnika s FA u Mayo Klinici, te također nisu pokazali protektivnu vrijednost teške MR na prevalenciju LAT-a ili pojavu CVI-a kroz 7 godina praćenja. Dapače, trend je pokazivao veću prevalenciju LAT-a u teškoj MR, ali navedeno nije bilo statistički značajno. Na univarijantnoj analizi su pokazali protektivnu vrijednost teške MR na prevalenciju LASEC-a, međutim, umjereni MR je suprotno našim rezultatima bila povezana s najvećom prevalencijom LASEC-a. LAT je očekivano bio prediktor CVI-a, dok LASEC u ovoj studiji nije bio

značajno neovisno povezan s CVI-em, međutim ovi istraživači nisu gradirali gustoću LASEC-a što je možda razlog takvog rezultata. Isti razlog je vjerojatno u podlozi nepostojanja prediktorne vrijednosti ukupnog LASEC-a za LAT na multivarijantnoj analizi ni u našoj studiji. I njihovi bolesnici s teškom MR bili su stariji, imali su češće HF, više onih s LVEF < 40%, s CAD te višim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-om. Kao ni mi, nisu pokazali neovisni prediktivni učinak antikoagulantne terapije na LAT i CVI. Među neovisnim pozitivnim prediktorima tih ishoda, u njihovom istraživanju se, kao i kod nas, pokazala teško reducirana LVEF ali i brzina pražnjenja LAA koju mi nismo analizirali. S obzirom da su oni imali 44% bolesnika s LVEF ≤ 40%, za razliku od naših 11% s LVEF < 40%, te visoku zastupljenost ostalih čimbenika rizika za TE u skupini s teškom MR, navedeno je mogući razlog zašto nisu pokazali protektivni učinak značajne MR na trombotske ishode. Isto tako, imali su samo 4,9% teških MR te značajno nižu prevalenciju LAT-a u ukupnoj populaciji (1,5%), unatoč uključenim visokorizičnim bolesnicima i manjoj zastupljenosti OAK-a. Iz tog razloga je moguće da im studija, unatoč velikom ukupnom broju ispitanika, nije imala snagu za detektiranje malih razlika u ishodima, što su i sami naveli. Također, za razliku od nas, nisu isključili niti bolesnike sa značajnim lijevostranim valvularnim bolestima ili drugim protrombotskim stanjima, što je moglo utjecati na rezultate. Težina MR je procjenjivana vizualno kvalitativno i semikvantitativno. Sve su to nedostaci studije koji su mogli utjecati na rezultate i izostanak dokaza o protektivnom učinku teške MR. Zaključak njihovog istraživanja je da protektivni mehanizam MR nema većeg utjecaja na trombogenezu, u prisutnosti teške disfunkcije LV-a koju smatraju jačim prediktorom atrijske tromboze.

S druge strane, post-hoc analiza SPAF studije (112) je pokazala da je prisutnost MR bila povezana s reduciranim rizikom od TE upravo kod bolesnika s uvećanim LA i disfunkcionalnim LV, što je kontradiktorno zaključcima Meldunija i suradnika. Njihovi bolesnici s MR su imali češće zastupljene žene, kroničnu FA i bili su stariji.

Nair i autori nisu pokazali povezanost težine MR s CVI-em u bolesnika s od ranije prisutnim LAT-om (121).

Bisson i suradnici analizirali su 838 bolesnika s MR i nevalvularnom FA, od čega je 16% imalo tešku MR. Bolesnici s teškom MR i u ovoj studiji imali su viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i dob koji su se pokazali pozitivnim prediktorima CVI-a, dok teška MR nije pokazala prediktivnu vrijednost. Unatoč tome, nije bilo razlike u incidenciji CVI-a/TE u odnosu na one s ne-teškom MR.

S obzirom da su trenutne preporuke ESC-a da se rizik od TE procjenjuje bodovnim sustavom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, te da je u našem istraživanju potvrđena prediktivna vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a za LAT, LAT/LASEC gusti i LASEC, htjeli smo istražiti povezanost težine MR s navedenim ishodima unutar različitih podskupina CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc rizika. Za potrebe ove podanalize, bolesnike bez i s blagom MR svrstali smo u jednu skupinu kao i u nekim ranijim radovima (61). Ustanovili smo da je razlika u prevalenciji LAT-a, LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a, između bolesnika s umjerenom i teškom MR u odnosu na one bez i s blagom MR, prisutna samo u bolesnika koji pripadaju skupini s povišenim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-om  $\geq 2$ . Kako smo već naveli, upravo su bolesnici s umjerenom i teškom MR imali i statistički značajno najviši udio bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-om  $\geq 2$ , te su imali 14,7% odnosno 14,5% bolesnika s teško reduciranom sistoličkom funkcijom LV. Oba ta parametra pokazala su se pozitivnim prediktorima za sve trombotske ishode u našoj studiji. Oni s teškom MR imali su značajno manje dobro antikoaguliranih bolesnika i češće propisanu terapiju beta blokatorima i digitalisom, a ta dva lijeka su se pokazala neovisnim pozitivnim prediktorima LAT-a. Isto tako, bolesnici s teškom MR imali su najviše vrijednosti fibrinogena koji je također pokazao pozitivnu prediktivnu vrijednost za prevalenciju LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a. Navedeni podaci dodatno naglašavaju snagu/veličinu protektivnog učinka umjerene i teške MR na atrijsku trombozu u visokorizičnih bolesnika s nevalvularnom FA.

Dakle, na osnovu naših, ali i gore navedenih rezultata drugih istraživača (112), mogli bismo zaključiti da značajna MR ima važniju ulogu u prevenciji LAT i TE kod visokorizičnih bolesnika, ali je moguće da je iz određenih razloga utjecaj umjerene i teške MR u niskorizičnih bolesnika bio atenuiran (manji broj događaja i sl.). Van Laer i suradnici su, međutim, ustanovili da su umjerena i teška MR protektivna za LAT i/ili gusti LASEC u svim podskupinama sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, pa tako i u niskorizičnoj (0-1) (61).

S druge strane, najnovije, također retrospektivno istraživanje na velikom broju bolesnika, nije pokazalo povezanost težine MR s CVI-em u ukupnoj populaciji, ali niti unutar skupina bolesnika ovisno o tome imaju li ili ne CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , EF  $\leq 40\%$ , bolest aortnog zaliska, uvećan LA ili antikoagulantnu terapiju (139).

Koliko je nama poznato, povezanost pojedinih tipova nereumatske etiologije MR s prevalencijom LAT-a i LASEC-a u nevalvularnoj FA, nije do sada istraživana na način

kao u našoj studiji. Fukuda i suradnici su samo pokazali da u različitim etiologijama primarne i sekundarne MR nije bilo razlike u vrijednostima D-dimera, već su se vrijednosti D-dimera razlikovale ovisno o stupnju težine MR (105).

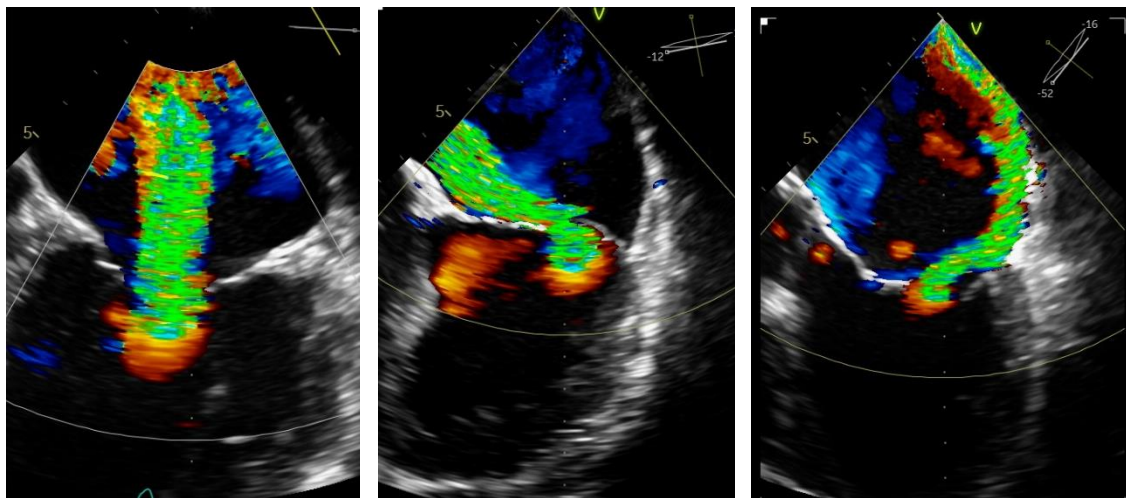
Od ukupnog broja bolesnika s MR u našoj populaciji, ukupno je bilo 42,2% onih s primarnom MR od čega je 17,0% imalo prolaps (Mb Barlow ili fibroelastičnu degeneraciju), a 25,9% degenerativne (fibroza i kalcifikacija) promjene kuspisa. U skupini sa sekundarnom MR prevladavala je atrijska etiologija sa 34,6%, dok su ostatak činili bolesnici s ventrikulskom etiologijom greške (ishemijska, dilatacijska kardiomiopatija...). Primarna MR bila je značajno progresivno zastupljenija u višim stupnjevima težine MR, dok je sekundarna MR imala obrnutu zastupljenost ( $p < 0,001$ ).

Na univarijantnoj analizi, povezanosti etiologije MR i LAT-a, LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a pokazalo se da je sekundarna MR statistički značajno češće bila prisutna u bolesnika s navedenim ishodima i to prvenstveno na račun ventrikulske patologije (dilatacija i/ili disfunkcija LV) dok npr. prolaps MV nije uopće zabilježen među uzrocima MR u skupini s pozitivnim LAT-om. Međutim, na multivarijantnoj regresijskoj analizi, etiologija MR nije bila prediktor LAT-a, LASEC-a i LAT i/ili gustog LASEC-a moguće i zato što smo imali relativno mali udio ventrikulske teške MR u populaciji u odnosu na primarnu tešku MR. Međutim, vjerojatniji razlog je da je težina MR značajnije povezana s postojanjem atrijske tromboze nego etiologija. Rezultati univarijantne analize mogu se objasniti činjenicom da je sekundarna MR uzrokovana disfunkcijom i dilatacijom LV i LA, koji su sami po sebi snažni prediktori atrijske tromboze ali moguće i činjenicom što su u našoj studiji, bolesnici sa sekundarnom MR većinom imali blagi stupanj težine greške, koja je, kako smo ranije pokazali, imala najveću prevalenciju LAT-a, LASEC-a te LAT-a i/ili gustog LASEC-a.

Jedan od ciljeva ove doktorske disertacije bio je i analizirati povezanost podskupine etiologije MR, unutar svakog stupnja težine MR, s prevalencijom LAT-a, LASEC-a te LAT-a i/ili gustog LASEC-a. Navedeno nije ustanovljeno za niti jedan od ishoda, osim što je u blagoj MR sekundarna etiologija bila zastupljenija u bolesnika s LAT-om i/ili gustim LASEC-om u odnosu na one bez tog ishoda ( $p = 0,014$ ).

Cresti i suradnici (58) analizirali su prevalenciju LAT i/ili gustog LASEC-a odnosu na funkcijsku podjelu MR prema mehanizmu greške po Carpentieru. Pokazali su da je bilo više LAT i/ili gusti LASEC u onih s tip III MR, odnosno s restriktivnim

gibanjem kuspisa, što je jedan od mehanizama prisutan u sekundarnoj, posebno ventrikulskoj MR, a navedeno bi bilo u skladu s našim podacima dobivenim univarijantnom analizom. Ti su bolesnici s funkcijskom MR često bolesnici s dilatiranim, slabo kontrahirajućim LV što su čimbenici rizika za TE, međutim, među skupinama s različitim mehanizmom nastanka MR u navedenoj studiji nije bilo razlike u CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc . Nedavni rad iz naše ustanove pokazuje da je snižena LVEF, kao jedan od glavnih uzroka funkcijske MR, neovisni prediktor za LAT čak i u inače niskorizičnih bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-om 0 ili 1 (140).



**Slika 20.** Transezofagijski UZV srca, prikaz 4 šupljine A) centralna MR, B) anteriorno usmjerena MR, C) posteriorno usmjerena MR

Dodatno smo proučili i povezanost smjera regurgitirajućeg mlaza s prevalencijom LAT-a, LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a, što do sada prema našem saznanju također nije analizirano u sličnim studijama. Ustanovili smo da je u bolesnika s LAT-om, LASEC-om i LAT-om i/ili gustim LASEC-om bilo statistički značajno više onih s centralnom MR, u odnosu na anteriorni ili posteriorno usmjereni mlaz. Međutim, kada su se u multivarijantnoj regresijskoj analizi u obzir uzeli ostali čimbenici rizika, smjer MR nije pokazao neovisnu prediktivnu vrijednosti za prevalenciju navedenih ishoda. Moguće objašnjenje navedenih rezultata leži u činjenici da su ekscentrični mlazovi uglavnom bili zastupljeni u višem stupnju težine MR, dok je blaga MR, koja je imala najveću učestalost atrijske tromboze, češće bila centralna.

Postoji također i mišljenje nekih autora da je MR zaštitna od LAT-a samo ukoliko regurgitirajući mlaz ulazi u LAA (61,113). Iako smjer MR u našem radu nije imao

prediktivnu vrijednost, interesantno je da je naša populacija s teškom MR imala najzastupljeniji anteriorni smjer mlaza, usmjeren upravo prema LAA koja je smještena anterolateralno. Međutim, umjerena MR, koja je imala negativnu prediktivnu vrijednosti kao i teška, najčešće je bila centralnog smjera. Stoga bi svakako utjecaj smjera MR bilo zanimljivo reevaluirati na većem broju ispitanika, posebno ukoliko bi bile zastupljenije pojedine skupine bolesnika kojih je u našoj studiji bilo manje, poput centralne teške ili ekscentrične blage i umjerene MR.

Dakle, na osnovu prikazanog možemo reći da smo ustanovili povezanost težine MR s prevalencijom atrijske tromboze, ali ne i povezanost etiologije greške ili smjera regurgitacije s navedenim ishodom. Rezultati dosadašnjih istraživanja utjecaja MR na atrijsku trombozu i TE su uistinu raznovrsni i prema njima nema jasnog uniformnog zaključka. Naši studija je svojim rezultatima u skladu s onom skupinom radova u kojima je značajna MR bila povezana s manjom prevalencijom atrijske tromboze.

#### **6.4 Ostali prediktori tromba, ukupnog spontanog eho-kontrasta i tromba i/ili gustog eho-kontrasta u lijevom atriju**

Kao što smo već ranije naveli, vrijednosti brojnih kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskih varijabli u našem istraživanju su se statistički značajno razlikovale u skupinama bez i s pozitivnim ishodom atrijske tromboze: LAT, LASEC te LAT i/ili gusti LASEC.

Kada smo analizirali razlike između skupina s i bez LAT-a, ustanovili smo da su bolesnici s LAT-om imali značajno više perzistentne i permanentne FA, imali su veći udio bolesnika na antikoagulantnoj terapiji, beta blokatorima i digitalisu. Također su imali značajno više bolesnika s  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  kao i viši medijan vrijednosti  $CHA_2DS_2-VASc$ -a te više onih s HF kao i s teško reduciranom sistoličkom funkcijom. Svi bolesnici s LAT-om su imali dilatirani LA, međutim, nije bilo značajne razlike u samoj vrijednosti promjera LA u pLAX-u između dviju skupina. LASEC je bio značajno češće prisutan u skupini bolesnika s LAT i to na račun gustog eho-kontrasta, što je bilo i očekivano jer je LASEC (posebno gusti), poznati prediktor LAT-a (134,141). Međutim, nakon multivarijatne regresije, koja je uključila sve navedene potencijalne čimbenike rizika za LAT, tek je nekoliko njih pokazalo neovisnu pozitivnu prediktivnu vrijednost

za prevalenciju LAT-a, što je prikazano u Tablici 41:  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ , terapija beta blokatorima i digitalisom te  $LVEF < 40\%$ . Ostali ranije navedeni čimbenici nisu se pokazali prediktivnima u našem istraživanju, iako su mnogi od njih, u ranijim istraživanjima, navedeni kao neovisni prediktori atrijske tromboze i/ili TE (60,73,141).

Što se tiče povezanosti pojedinih parametara s prevalencijom LAT-a i/ili gustog LASEC-a, dobili smo slične rezultate kao i za LAT. Pokazali smo da je u skupini bolesnika s LAT-om i/ili gustim LASEC-om, statistički značajno više bilo bolesnika s permanentnom/perzistentnom FA, DM i PAD. Također su češće imali HF i  $LVEF < 40\%$ ,  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ , kao i viši medijan  $CHA_2DS_2-VASc$ -a, dilatiran LA te višu vrijednost fibrinogena. Također ih je u toj skupini više bilo na antikoagulantnoj terapiji, ali i na beta blokatorima i digitalisu, upravo zbog komorbiditeta koje imaju. Kao što vidimo, bolesnici s ovim ishodom imali su značajno češće brojne karakteristike koje se smatraju prediktorima TE. Međutim, multivarijatnom regresijom, kao neovisni pozitivni prediktori LAT-a i/ili gustog LASEC-a, u našem istraživanju ponovno su se pokazali samo  $CHA_2DS_2-VASc$  bodovni sustav,  $LVEF < 40\%$  i fibrinogen. Navedeni rezultat je u skladu s nekoliko dosadašnjih istraživanja (58,59,67), kako smo već ranije pokazali.

Treća skupina koju smo promatrali bili su bolesnici s pozitivnim LASEC-om, te smo ustanovili da su imali manje hitno primljenih bolesnika i onih s paroksizmalnom FA. Moguće objašnjenje je da su se hitno primali većinom bolesnici s novonastalom ili paroksizmalnom FA. Statistički je značajno manje bolesnika u ovoj skupini bilo na acetilsalicilnoj kiselini, a više na varfarinu, odnosno antikoagulantnoj terapiji u odnosu na one bez LASEC-a, što je vjerojatno posljedica veće zastupljenosti perzistentne/permanentne FA. Zanimljivo je da je u skupini s LASEC-om bila veća zastupljenost bolesnika koji su bili dobro antikoagulirani, odnosno imali viši INR, kako u ukupnoj populaciji, tako i u onih na varfarinu. Međutim, ta povezanost nije potvrđena u multivarijatnoj analizi. U nekim ranijim studijama ustanovljeno je da antikoagulantna terapija nema utjecaj na LASEC (37,55,90). Smatra se da je LASEC prvenstveno manifestacija staze krvi i agregacije eritrocita pri niskim protocima, na što antikoagulantna terapija nema utjecaja. S druge strane, postoje i dokazi da antikoagulantna terapija ipak utječe na fibrinogen, za koji znamo da je potreban za agregaciju eritrocita prilikom stvaranja LASEC-a (142). U ovoj skupini također je veći udio bolesnika bio na beta blokatoru, imao  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ , odnosno imali su višu prosječnu vrijednost  $CHA_2DS_2-VASc$ -a. Isto tako imali su češće HA, PAD, plak u aorti, dilatiran LA te reduciranu  $LVEF < 40\%$ , a i prosječna vrijednosti  $LVEF$  je bila niža.

Dakle, brojna stanja koja potenciraju stazu krvi ili općenito povisuju tromboembolijski rizik i u našim su se rezultatima pokazala značajno češća u onih bolesnika koji imaju LASEC i to uglavnom na račun veće učestalosti navedenih čimbenika u skupini bolesnika s gustim LASEC. Isto tako, bolesnici su imali i višu koncentraciju fibrinogena, za kojeg je već ranije pokazano da sudjeluje u stvaranju LASEC-a (48,89), a imali su i statistički značajno veći broj trombocita, iako je razlika bila klinički neznačajna. Međutim, multivarijatnom regresijskom analizom samo su  $CHA_2DS_2-VASc$ ,  $LVEF < 40\%$  i koncentracija fibrinogena pokazali neovisnu pozitivnu prediktivnu vrijednost za prevalenciju ukupnog LASEC-a, a svi ti čimbenici su češće bili zastupljeni u gustom LASEC-u u odnosu na blagi. Isto kao i kod nas, Black i suradnici našli su povišene vrijednosti trombocita u bolesnika s LASEC-om, ali navedeno nije bilo značajno na multivarijatnoj analizi (53). Iako se uglavnom smatra da trombociti nemaju veću ulogu u nastanku LASEC-a, postoje i neke studije koje povezuju aktivaciju trombocita u atrijima ovih bolesnika (143). Naši rezultati u skladu su s rezultatima više dosadašnjih studija. Black i suradnici pokazali su povezanost fibrinogena i LASEC-a kao i mnogi drugi (89) kako smo ranije naveli. Van Laer i suradnici su pokazali povezanost  $CHA_2DS_2-VASc$  s gustim LASEC-om kao i mi (61) što je vjerojatno posljedica toga da  $CHA_2DS_2-VASc$  u sebi sadrži i čimbenike koji uzrokuju stazu krvi u LA. Upravo su brojni radovi pokazali tu povezanost disfunkcije LV i prevalencije LASEC-a, posebno gustog, što se pokazalo i u našem istraživanju (56,106). Brojne studije pokazale su i neovisnu prediktivnu vrijednosti veličine LA na prevalenciju LASEC-a ali mi to nismo dokazali, iako je postojala značajna povezanost na univarijatnoj usporedbi (141).

Što se tiče ustanovljenih prediktora LAT-a, LAT-a i/ili gustog LASEC-a te ukupnog LASEC-a u našem istraživanju, možemo reći da su naši rezultati potvrdili nalaze više dosadašnjih studija.  $CHA_2DS_2-VASc$  je validiran kao prediktor TE događaja (69,70). Međutim, mi smo, slično kao i neka ranija istraživanja (60,61) potvrdili prediktivnu vrijednost tog bodovnog sustava i za LAT, LASEC te LAT i/ili gusti LASEC. Poznato je da je LAT glavni (iako ne i jedini) uzrok TE u bolesnika s FA (59), tako da naši rezultati podržavaju korištenje LAT-a, odnosno LAT-a i/ili gustog LASEC-a, kao surogatnih ishoda TE.

LVEF je, kako smo već gore naveli, u mnogim radovima opisana kao jedan od najkonzistentnijih i najjačih neovisnih prediktora atrijske tromboze i TE (59–61,117),



što je potvrđeno i u našem istraživanju za LAT, LASEC i LAT i/ili gusti LASEC. Naši bolesnici, koji su imali LVEF < 40%, imali su 4,74 puta veći OR za prevalenciju LAT-a.

Digitalis je lijek s pozitivnim inotropnim i negativnim kronotropnim djelovanjem koji se, kao i beta blokatori, uglavnom primjenjuje u bolesnika s brzmom fibrilacije atrijske i srčanom popuštanjem. Kako je HF, odnosno reducirana sistolička funkcija LV, poznati čimbenik rizika za atrijsku trombogenezu, što se i našim istraživanjem potvrdilo, navedeno je jedan od mogućih razloga zašto su ta dva lijeka bila statistički značajni prediktori LAT-a. Osim toga, postoje radovi koji su in vitro i in vivo pokazali da digitalis utječe na aktivaciju trombocita i endotelnih stanica, vj. putem povećanja intracelularnog Ca, što je ključni događaj u aktivaciji trombocita (144). Navedeni mehanizam bi mogao biti način na koji bi primjena digitalisa mogla biti predisponirajući čimbenik za trombozu (145). U jednoj nedavnoj studiji, upotreba digitalisa bila je, na multivarijantnoj analizi, povezana s višim rizikom od ukupnog mortaliteta (OR: 1.62; 95% CI: 1.23-2.14), te bilo kojeg TE događaja (OR: 1.78; 95% CI: 1.08-2.95) (146).

U našem istraživanju nismo ustanovili prediktivnu vrijednost srčane frekvencije na prevalenciju LAT-a, LAT-a i/ili gustog LASEC-a ili ukupnog LASEC-a. U sličnim istraživanjima nije bilo utjecaja antiaritmika, beta blokatora niti frekvencije na LAT/TE (59,61).

Dob i spol u našem istraživanju nisu bili neovisni prediktori atrijske tromboze, iako je dob u ranijim istraživanjima bila pozitivni prediktor gustog LASEC-a (105) i CVI-a (8,59,73,129). Ni neka druga istraživanja nisu ustanovila povezanost tih parametara s atrijskom trombozom/tromboembolijom (59,60,60,61).

Iz naših rezultata također je vidljivo da sama primjena antikoagulantne terapije nije bila neovisno povezana s prevalencijom LAT-a ni LASEC-a i navedeno je također opservirano i u nekim ranijim istraživanjima (59,60). Vjerojatni razlog za takav rezultat je različita suradljivost bolesnika pa su samim time i različite vrijednosti INR-a u onih koji su na terapiji varfarinom. Prosječne vrijednosti INR-a između skupina s i bez trombotskih ishoda, također se nisu značajno razlikovale. Navedeno je pokazano i u drugim slično dizajniranim studijama (58,59).

Isto tako, ustanovili smo i da vrsta FA (paroksizmalna vs. perzistentna/permanentna) nije neovisno povezana s prisutnošću LAT-a, LASEC-a ili LAT-a i/ili gustog LASEC-a, što podupire trenutne preporuke ESC-a (1), u kojima je

antikoagulantna terapija indicirana u svim podtipovima FA. Ipak, neki radovi pokazuju nešto manju učestalost atrijske tromboze i TE u bolesnika s paroksizmalnom FA (23), što je kod nas bilo vidljivo samo na univarijantnoj analizi.

Dilatirani LA u našem istraživanju nije se pokazao neovisnim prediktorom atrijske tromboze, za razliku od nekih ranijih radova (60,61), iako je statistički značajno češće bio prisutan u skupini bolesnika s pozitivnim LAT-om, LASEC-om i LAT-om i/ili gustim LASEC-om. Moguće je da je način mjerenja veličine LA utjecao na navedeni rezultat i da bi određivanje veličine LA drugim metodama, poput LAVi-a ili površine LA, pokazalo drugačije rezultate, kao što je to pokazano u jednoj studiji (61). Međutim, Shah i suradnici pokazali su navedenu povezanost i za promjer LA (60). Isto tako, mogući uzrok leži i u činjenici da tek minimalan udio bolesnika s FA nije imao dilatiran LA prema vrijednostima promjera.

Iako je u mnogim radovima LASEC bio prediktor LAT-a (134,141), u našem ispitivanju povezanost je ustanovljena samo na univarijantnoj analizi i to na račun gustog LASEC-a, koji je statistički bio značajno zastupljeniji u bolesnika s LAT. S obzirom da je u multivarijantnoj analizi kao varijabla korišten ukupni LASEC, moguće je da je to razlog što nije nađena neovisna povezanost s LAT-om. I u nekim drugim studijama pokazana je veća povezanost gustog u odnosu na blagi LASEC-a s LAT-om (56,64).

Također niti neki drugi analizirani parametri, poput kalcifikacije mitralnog anulusa, kreatinina ili aktivnog pušenja, u našem istraživanju nisu pokazali povezanost s LAT-om, LASEC-om niti LAT-om i/ili gustim LASEC-om, iako su u dosadašnjoj literaturi pokazali povezanost s CVI/TE (72,147,148). Kalcificirani anulus nije bio prediktor TE u nekim drugim studijama (33). Međutim, pokazali smo da je postotak kalcifikata bio progresivno statistički značajno viši u višim stupnjevima težine MR koja je vjerojatno atenuirala eventualni učinak samog kalcifikata na trombozu u LA.

Najvjerojatniji mehanizam kojim se može objasniti protektivni učinak značajne MR na atrijsku trombogenezu, vjerojatno je smanjenje staze krvi u LA uslijed turbulentnog protoka uzrokovanog regurgitirajućim mlazom MR te tzv. „ispiranjem“ LA i LAA (55). Turbulentni protok krvi u LA smanjuje agregaciju eritrocita te dolazi do atenuacije LASEC-a i smanjenog formiranja LAT-a (61). Značajna MR suprotstavlja se stazi krvi u LA uzrokovanoj nepostojanjem pravilnih kontrakcija atrijske u ovoj aritmiji i

dilatacijom atrijske ali i drugim čimbenicima, koji ili dovode do staze ili općenito potiču protrombogeno stanje poput npr. reducirane LVEF, povišenog fibrinogena i sl.

Međutim, radovi u kojima su se analizirali parametri koagulacije kod bolesnika s teškom MR su oprečni. U nekima od njih, u bolesnika s višim stupnjem MR, nađena je manja aktivnost koagulacije (manje trombin-antitrombin III kompleksa i niže vrijednosti D-dimera) (110,149). Cevik i suradnici (110) su u bolesnika s teškom reumatskom MR pokazali da su vrijednosti D-dimera bile iste u zdravih i onih s teškom MR, ali nisu korelirale s rizikom od TE događaja. Habara i suradnici pokazali da su D-dimeri bili prediktivni za LAT i gusti LASEC (150).

Mi smo analizirali povezanost fibrinogena i atrijske tromboze i naši rezultati su u skladu s radovima drugih istraživača u kojima su pokazane povišene vrijednosti fibrinogena u bolesnika s LASEC-om (53). U našem istraživanju prediktivna vrijednost fibrinogena ustanovljena je za ukupni LASEC i kombinirani ishod LAT i/ili gusti LASEC. Za razliku od studija u kojima je neovisni prediktor tromboze bila i aktivacija trombocita (151), mi navedeno nismo analizirali, ali smo pokazali više vrijednosti trombocita u skupinama bolesnika s ukupnim LASEC-om, LAT-om i/ili LASEC-om te gustim LASEC-om. Međutim, broj trombocita nije se pokazalo kao neovisni prediktor tih ishoda. Zanimljivo, najmanje vrijednosti broja trombocita zabilježene su u skupini bolesnika s teškom MR, koja je, kao što smo pokazali, imala najmanju prevalenciju LAT-a i LASEC-a. Navedeno može biti poticaj za daljnje istraživanje međuodnosa težine MR i broja trombocita u atrijskoj trombogeneziji.

## **6.5 Znanstveni doprinos i ograničenja studije**

Posebности i prednosti našeg istraživanja su sljedeće: uključena je homogena populacija bolesnika s izoliranom, nativnom MR i nevalvularnom FA u koju nisu bili uključeni bolesnici s brojnim komorbiditetima koji bi mogli utjecati na rezultate. Isto tako, uključili smo značajniji postotak bolesnika s teškom MR u odnosu na brojna slična dosadašnja istraživanja, kao i bolesnike koji nisu bili podvrgnuti TEE-u samo radi isključivanja LAT-a prije konverzije. Također smo proučavali utjecaj različite etiologije i smjera MR na atrijsku trombozu u nevalvularnoj FA, o čemu, prema našim saznanjima, nema podataka u dosadašnjoj literaturi. Ono što smo našim istraživanjem ustanovili je da je snažni, hemodinamski značajni, regurgitirajući mlaz visokih brzina u

LA, povezan s manje manifestne staze krvi i LAT-a, neovisno o uzroku te greške ili smjeru mlaza. Time smo potvrdili našu hipotezu, jer smo pokazali da viši stupnjevi težine MR, tj. umjerena i teška MR, jesu neovisni negativni prediktori nastanka LAT-a, ukupnog LASEC-a i kombiniranog ishoda LAT-a i/ili gustog LASEC-a, u bolesnika s nevalvularnom FA. Navedenu povezanost pokazali smo za bolesnike s povišenim  $CHA_2DS_2-VASc$ -om  $\geq 2$ . Sama prisutnost MR, neovisno o težini, nije se pokazala povezanom s prevalencijom ovih ishoda, jer je blaga MR pokazala suprotnu povezanost u odnosu na umjerenu i tešku MR.

Smatramo da su naši rezultati, koji pokazuju negativnu prediktivnu vrijednosti umjerene i teške MR za atrijsku trombozu u bolesnika s  $CHA_2DS_2-VASc$ -om  $\geq 2$  i nevalvularnom FA, vrijedan doprinos dosadašnjim saznanjima. Navedeni rezultati, posebno ukoliko se potvrde i u drugim većim multicentričnim istraživanjima koja bi analizirala i TE kao ishod, mogli bi modificirati pojedine dijagnostičke i terapijske pristupe u zbrinjavanju ovih bolesnika.

Slažemo se s autorima (58) koji predlažu nadopunjavanje  $CHA_2DS_2-VASc$ -a s nekim, od do sada u literaturi pokazanih, slikovnih, kliničkih ili laboratorijskih prediktora atrijske tromboze poput teške MR, teško reducirane LVEF, dilatiranog LA ili povišenog fibrinogena, a radi bolje predikcije LAT-a, LASEC-a, LAT-a i/ili gustog LASEC-a odnosno TE. Ukoliko se prediktivna vrijednosti ovih čimbenika potvrdi u većim multicentričnim istraživanjima i neselektivnim populacijama, mogli bi postati modifikatori trenutnog bodovnog sustava  $CHA_2DS_2-VASc$ , oko čije se ograničene sposobnosti procjene TE rizika u današnjoj literaturi i dalje vode polemike. Upravo ta debata potvrđuje aktualnost ove doktorske disertacije, koja naglašava vrijednost nekih od tih čimbenika, prvenstveno težine MR, a čija uloga na atrijsku trombozu u FA do sada još nije bila sasvim razjašnjena. Isto tako, do sada nije bio ustanovljen odnos etiologije niti smjera nereumatske, nativne MR i atrijske tromboze, za koje mi u našem istraživanju nismo utvrdili povezanost. Utjecaj beta blokatora i digitalisa, koji su se u našem istraživanju pokazali neovisnim prediktorima LAT-a, potrebno je dodatno istražiti budući da o tome nismo našli dovoljno podataka u dosadašnjoj literaturi.

Ova saznanja mogla bi biti od posebne važnosti za bolesnike kod kojih je zbog komorbiditeta otežana procjena odnosa rizika i koristi od antikoagulantne terapije. U svakodnevnoj praksi to bi moglo značiti da bi, bolesnicima s visokim rizikom od krvarenja i umjerenom odnosno teškom MR, mogli modificirati dozu antikoagulantne

terapije, posebno ukoliko ne bi imali dodatne čimbenike rizika za trombozu poput visokog CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a, LVEF <40%, dilatiranog LA ili povišenog fibrinogena.

Postojanje ili odsustvo navedenih prediktora tromboze, moglo bi pomoći u lakšem donošenju odluke vezane za provođenje TEE-a prije konverzije FA. Naime, zadnje ESC smjernice navode da nije nužno učiniti TEE prije konverzije ukoliko je bolesnik bio adekvatno antikoaguliran kroz minimalno 3 tjedna, ali se u praksi, zbog ipak malog rizika od rezidualne tromboze, TEE često ipak učini. Slična važnost navedenih rezultata mogla bi biti i kod donošenja odluke o konverziji u bolesnika koji imaju povišen rizik ili kontraindikaciju za TEE ili ga jednostavno ne žele učiniti, budući da se radi o neugodnoj pretrazi koja nije u potpunosti bez rizika (rizik lokalne anestezije, ozljede jednjaka i sl.).

S druge strane, inače niskorizični bolesnici prema CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-u, a koji imaju npr. blagu MR, veliki LA, reduciranu LVEF (anamnezu HF) ili povišen fibrinogen, mogli bi imati indikaciju za antikoagulantnu terapiju, odnosno prekonverzijski TEE, neovisno o adekvatno primanoj terapiji antikoagulansima kroz minimalno 3 tjedna.

Još jedna populacija koja bi mogla imati koristi, ukoliko se naši, odnosno rezultati drugih sličnih studija potvrde, bili bi bolesnici starije životne dobi s mnoštvom komorbiditeta kod kojih odnos rizika i koristi od antikoagulantne terapije nije uvijek jasan nakon primjene trenutnih bodovnih sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED-a.

Konačno, potrebno je ustanoviti najjaču prediktivnu vrijednost kombinacije ovih i drugih do sada istraživanih neovisnih čimbenika rizika za LAT i TE koja bi nam pomogla u optimizaciji skrbi za ovu visokorizičnu i veliku skupinu kardioloških bolesnika.

Ograničenje naše studije je sam retrospektivni opservacijski dizajn, ali s obzirom na uključenje velikog broja bolesnika, dobio se reprezentativni uzorak. Jedno od ograničenja studije je i činjenica da je većina antikoaguliranih bolesnika bila na varfarinu, dok je danas puno više bolesnika na nekom od NOAK-a. U studiju nisu mogli biti uključeni bolesnici s FA i MR koji nemaju učinjen TEE, što je također jedno od ograničenja. Također postoji i potencijalno ograničenje same metode procjene LAT-a i LASEC-a koji su subjektivna vizualna procjena ispitivača, te u ovakvim istraživanjima postoji mala šansa lažno pozitivnih i lažno negativnih procjena LAT-a i blagog LASEC-a uslijed artefakata, lošijeg echo prozora i tzv. „bijeke buke“ uslijed tehnoloških karakteristika „harmonic imaging-a“. Isto tako je moguće da postoje i drugi varijable koje su mogle utjecati na naše rezultate, a kojih nismo bili svjesni.

## 7 ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata našeg ispitivanja možemo zaključiti sljedeće:

1. Nije pokazana povezanost prevalencije LAT-a, ukupnog LASEC-a niti LAT-a i/ili gustog LASEC-a s prisutnošću MR
2. Na univarijatnoj analizi, blaga MR je bila statistički značajno povezana s većom prevalencijom LAT-a, ukupnog LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a u odnosu na bolesnike bez, s umjerenom i teškom MR, dok su umjerena i teška MR bile povezane s manjom prevalencijom navedenih ishoda, u odnosu na bolesnike bez i s blagom MR.
3. Multivarijatnom regresijskom analizom, umjerena i teška MR pokazale su se kao neovisni negativni prediktori LAT-a, ukupnog LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a.
4. Brojne druge kliničke, ehokardiografske i laboratorijske varijable bile su statistički značajno povezane s prevalencijom sva tri ishoda na univarijatnoj analizi, ali su samo beta blokatori, digitalis, LVEF < 40% i viši stupanj CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a bili pozitivni neovisni prediktori LAT-a, dok su viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, LVEF < 40% i viši fibrinogen bili neovisni pozitivni prediktori ukupnog LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a.
5. Nije nađeno neovisne povezanosti etiologije niti smjera MR s prevalencijom LAT-a, ukupnog LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a, iako su na univarijatnoj analizi, sekundarna i centralna MR bile statistički značajno češće prisutne u bolesnika s ova 3 ishoda. Navedeno objašnjavamo činjenicom da je blaga MR, koja je imala najveću prevalenciju trombotskih ishoda, bila najčešće sekundarnog uzroka i centralnog smjera.
6. Nismo ustanovili povezanosti etiologije MR s prevalencijom LAT-a, ukupnog LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a unutar pojedinih stupnjeva težine MR osim za sekundarnu MR, koja je unutar skupine blage težine greške bila značajno češća u bolesnika s pozitivnim LAT-om, nego u onih bez tog ishoda.
7. Analizirajući povezanost stupnja težine MR s prevalencijom LAT-a, ukupnog LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a unutar različitih skupina težine CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-a, ustanovili smo značajno manje navedenih ishoda u bolesnika s umjerenom i teškom MR, u odnosu na one s blagom i bez MR, ali samo unutar visokorizične skupine bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-om  $\geq 2$ .

8. Naši rezultati, o prediktivnoj vrijednosti digitalisa i beta blokatora za atrijsku trombozu, mogli bi usmjeriti daljnja istraživanja

## 8 SAŽETAK

Uvod i ciljevi rada: Fibrilacija atrijska (FA) je najčešća postojana srčana aritmija koja značajno povećava rizik od nastanka tromba u lijevom atriju (LAT). Dosadašnje studije o utjecaju mitralne regurgitacije (MR) na nastanak LAT-a dale su oprečne rezultate. Stoga je cilj ovog istraživanja odrediti povezanost izolirane, native, nereumatske MR, njene težine i etiologije, s prevalencijom LAT-a i spontanog eho-kontrasta u lijevom atriju (LASEC) u bolesnika s FA.

Ispitanici i metode: U ovo retrospektivno, opservacijsko ispitivanje ukupno je uključeno 502 odrasla bolesnika koji su imali nevalvularnu FA, s ili bez MR, te učinjen transtorakalni i transezofagijski ultrazvuk srca.

Rezultati: U našoj ispitivanoj populaciji, 66,1% bolesnika su bili muškarci, medijan dobi 66 godina (IQR 58-71). Multivarijatnom analizom pokazali smo da su umjerena i teška MR neovisni negativni prediktori LAT-a, (OR=0,345; 95% CI: 0,13-0,90; p=0,03 i OR=0,04; 95% CI: 0,003-0,5; p=0,013), LASEC-a (OR=0,350; 95% CI: 0,15-0,80; p=0,013 i OR=0,036; 95% CI: 0,007-0,20; p<0,001) i LAT-a i/ili gustog LASEC-a (OR=0,41; 95% CI 0,19-0,91; p=0,027 i OR=0,03; 95% CI 0,01-0,17; p<0,001). Pozitivni prediktori LAT-a bili su LVEF < 40% (p=0,007), viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (p=0,019) te primjena beta blokatora (p=0,049) i digitalisa (p=0,013). Pozitivni prediktori LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a bili su viši CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (p=0,001, p=0,003), LVEF < 40% (p=0,003, p=0,002) i viši fibrinogen (p=0,021, p=0,013). Navedeni ishodi bili su statistički značajno povezani s umjerenom i teškom MR samo u skupini bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2. Nije bilo povezanosti između etiologije MR i navedenih trombotskih ishoda.

Zaključak: Našim istraživanjem pokazali smo da umjerena i teška, izolirana, native MR ima protektivni učinak na prevalenciju LAT-a, LASEC-a i LAT-a i/ili gustog LASEC-a u bolesnika s nevalvularnom FA, a koji imaju visok TE rizik procijenjen bodovnim sustavom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Ukoliko se naši rezultati potvrde i drugim istraživanjima, s TE kao ishodom, značajna MR bi mogla postati jedan od modifikatora bodovnog sustava CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.



Ključne riječi: fibrilacija atrijska, mitralna regurgitacija, tromboza, spontani eho-kontrast, transezofagijska ehokardiografija

## 9 SUMMARY

### **Correlation of mitral regurgitation with presence of the left atrial thrombus in atrial fibrillation**

**Irena Ivanac Vranešić, 2023**

**Background:** Patients with atrial fibrillation (AF) have significantly increased thromboembolic risk. The aim of this study was to correlate severity and aetiology of mitral regurgitation (MR) with the presence of left atrial thrombus (LAT) and spontaneous echo contrast (LASEC) in these patients.

**Methods:** 502 adult patients with nonvalvular AF and isolated or no MR on transesophageal echocardiography, were enrolled in this observational study retrospectively.

**Results:** In our study population, 66,1% were men and median age was 66 years (IQR 58-71). On multivariate analyses, moderate and severe MR were negative predictors of LAT ( $p=0,03$ ,  $p=0,013$ ), LASEC ( $p=0,013$ ,  $p<0,001$ ) and LAT and/or dense LASEC ( $p=0,027$ ,  $p<0,001$ ) in patients with  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ . Positive predictors of LAT were LVEF  $<40\%$  ( $p=0,007$ ),  $CHA_2DS_2-VASc$  score ( $p=0,019$ ), use of beta blockers ( $p=0,049$ ) and digoxin ( $p=0,013$ ). Positive predictors of LASEC and LAT and/or dense LASEC were  $CHA_2DS_2-VASc$  score ( $p=0,001$ ,  $p=0,003$ ), LVEF  $<40\%$  ( $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ) and fibrinogen ( $p=0,021$ ,  $p=0,013$ ). There was no correlation between MR etiology and these endpoints.

**Conclusion:** This study showed that moderate and severe isolated MR is protective against LAT, LASEC and LAT and/or dense LASEC in patients with nonvalvular AF, who are at high risk of TE, according to  $CHA_2DS_2-VASc$  risk score.

**Key words:** atrial fibrillation, mitral regurgitation, thrombus, spontaneous echo contrast, transoesophageal echocardiography

## 10 LITERATURA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i sur. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
2. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, i sur. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012 Nov 1;33(21):2719–47.
3. Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, Diaz R, Flaker G, Hart R, i sur. Rationale and design of AVERROES: Apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):348-353.e1.
4. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, i sur. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J*. 2009 May;157(5):805-810.e2.
5. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, i sur. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3377–85.
6. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, i sur. Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial: Design and rationale. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):331–9.
7. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanas F, Gersh BJ, Hanna M, i sur. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):624–32.
8. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, i sur. CHA2DS2-VASc Score for Predicting Stroke and Thromboembolism in Patients With AF and Biological Valve Prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jan;67(3):343–4.

9. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, i sur. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar;57(11):e101–98.
10. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, i sur. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2022 Sep 26];140(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>
11. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, i sur. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017 Mar 28;135(13):1273–5.
12. De Caterina R, Camm AJ. What is ‘valvular’ atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014 Dec 14;35(47):3328–35.
13. Lip GYH, Collet JP, Caterina R de, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, i sur. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *EP Eur*. 2017 Nov 1;19(11):1757–8.
14. Potpara TS, Lip GYH, Larsen TB, Madrid A, Dobreanu D, Jędrzejczyk-Patej E, i sur. Stroke prevention strategies in patients with atrial fibrillation and heart valve abnormalities: perceptions of ‘valvular’ atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1593–8.
15. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians’ survey. *Europace*. 2014 Dec 1;16(12):1720–5.
16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, i sur. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American

Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2022 Jul 26];139(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>

17. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501–17.
18. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018 Apr 26;k1453.
19. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1588–97.
20. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology*. 1978 Oct 1;28(10):973–973.
21. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic Correlates of Thromboembolism in Nonvalvular Atrial Fibrillation: I. Reduced Flow Velocity in the Left Atrial Appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] Study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999 Dec;12(12):1080–7.
22. Miyasaka Y, Tsuji H, Tokunaga S, Nishiue T, Yamada K, Watanabe J, et al. Mild mitral regurgitation was associated with increased prevalence of thromboembolic events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2000 Feb;72(3):229–33.
23. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016 May 21;37(20):1591–602.
24. Lip GY. Does paroxysmal atrial fibrillation confer a paroxysmal thromboembolic risk? *Lancet Lond Engl*. 1997 May 31;349(9065):1565–6.
25. Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: Evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J*. 1996 Apr;131(4):724–30.

26. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial Fibrillation Activates Platelets and Coagulation in a Time-Dependent Manner: A Study in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jan;29(1):106–12.
27. Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, i sur. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J*. 2008 Mar 19;29(7):915–22.
28. Virchow RLK. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn, 1856.
29. Melduni RM, Gersh BJ, Wysokinski WE, Ammash NM, Friedman PA, Hodge DO, i sur. Real-Time Pathophysiologic Correlates of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Who Underwent Transesophageal-Guided Electrical Cardioversion for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018 Jun 15;121(12):1540–7.
30. Hoit BD, Shao Y, Gabel M. Influence of acutely altered loading conditions on left atrial appendage flow velocities. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Oct;24(4):1117–23.
31. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 1;23(3):599–607.
32. Lip Gregory YH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *The Lancet*. 1995 Nov;346(8986):1313–4.
33. Predictors of Thromboembolism in Atrial Fibrillation: II. Echocardiographic Features of Patients at Risk. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 1;116(1):6.
34. García-Fernández MA, Torrecilla EG, San Román D, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM, i sur. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J*. 1992 Oct;124(4):955–61.
35. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 1997 May;77(5):407–11.
36. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, i sur. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun;23(7):1535–40.
37. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Aug;18(2):398–404.

38. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Katori Y, Baba S, Fukuda K, et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1436–42.
39. Lip GY, Lowe GD, Metcalfe MJ, Rumley A, Dunn FG. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am J Cardiol*. 1995 Sep 1;76(7):453–8.
40. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J*. 1995 Jun;73(6):527–33.
41. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Plasma von Willebrand factor and soluble p-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):1962–7.
42. Predictors of Thromboembolism in Atrial Fibrillation: I. Clinical Features of Patients at Risk. *Ann Intern Med*. 1992 Jan 1;116(1):1.
43. Lip GY, Beevers DG. Abnormalities of rheology and coagulation in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1994 Sep;8(9):693–702.
44. Lip GY. Hypercoagulability and haemodynamic abnormalities in atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc*. 1997 May;77(5):395–6.
45. Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2623–31.
46. Lapeyre AC, Steele PM, Kazmier FJ, Chesebro JH, Vlietstra RE, Fuster V. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Sep;6(3):534–8.
47. Melillo E, Palmiero G, Ferro A, Mocavero PE, Monda V, Ascione L. Diagnosis and Management of Left Atrium Appendage Thrombosis in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Cardioversion. *Medicina (Mex)*. 2019 Aug 21;55(9):511.
48. Fatkin D, Loupas T, Low J, Feneley M. Inhibition of red cell aggregation prevents spontaneous echocardiographic contrast formation in human blood. *Circulation*. 1997 Aug 5;96(3):889–96.

49. Zhao Y, Ji L, Liu J, Wu J, Wang Y, Shen S, i sur. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Sci Rep*. 2016 Jun;6(1):27650.
50. Vincelj J, Sokol I, Jaksic O. Prevalence and Clinical Significance of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast Detected by Transesophageal Echocardiography. *Echocardiography*. 2002 May;19(4):319–24.
51. Barnett HJM, Jones MW, Boughner DR, Kostuk WJ. Cerebral Ischemic Events Associated With Prolapsing Mitral Valve. *Arch Neurol*. 1976 Nov 1;33(11):777–82.
52. Jones EF, Calafiore P, McNeil JJ, Tonkin AM, Donnan GA. Atrial fibrillation with left atrial spontaneous contrast detected by transesophageal echocardiography is a potent risk factor for stroke. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 15;78(4):425–9.
53. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Feb;21(2):451–7.
54. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med*. 1998 Apr 15;128(8):639–47.
55. Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park YD, Izumi S. Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: its features and significance. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Oct;6(4):744–9.
56. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients With Atrial Fibrillation and Dense Spontaneous Echo Contrast at High Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun;45(11):1807–12.
57. Fatkin D, Loupas T, Jacobs N, Feneley MP. Quantification of blood echogenicity: Evaluation of a semiquantitative method of grading spontaneous echo contrast. *Ultrasound Med Biol*. 1995 Jan;21(9):1191–8.
58. Cresti A, Galli CA, Alimento ML, De Sensi F, Baratta P, D’Aiello I, i sur. Does mitral regurgitation reduce the risks of thrombosis in atrial fibrillation and flutter?: *J Cardiovasc Med*. 2019 Oct;20(10):660–6.
59. Melduni R, Nkomo VT, Wysokinski W, Gersh BJ, Deshmukh A, Padang R, i sur. Risk of left atrial appendage thrombus and stroke in patients with atrial fibrillation and mitral regurgitation. *Heart*. 2022 Jan;108(1):29–36.



60. Shah M, Mobaligh N, Niku A, Shiota T, Siegel RJ, Rader F. Predictors of left atrial appendage thrombus despite NOAC use in nonvalvular atrial fibrillation and flutter. *Int J Cardiol.* 2020 Oct 15;317:86–90.
61. Van Laer SL, Verreyen S, Winkler KM, Miljoen H, Sarkozy A, Heuten H, i sur. Effect of Mitral Regurgitation on Thrombotic Risk in Patients With Nonrheumatic Atrial Fibrillation: A New CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score Risk Modifier? *Am J Cardiol.* 2021 Apr 15;145:69–76.
62. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):983–8.
63. Soulat-Dufour L, Lang S, Etienney A, Ederhy S, Ancedy Y, Adavane S, i sur. Correlation between left atrial spontaneous echocardiographic contrast and 5-year stroke/death in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020 Sep;113(8–9):525–33.
64. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1622–6.
65. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros e Silva PGM, i sur. Echocardiographic Risk Factors for Stroke and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Apixaban or Warfarin. *Stroke.* 2017 Dec;48(12):3266–73.
66. 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. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263–72.
67. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, i sur. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018 Dec;118(12):2171–87.
68. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, i sur. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011 Jan 31;342(jan31 1):d124–d124.
69. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, i sur. Prognostic value of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in patients with 'non-valvular atrial

fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J*. 2015 Jul 21;36(28):1822.2-1830.

70. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500–10.

71. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, i sur. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1121–201.

72. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, i sur. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):625–35.

73. Nakagami H, Yamamoto K, Ikeda U, Mitsuhashi T, Goto T, Shimada K. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998 Sep;136(3):528–32.

74. Cai Y, Xiong Q, Chen S, Jiang X, Liao J, Chen W, i sur. Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation before Catheter Ablation and Cardioversion: Risk Factors beyond the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jan 30;9(2):46.

75. Maehama T, Okura H, Imai K, Saito K, Yamada R, Koyama T, i sur. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2010 Jul;56(1):118–24.

76. Transesophageal Echocardiographic Correlates of Thromboembolism in High-Risk Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 1998 Apr 15;128(8):639.

77. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, i sur. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug;60(6):531–8.

78. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernandez S, Fernández H, Gallego P, Valdés M, i sur. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2013 May;109(5):956–60.

79. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, i sur. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in

Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. *J Am Heart Assoc.* 2013 May 20;2(3):e000250.

80. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, *i sur.* Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 2017 Dec 21;7(12):e017157.

81. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, *i sur.* The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016 May 21;37(20):1582–90.

82. Chen WC, Chen WC, Chen CY, Wu BR, Cheng WC, Lin KH, *i sur.* Amiodarone Use Is Associated With Increased Risk of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(19):e849.

83. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, *i sur.* Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* 2012 Feb;141(2):e531S-e575S.

84. Niku AD, Shiota T, Siegel RJ, Rader F. Prevalence and Resolution of Left Atrial Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Flutter With Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 2019 Jan 1;123(1):63–8.

85. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, *i sur.* Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 3;40(1):84–92.

86. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 2003 Dec;90(6):1163–72.

87. Perret-Guillaume C, Wahl D. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose: A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2004;91(02):394–402.

88. Tsai LM, Chen JH, Lin LJ, Teng JK. Natural history of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1997 Oct 1;80(7):897–900.

89. Black IW. Spontaneous Echo Contrast: Where There's Smoke There's Fire. *Echocardiography.* 2000 May;17(4):373–82.

90. Ito T, Suwa M, Nakamura T, Miyazaki S, Hirota Y, Kawamura K. Influence of warfarin therapy on left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999 Oct;84(7):857–9.
91. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, i sur. 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 Lond Engl.* 2006 Jun 10;367(9526):1903–12.
92. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, i sur. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 May 14;360(20):2066–78.
93. Själander S, Själander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2014 May;16(5):631–8.
94. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 1996 Sep 7;348(9028):633–8.
95. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093–100.
96. Melillo E, Rago A, Proietti R, Attena E, Carrella M, Golino P, i sur. Atrial Fibrillation and Mitral Regurgitation: Clinical Performance of Direct Oral Anticoagulants in a Real-World Setting. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020 Nov;25(6):564–9.
97. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Shapiro BP, Ung S, i sur. Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J Thromb Haemost JTH.* 2014 Dec;12(12):1966–74.
98. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
99. Cahill TJ, Prothero A, Wilson J, Kennedy A, Brubert J, Masters M, i sur. Community prevalence, mechanisms and outcome of mitral or tricuspid regurgitation. *Heart Br Card Soc.* 2021 Mar 4;heartjnl-2020-318482.

100. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, i sur. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561–632.
101. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, i sur. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul 1;14(7):611–44.
102. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, La Canna G, Pepi M, Dulgheru R, i sur. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2022 Apr 18;23(5):e171–232.
103. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace*. 2014 Dec 1;16(12):1720–5.
104. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanes F, i sur. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;108(10):530–9.
105. Fukuda N, Hirai T, Ohara K, Nakagawa K, Nozawa T, Inoue H. Relation of the severity of mitral regurgitation to thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 21;146(2):197–201.
106. Movsowitz C, Movsowitz HD, Jacobs LE, Meyerowitz CB, Podolsky LA, Kotler MN. Significant Mitral Regurgitation is Protective Against Left Atrial Spontaneous Echo Contrast and Thrombus as Assessed by Transesophageal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1993 Mar;6(2):107–14.
107. Hwang JJ, Shyu KG, Hsu KL, Chen JJ, Kuan P, Lien WP. Significant Mitral Regurgitation Is Protective Against Left Atrial Spontaneous Echo Contrast Formation, but not Against Systemic Embolism. *Chest*. 1994 Jul;106(1):8–12.
108. Tay KH, Khoo CW, Lip GYH. Mitral regurgitation reduces systemic coagulation activity in rheumatic heart disease: using fibrin D-dimer as a biomarker of thrombogenesis. *J Heart Valve Dis*. 2009 May;18(3):276–7.
109. Wanishawad C, Weathers LB, Puavilai W. Mitral Regurgitation and Left Atrial Thrombus in Rheumatic Mitral Valve Disease. *Chest*. 1995 Sep;108(3):677–81.

110. Cevik C, Otahbachi M, Nugent K, Ozkan M. Mitral regurgitation reduces systemic coagulation activity in patients with rheumatic heart disease. *J Heart Valve Dis.* 2009 May;18(3):278–83.
111. Tse HF, Lau CP, Cheng G. Relation between mitral regurgitation and platelet activation. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Dec;30(7):1813–8.
112. Blackshear JL, Pearce LA, Asinger RW, Dittrich HC, Goldman ME, Zabalgoitia M, et al. Mitral regurgitation associated with reduced thromboembolic events in high-risk patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Am J Cardiol.* 1993 Oct 1;72(11):840–3.
113. Kranidis A, Koulouris S, Filippatos G, Kappos K, Tsilias K, Karvounis H, et al. Mitral Regurgitation Protects from Left Atrial Thrombogenesis in Patients with Mitral Valve Disease and Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000 Nov;23(11P2):1863–6.
114. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Civelek A, Cenal AR, Yakut C, et al. Predictors of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in rheumatic valve disease before and after mitral valve replacement. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 1;82(9):1066–70.
115. Karatasakis GT, Gotsis AC, Cokkinos DV. Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with rheumatic mitral valve disease. *Am J Cardiol.* 1995 Aug;76(4):279–81.
116. Liang-Miin T, Jyh-Hong C, Ching-Jing F, Li-Jen L, Chi-Ming K. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1992 Aug;70(3):327–31.
117. Ayirala S, Kumar S, O’Sullivan DM, Silverman DI. Echocardiographic Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus Formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011 May;24(5):499–505.
118. Wada Y, Mizushige K, Ohmori K, Iwado Y, Kohno M, Matsuo H. Prevention of Cerebral Thromboembolism by Low-Dose Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation with Mitral Regurgitation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001 Apr;37(4):422–6.
119. Cheng TO. Reduced risk for thromboembolism in atrial fibrillation and mitral regurgitation. *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5):998.
120. Kamath S, Lip GYH. Mitral regurgitation and atrial fibrillation: milder the disease, higher the risk? *Int J Cardiol.* 2000 Feb;72(3):235–7.

121. Nair CK, Aronow WS, Shen X, Anand K, Holmberg MJ, Esterbrooks DJ. Effect of mitral regurgitation on cerebrovascular accidents in patients with atrial fibrillation and left atrial thrombus. *Clin Cardiol*. 2009 Nov;32(11):E7–10.
122. Hirsowitz GS, Saffer D. Hemiplegia and the billowing mitral leaflet syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978 Apr 1;41(4):381–3.
123. Barnett HJM, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM. Further Evidence Relating Mitral-Valve Prolapse to Cerebral Ischemic Events. *N Engl J Med*. 1980 Jan 17;302(3):139–44.
124. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, Leavitt M, Marshall JE, Kistler JP, i sur. Lack of Evidence of an Association between Mitral-Valve Prolapse and Stroke in Young Patients. *N Engl J Med*. 1999 Jul;341(1):8–13.
125. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, i sur. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med*. 1999 Jul;341(1):1–7.
126. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, i sur. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
127. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, i sur. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2013 Sep;26(9):921–64.
128. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, i sur. Differences in Clinical and Functional Outcomes of Atrial Fibrillation in Women and Men: Two-Year Results From the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 1;1(3):282.
129. Bisson A, Bernard A, Bodin A, Clementy N, Babuty D, Lip GYH, i sur. Stroke and Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Mitral Regurgitation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Mar;12(3):e006990.
130. Leitman M, Tyomkin V, Peleg E, Fuchs T, Gabara Z, Vered Z. When Cardioversion May Be Complicated. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2017 May;19(5):282–8.

131. Gertz ZM, Raina A, Mountantonakis SE, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, i sur. The impact of mitral regurgitation on patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2011 Aug 1;13(8):1127–32.
132. McLachlan J, Reddy PC, Ratts TE. Mitral valve prolapse. A common cardiac diagnosis in women. *J La State Med Soc Off Organ La State Med Soc*. 1998 Feb;150(2):92–6.
133. Lip GYH, Rumley A, Dunn FG, Lowe GDO. Thrombogenesis in Mitral Regurgitation and Aortic Stenosis. *Angiology*. 1996 Dec;47(12):1117–25.
134. Fukuda S, Watanabe H, Shimada K, Aikawa M, Kono Y, Jissho S, i sur. Left atrial thrombus and prognosis after anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2011 Nov;58(3):266–77.
135. Frenkel D, D’Amato SA, Al-Kazaz M, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, i sur. Prevalence of Left Atrial Thrombus Detection by Transesophageal Echocardiography. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 Jun;2(3):295–303.
136. Adam MC, Tribouilloy C, Mirode A, Trojette F, Leborgne L, Bickert P, i sur. [Does mitral insufficiency prevent spontaneous contrast phenomenon and formation of thrombi in the left atrium?]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995 Jun;88(6):841–6.
137. Kimura K, Suzuki K, Ohno Y, Noma S, Fukuda K. Is mitral regurgitant jet offensive rather than protective for left atrial thrombus? *Int J Cardiol*. 2010 Jan;138(1):e6–7.
138. Lopez-Candales A, Edelman KL. Large Atrial Appendage Thrombus in the Presence of Severe Mitral Regurgitation: Contradictory Hemodynamics or Expected Findings. *Echocardiography*. 2004 Oct;21(7):625–9.
139. Raposeiras-Roubín S, Domínguez-Erquicia P, Abu-Assi E, Ledo-Piñeiro A, González-García A, Iglesias-Otero C, i sur. Effect of mitral regurgitation on stroke risk in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2022 Aug;115(8–9):448–56.
140. Angebrandt Belošević P, Šmalcelj A, Kos N, Kordić K, Golubić K. Left Ventricular Ejection Fraction Can Predict Atrial Thrombosis Even in Non-High-Risk Individuals with Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2022 Jul 7;11(14):3965.
141. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar;23(4):961–9.



142. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 2000 Apr;31(4):828–33.
143. Zotz RJ, Müller M, Genth-Zotz S, Darius H. Spontaneous Echo Contrast Caused by Platelet and Leukocyte Aggregates? *Stroke*. 2001 May;32(5):1127–33.
144. Pastori D, Carnevale R, Nocella C, Bartimoccia S, Novo M, Cammisotto V, i sur. Digoxin and Platelet Activation in Patients With Atrial Fibrillation: In Vivo and In Vitro Study. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 20;7(22):e009509.
145. Chirinos JA, Castellon A, Zambrano JP, Jimenez JJ, Jy W, Horstman LL, i sur. Digoxin use is associated with increased platelet and endothelial cell activation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2005 May;2(5):525–9.
146. Guo Y, Kotalczyk A, Wang Y, Lip GYH. Digoxin use and clinical outcomes in elderly Chinese patients with atrial fibrillation: a report from the Optimal Thromboprophylaxis in Elderly Chinese Patients with Atrial Fibrillation (ChiOTEAF) registry. *EP Eur*. 2022 Jul 21;24(7):1076–83.
147. Benjamin EJ, Plehn JF, D’Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, i sur. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med*. 1992 Aug 6;327(6):374–9.
148. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA, Overvad TF, Skjøth F, Overvad K, i sur. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest*. 2014 Mar 1;145(3):559–66.
149. Fukazawa H, Yamamoto K, Ikeda U, Shimada K. Effect of mitral regurgitation on coagulation activity in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998 Jan 1;81(1):93–6.
150. Habara S, Dote K, Kato M, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, i sur. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007 Aug 2;28(18):2217–22.
151. Goldsmith IRA, Blann AD, Patel RL, Lip GYH. Reduced indexes of left atrial hypercoagulability in patients with severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2000 Jul;86(2):234–6.

## 11 ŽIVOTOPIS

Irena Ivanac Vranešić je rođena 1980. u Splitu, gdje je završila Opću gimnaziju i Srednju glazbenu školu. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2004., a 2005. g. upisala je Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo. Stručni staž završila je 2005.g. Specijalizaciju iz interne medicine kao i subspecijalizaciju iz kardiologije završila je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb gdje od 2015.g. radi kao neinvazivni kardiolog. Od 2012.-2014.g. bila je prvi ambasador Hrvatske u „EACVI under 35“ klubu. Usavršavala se u Cleveland klinici u SAD-u, te u EMAH centru u Münsteru u Njemačkoj, a kao dobitnica ESC stipendije, od 2016. - 2017.g. usavršavala se iz područja prirodnih bolesti srca u odraslih u Royal Brompton Hospital u Londonu u UK. Prva je s KBC-a Zagreb položila EACVI akreditacijske ispite iz transtorakalne adultne i kongenitalne ehokardiografije. Uža područja interesa su joj: prirodne bolesti srca, ehokardiografija i kardio-opstetricija, pa je od 2022. jedna od organizatora Kardio-opstetričkog tima u KBC-u Zagreb. Član je Hrvatskog i Europskog kardiološkog društva i EACVI-a. Aktivno je sudjelovala na brojnim domaćim i inozemnim tečajevima i kongresima. Vanjski je suradnik na Specijalističkom poslijediplomskom studiju Kardiologija, Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Objavila je nekoliko znanstvenih članaka i veći broj kongresnih sažetaka.