

## Vai orālo antikoagulantu veida izvēle spēj ietekmēt dzīves kvalitāti pacientiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju Latvijā?

*Ketija Apsīte<sup>1</sup>, Baiba Luriņa<sup>2</sup>, Andris Tupahins<sup>1</sup>,  
Vladimirs Voicehovskis<sup>2</sup>, Tarass Ivaščenko<sup>3</sup>,  
Oskars Kalējs<sup>2</sup>, Aivars Lejnieks<sup>2</sup>*

ke.apsite@gmail.com

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

<sup>1</sup> Medicīnas fakultāte

<sup>2</sup> Iekšējīgo slimību katedra

<sup>3</sup> Doktorantūras nodaļa

### Kopsavilkums

Adekvāta ātriju fibrilācijas terapija ar antikoagulantiem mazina išēmisko notikumu risku (Moht, 1997). Varfarīna lietošana ikdienā ievieš dažādus ierobežojumus: diētas pieskaņošanu, regulāras starptautiskā koeficienta INR (*international normalized ratio*) pārbaudes un devas pielāgošanu. Šie un daudzi citi aspekti potenciāli ietekmē pacienta dzīves kvalitāti.

Darba mērķis: analizēt pacientu ar augsta riska ātriju fibrilāciju dzīves kvalitātes novērtējumu atkarībā no orālo antikoagulantu (OAK) tipa.

Pētījums veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam. Tajā tika iekļauti stacionētie pacienti ar augsta riska ātriju fibrilāciju. Tika noskaidroti viņu demogrāfiskie dati, uzdoti jautājumi par slimību, dzīves anamnēzi, ambulatori lietotajiem medikamentiem, kā arī tika veikta anketēšana, izmantojot modificēto dzīves kvalitātes novērtēšanas anketu SF-36. Dati tika ievadīti *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* programmās un veikta to aprakstošā un secinošā statistiskā apstrāde, izmantojot Kruskala-Vollisa (*Kruskal-Wallis*) testu.

Pētījumā tika iekļauti 218 pacienti, no tiem 43,1 % (94) vīriešu, 56,9 % (124) sieviešu. Vidējais vecums – 70,4 (SD 9,8) gadi. Varfarīnu lietoja 37,6 % (82), tiešos orālos antikoagulantus (TOAK) 33 % (72), bet 29,4 % (64) ikdienā nelietoja nekāda veida antikoagulantus. Tika apskatītas septiņas dzīves kvalitātes novērtējuma sfēras, kurās statistiski ticamas atšķirības starp grupām varēja novērot, rangu skalā izvērtējot fiziskās funkcionālās spējas (varfarīna lietotāji – 95,85; TOAK lietotāji – 124,57; OAK nelieto – 108,13;  $p = 0,016$ ) un sociālās funkcijas (varfarīna lietotāji – 95,16; TOAK – 119,08; OAK nelieto – 115,55;  $p = 0,026$ ). Atšķirība tika atrasta starp varfarīna un TOAK lietotājiem. Vecumam bija maza negatīva korelācija ar fizisko funkcionālo spēju novērtējumu. Smēķēšanai nebija ietekmes uz dzīves kvalitātes novērtējumu.

Secinājumi: TOAK lietošana salīdzinājumā ar varfarīna lietošanu statistiski ticami korelē ar labāku fiziskās funkcionēšanas un sociālo funkciju novērtēšanu; vecumam ir maza negatīva korelācija ar fizisko funkciju novērtēšanu, smēķēšanai nav ietekmes uz dzīves kvalitāti.

*Atslēgvārdi:* dzīves kvalitāte, varfarīns, tiešie orālie antikoagulantu, ātriju fibrilācija, SF-36.

## Ievads

Ātriju fibrilācija ir nopietns sabiedrības saslimšanas un mirstības cēlonis, tās sastopamība pieaug ar pacientu vecumu. Kardioemboliskie insulti veido 14–30 % no visiem išēmiskajiem insultiem (Arboix, 2010), 50 % no visiem kardioemboliem ir nevalvulāras ātriju fibrilācijas izraisīti (Schneck, 2017).

Ātrijiem fibrilējot un notiekot patoloģiskai elektroimpulsu pārvadei sirdī, rodas Virhova triāde, stāze, audu trauma un izmaiņas recēšanas sistēmā (Watson, 2009), kas predisponē trombu veidošanās risku. 90 % no visiem trombiem veidojas kreisā priekškambara piedēklī (Kong, 2015), no kurienes tie tālāk var migrēt pa asinsvadiem līdz galvas smadzenēm, izraisot išēmisku insultu. Šī riska mazināšanai vadlīnijās ir iekļauti antikoagulanti pacietiem ar augsta riska ātriju fibrilāciju. Vairāki prospektīvi randomizēti cerebrāla infarkta profilakses pētījumi ir pierādījuši, ka orālo antikoagulantu terapija pacientiem ar ātriju fibrilāciju var samazināt cerebrāla infarkta risku līdz 70% (Moht, 1997). Latvijā visbiežāk izmantotie antikoagulanti ir K vitamīna antagonists varfarīns un tiešie orālie antikoagulanti (TOAK) – rivaroksabāns un dabigatrāns. Ņemot vērā varfarīna šauru terapeitisko loku un plašo ķīmisko substanču potenci mijiedarboties ar to, pastāv risks medikamenta pārdozēšanai. Šī iemesla dēļ rekomendē regulāru INR līmeņa noteikšanu un atbilstošu medikamenta titrēšanu. Ņemot vērā TOAK darbības mehānismu, kurā tas tieši inhibē proteīnus koagulācijas kaskādē, tiem ir labāk paredzama farmakokinētika, kas ļauj pacientiem lietot fiksētu devu, un pastāvīga monitorēšana nav nepieciešama (Eriksson, 2009), kā arī pētījumos ir pierādīts, ka dabigatrānam salīdzinājumā ar varfarīnu ir mazāks hemorāģisko notikumu risks (Yao, 2016).

Šie un citi uzskaitītie faktori, kas iespaido pacienta ikdienu, rada diētas ierobežojumus un komplikāciju risku, potenciāli ietekmē ar veselību saistīto dzīves kvalitātes līmeni.

## Darba mērķis

Pētījuma mērķis ir analizēt pacientu ar augsta riska ātriju fibrilāciju subjektīvo, ar veselību saistīto dzīves kvalitātes novērtējumu atkarībā no lietoto medikamentu veida (K vitamīna antagonista varfarīna un TOAK) kardioembolisko notikumu profilaksei.

## Materiāls un metodes

Šķērsgrīzuma analītiskais pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, Latvijas Kardioloģijas centrā no 2016. gada oktobra līdz 2017. gada maijam. Pētāmajai grupai atbilstoši indivīdi tika identificēti slimnīcas kardioloģijas nodaļās stacionēšanas laikā. Ja pacients piekrita piedalīties pētījumā, viņam tika mutiski uzdoti anketas jautājumi par demogrāfiskajiem datiem (vecumu, dzimumu), slimību un dzīves anamnēzi (smēķēšanu, pārmērīgu alkohola lietošanu), ambulatori lietotajiem medikamentiem, kā arī tika lūgts novērtēt savu veselību pēc modificētās SF-36 dzīves kvalitātes anketas latviešu valodā.

SF-36 anketa ir standartizēta dzīves kvalitātes pašvērtējuma anketa, ar kuru tiek novērtētas vairākas ar veselību saistītas dzīves kvalitātes sfēras. Anketas atbilstības palielināšanai pacientiem ar ātriju fibrilāciju tā tika modificēta, izslēdzot daļu jautājumu, kurus ātriju fibrilācijas diagnoze neietekmē. SF-36 anketas modificētajā variantā iekļauti 16 jautājumi un apskatītas septiņas dzīves kvalitātes sfēras: fiziskās funkcionālās spējas, fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs, emocionālais stāvoklis, vitalitāte jeb enerģija, psihiskā veselība, sociālās funkcijas un vispārējais veselības stāvoklis. Anketēšanas laikā radušos neskaidrību gadījumā jautājumi tika precizēti un paskaidroti.

Iekļaušanas kritēriji pētījumā:

- pacients aptaujas brīdī ir hospitalizēts Latvijas Kardioloģijas centra nodaļā;
- pacientam ir augsta riska ātriju fibrilācija (CHA2DS-VASc vīriešiem  $\geq 2$ , sievietēm  $\geq 3$ ; HAS-BLED  $\geq 3$ ; ORBIT  $\geq 4$ ; ATRIA  $\geq 6$ );
- pacients piekrīt piedalīties pētījumā un paraksta piekrišanas veidlapu;

Izslēgšanas kritēriji:

- pacientam nav pierādīta nevalvulāra ātriju mirdzēšana;
- pacients nav pilngadīgs;
- pacients nepiekrīt piedalīties pētījumā;
- pacients nekomunicē, nav adekvāts, viņam ir garīgās attīstības traucējumi;
- pacients lieto orālos antikoagulantus cita iemesla dēļ, kas nav nevalvulāra ātriju fibrilācija.

Darba izstrādes otrajā posmā dati tika ievadīti datu apstrādes programmās *Microsoft Excel* un *IBM SPSS Statistics* un, izmantojot Kruskala-Vollisa testu, tika veikta to aprakstošā un secinošā analīze.

## Rezultāti

Pētījumā tika iekļauti 218 pacienti, no tiem 43,1 % (94) vīriešu, 56,9 % (124) sieviešu. Vidējais vecums pētāmo grupā bija 70,4 gadi (SN 9,8 gadi). Varfarīnu lietoja 37,6 % (82), TOAK – 33 % (72), bet vairāk nekā ceturtdaļa pacientu, 29,4 % (64), ikdienā nelietoja nekāda veida antikoagulantus išēmisko notikumu profilaksei. Sīkāku sadalījumu pa grupām var skatīt 1. tabulā.

### 1. tabula. Pamatrādītāji pētāmajām grupām

Main charectistics of study population

Skalas elements	Vīrieši, % (n)	Sievietes, % (n)	Vecums, gadi
Visi pacienti	75,2 (69)	67,5 (83)	70,4 (SN 9,8)
Varfarīna lietotāji	42,7 (35)	57,3 (47)	71,1 (SN 9,4)
TOAK lietotāji	48,6 (35)	51,4 (37)	67,1 (SN 11,4)
Pacienti, kuri nelietoja OAK	37,5 (24)	62,5 (40)	72,4 (SN 8,3)

OAK – orālie antikoagulanti, TOAK – tiešie orālie antikoagulanti, SN – standartnovirze.

Iegūtie dati neatbilda normālsadalījumam, tādēļ precīzākai datu analīzei tika veikta neparametriskā datu analīze, izmantojot neatkarīgu izlašu salīdzināšanai paredzēto Kruskala-Vollisa H testu.

Veicot statistisko analīzi un novērtējot grupas pēc vidējā ranga, tika iegūti dati, ka TOAK lietotāji ar veselību saistīto dzīves kvalitāti novērtē visaugstāk. Otru labāko rezultātu guva pacienti, kuri nelieto nekāda veida antikoagulantus, bet zemākos rādītājus saņēma varfarīna lietotāji visās sadaļās (2. tabula, 1. attēls).

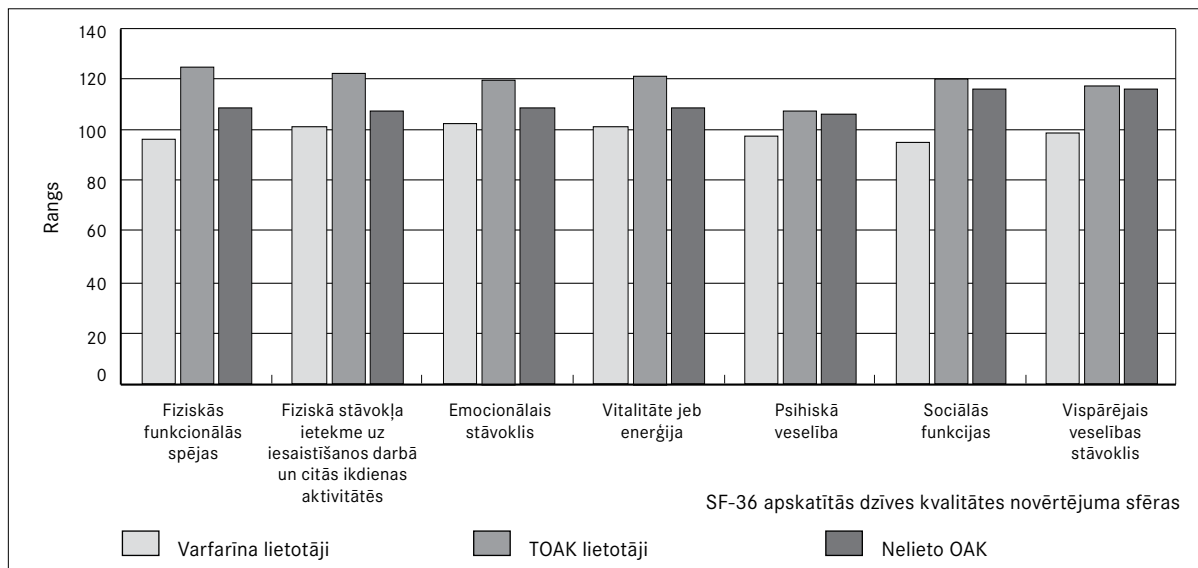
### 2. tabula. Vidējo rangu salīdzinājums pētāmajām grupām atsevišķās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējuma sfērās

Mean rang in all study groups compared in all with health related quality of life inspected areas

Skalas elements	Varfarīna lietotāji	TOAK lietotāji	Nelieto OAK	p vērtība
Fiziskās funkcionālās spējas	95,85	124,57	108,13	0,016
Fiziskā veselības stāvokļa ietekme uz iesaistīšanos darbā un citās ikdienas aktivitātēs	101,01	121,65	106,70	0,056
Emocionālais stāvoklis	102,16	119,18	108,02	0,141
Vitalitāte jeb enerģija	100,57	121,05	107,95	0,125
Psihiskā veselība	97,35	107,07	105,76	0,558
Sociālās funkcijas	95,16	119,08	115,55	0,026
Vispārējais veselības stāvoklis	98,92	116,44	115,24	0,129

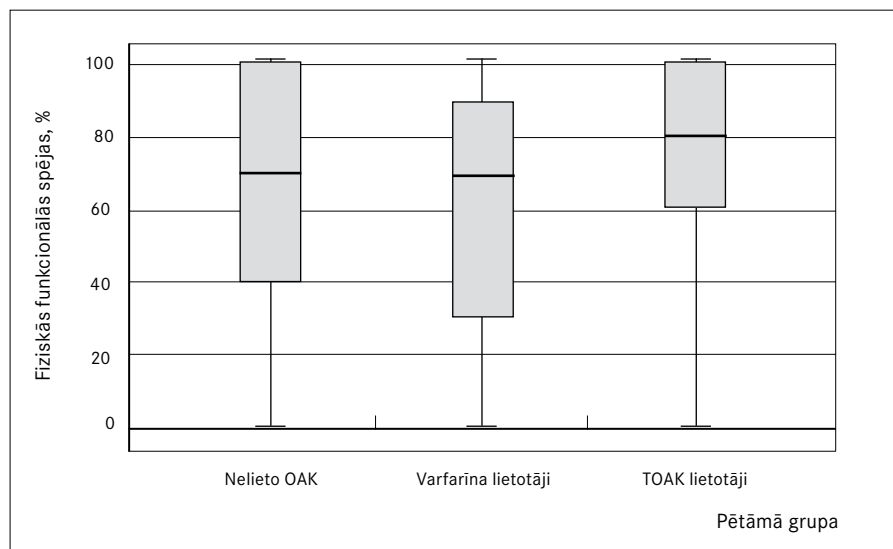
1. attēls. Vidējo rangu salīdzinājuma attēlojums pētāmajām grupām atsevišķās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes novērtējuma sfērās

Mean rang visual representation in all study groups compared in all with health related quality of life inspected areas



OAK – orālie antikoagulanti, TOAK – tiešie orālie antikoagulanti.

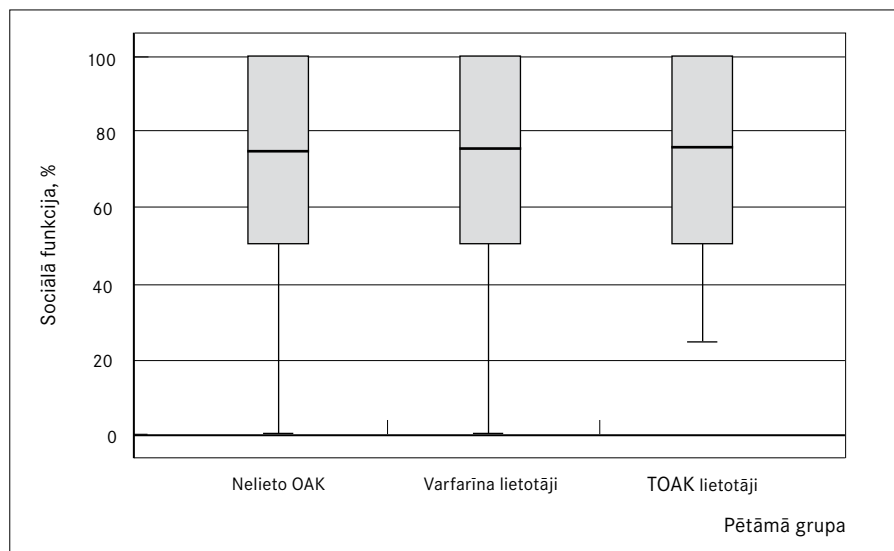
2. attēls. Fizisko funkcionālo spēju novērtējums pētāmajās grupās  
Physical functioning scores in study groups



OAK – orālie antikoagulanti, TOAK – tiešie orālie antikoagulanti.

Aplūkojot katru dzīves kvalitātes novērtējuma sfēru atsevišķi, statistiski ticama atšķirība bija, salīdzinot fiziskās funkcionālās spējas grupas ( $p = 0,016$ ), varfarīna grupā iegūstot vidējo rangu 95,85, savukārt TOAK grupā – 124,57. Salīdzinot abas grupas savā starpā,  $p = 0,012$  (2. attēls). Otrā sfēra no kopumā septiņām, kurā bija novērota statistiski ticama atšķirība starp pētāmajām grupām, bija sociālo funkciju grupa ( $p = 0,026$ ), kurā statistiski ticama atšķirība arī bija starp varfarīna un TOAK lietotājiem, varfarīna lietotājiem iegūstot rangu 95,16, bet TOAK lietotājiem – 119,08;  $p = 0,039$  (3. attēls).

3. attēls. Sociālo funkciju novērtējums pētāmajās grupās  
Social functioning scores in study groups



OAK – orālie antikoagulanti, TOAK – tiešie orālie antikoagulanti.

Tuvu statistiski ticami dati par atšķirībām pētāmajās grupās tika iegūti, arī novērtējot fiziskā veselības stāvokļa ietekmi uz iesaistīšanos darba un citās ikdienas aktivitātēs;  $p = 0,056$ .

Papildus tika veikta analīze, lai noteiktu, vai sniegtās atbildes iespaido vecums, smēķēšanas ieradums intervijas sniegšanas brīdī vai anamnēzē. Nosakot neparametrisko korelāciju, tika secināts, ka vecumam ir vāja negatīva korelācija ar fiziskajām funkcionēšanas spējām ( $r = -0,231$ ), pārējās sadaļās vecumam nebija statistiski ticamas ietekmes. Smēķēšanas ieradumam anamnēzē vai intervijas veikšanas brīdī nebija statistiski ticamas ietekmes uz dzīves kvalitātes novērtējumu.

### Diskusija

Mūsdienās arvien aktuālāks kļūst jautājums par pacientu dzīves kvalitātes saglabāšanu un uzlabošanu, kas var paaugstināt vispārējo apmierinātību ar medicīnisko palīdzību un dzīves kvalitāti. Ņemot vērā, ka pacientiem ar augsta riska nevalvulāru ātriju fibrilāciju Latvijā ir pieejamas vairākas metodes išēmisko notikumu riska mazināšanai, ir svarīgi izvēlēties tādu, kura sniegtu vislielāko ieguvumu – mazinātu išēmisko un hemorāģisko notikumu risku, medikaments būtu viegli un droši lietojams, pēc iespējas mazāk tiktu ierobežota pacienta ikdiena un ieradumi, tā uzlabojot viņa dzīves kvalitāti.

Pētījumos arvien vairāk tiek pievērsta uzmanība dzīves kvalitātes novērtēšanai saistībā ar dažādu medikamentu grupām. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka augstākais dzīves kvalitātes novērtējums bija TOAK lietotājiem, statistiski ticamus rezultātus iegūstot fiziskās funkcionēšanas un sociālo funkciju jomā, salīdzinot ar varfarīna lietotājiem, savukārt zemākus rādītājus uzrādīja pacienti, kuri nelieto nekāda veida orālos antikoagulantus išēmisko notikumu riska mazināšanai, bet viszemākos rādītājus uzrādīja varfarīna lietotāji. Rezultāti bija līdzīgi ar mūsdienu pētījumiem šajā jomā.

Literatūrā ir pieejami dati, kuros apgalvots, ka, salīdzinot pacientu kontrolgrupu, kura nelietoja nekāda veida antikoagulantus, ar varfarīna lietotājiem, statistiski ticama atšķirība starp grupām nepastāv (Lancaster, 1991), līdzīgi tas secināts arī šajā pētījumā. Pētījumos, kuros analizēta orālo antikoagulantu ietekme uz dzīves kvalitāti, tika konstatēts, ka orālie antikoagulanti dzīves kvalitātes novērtējumu ietekmē pozitīvi (Almeida, 2011).

Pastāv pētījumi, kuros analizēta anketas aizpildīšanas vietas ietekme uz sniegtajām atbildēm. Tajos secināts, ka primārās aprūpes speciālista apskates laikā aizpildīto anketu rezultāti vērtēti

augstāk nekā speciālistu apskates laikā (*Baonza, 2005*), bet ir atrodamī arī kontrastējoši pētījumi, kuros vēstīts, ka klīnikās iegūtie dati uzrādījuši labākus rezultātus nekā ģimenes ārstu apskates laikā (*Wilson, 2003*).

Tendences pētījumos ir līdzīgas – TOAK lietošana uzlabo dzīves kvalitāti, savukārt, salīdzinot varfarīna lietošanas grupu ar kontrolgrupu, pētījumi neuzrāda statistiski ticamu atšķirību, bet asiņošana anamnēzē statistiski ticami pazemina dzīves kvalitātes novērtējumu (*Lancaster, 1991*). Apmierinātību ar dzīvi ietekmē daudzi faktori, piemēram, vieta, kur pētījums tiek veikts (*Baonza, 2005; Wilson 2003*), sliktākus rezultātus uzrāda pacienti, kuri terapiju ir uzsākuši mazāk nekā pirms gada, sievietes, pacienti ar komorbiditātēm, zāļu mijiedarbību, kas paaugstinājusi antikoagulanta līmeni asinīs, un pacienti ar zemāku izglītības līmeni (*Almeida, 2001*). Šīs zināšanas par antikoagulantu ietekmi uz dzīves kvalitātes novērtējumu, kas saistīts ar veselību, varētu pozitīvi ietekmēt piemērotāko medikamentu izvēli pacientam.

Līdzīgi kā apskatītajā literatūrā, arī šajā pētījumā tika analizēta potenciālo jaucējfaktoru ietekme uz atbildēm un tika secināts, ka fizikālās funkcionēšanas novērtēšanas sfērā pacienta vecumam bija maza negatīva korelācija ar sniegtajām atbildēm. Līdz šim ir veikti gan pretrunīgi pētījumi, kuros līdzīgi kā šajā pētījumā vecākiem pacientiem ir fiksēts zemāks dzīves kvalitātes novērtējums fizikālās funkcionēšanas sfērā (*Reynolds, 2008*), gan pastāv pētījumi, kuros ir konstatēts, ka pacienti līdz sešdesmit piecu gadu vecumam ir uzrādījuši mazāk izteiktu dzīves kvalitātes samazinājumu saistībā ar ātriju fibrilāciju (*Reynolds, 2006*).

Viennozīmīgi pētījumi par smēķēšanas ietekmi uz dzīves kvalitātes novērtēšanu pacientiem ar ātriju fibrilāciju literatūrā netika atrasti, bet ir pētījumi, kuros pierādīta maza pozitīva korelācija ar neregulāru smēķēšanu vai smēķēšanu līdz piecām cigaretēm dienā un ievērojami lielāku negatīvu korelāciju, pacientam smēķējot vairāk (*Coste, 2014*). Mūsu pētījumā netika konstatēta korelācija ar smēķēšanas statusu un dzīves kvalitātes novērtējumu.

Iespējams, pētījuma rezultātus iespaidoja pētīšanai izvēlētas grupas lielums, iemesli, kādēļ pacients nonāca stacionārā, kas varēja būt gan ātriju fibrilācijas paroksisma dēļ, gan medikamentu pārdozēšanas, sirds mazspējas dekompensācijas vai citu iemeslu dēļ. Papildu jaucējfaktors varētu būt arī pacientu vidējais ienākumu līmenis mēnesī, kas var ietekmēt kopējo dzīves kvalitātes novērtējumu.

## Secinājumi

1. Tiešie orālie antikoagulanti visās dzīves kvalitātes novērtējuma jomās uzrāda labākus vidējos rādītājus. Salīdzinot tiešo orālo antikoagulantu lietotāju un varfarīna lietotāju atbildes, statistiski ticami atšķiras fiziskās funkcionālās spējas un sociālās funkcijas.
2. Pastāv maza negatīva korelācija starp vecumu un fizisko funkcionālo spēju novērtējumu.
3. Smēķēšanai nav statistiski ticamas ietekmes uz pētāmo pacientu sniegtajām atbildēm.



## Does Oral Anticoagulant Type have Influence on the Quality of Life for High-Risk Atrial Fibrillation Patients in Latvia?

### Abstract

Adequate atrial fibrillation (Afib) therapy with oral anticoagulants lowers the ischemic event risk (*Moht, 1997*). While using warfarin, patients have to make corrections on daily diet, regular INR checking and dose adjustments. All of these aspects can influence the quality of life.

The aim of the study was to analyse whether the oral anticoagulants (OAK) type has an influence on health related quality of life for high risk Afib patients.

Research was performed in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital from October 2016 to May 2017. Patients with high-risk atrial fibrillation were included during their stay in hospital. Patients were asked demographic questions, anamnesis of life, daily and frequently used medication, modified SF-36 short form survey. The obtained results were processed in Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics using Kruskal-Wallis test.

Material: 218 patient (43 % men, 56.4 % women, mean age 70.4 (SD 9.8) years). Warfarin was used in 37.6 % (35) cases, NOACs – 33 % (72); however, 29.4 % (64) of the study patients did not use any OAC.

There were examined seven areas of quality of life, where a statistically significant difference between the groups was detected in physical functioning area (Warfarin – 95.16; NOACs – 119.08; no use – 115.55;  $p = 0.026$ ) and social functioning (Warfarin – 95.16; NOACs – 119.08; no use – 115.55;  $p = 0.026$ ); a statistically significant difference was observed between Warfarin and NOAC users. Age had a weak low negative correlation ( $r = -0.231$ ) with physical functioning; smoking habit did not have any statistically significant influence on quality of life.

NOAC usage statistically significantly correlates with a better quality of life in physical functioning and social functioning areas compared to Warfarin usage. Age had a weak low negative correlation with physical functioning; smoking habit did not have any statistically significant influence on quality of life.

**Keywords:** quality of life, warfarin, novel oral anticoagulants, atrial fibrillation, SF-36.

## Literatūra

- Almeida, G. Q., Noblat, L. A., Passos, L. C. and do Nascimento, H. F. 2011. Quality of life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulants: an observational study. *Health Qual Life Outcomes*. 9, 91.
- Arboix, A. and Alio, J. 2010. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Current Cardiology Reviews*. 6(3), 150–161.
- Baonza, Y. M., Majada, A. C., Garcia-Borras, F. and Gonzalez, S. R. 2005. Quality of life of patients treated with oral anticoagulants. *Atencion Primaria*. 36(4), 224–225.
- Coste, J., Quinquis, L., Almeida, S. and Audureau, E. 2014. Smoking and health-related quality of life in the general population. Independent relationship and large differences according to patterns and quantity of smoking and to gender. *Plos One*. 9(3).
- Eriksson, B., Quinlan, D. and Weitz, J. 2009. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 48(1), 1–22.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha, D. et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 37(38), 2893–2962.
- Kong, B., Liu, Y., Huang, H. et al. 2015. Left atrial appendage closure for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation: advances and perspectives. *Journal of Thoracic Disease*. 7(2), 199–203.
- Lancaster, T. R., Signer, D. E., Sheehan, M. A. et al. 1991. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. Evidence from a randomized trial. *Internal Medicine Journal*. 151(10), 1944–1949.
- Ling, L., Kistler, P. M., Kalman, J. M. et al. 2016. Comorbidity of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 13(3) 131–147.
- Moht, J. P., Albers, G. W., Amarenco, P. et al. 1997. Etiology of stroke. *Stroke*. 28(7), 1501–1506.
- Reynolds, M. R., Ellis, E. and Zimetbaum, P. 2008. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 19(7), 762–768.
- Reynolds, M. R., Lavelle, T., Essebag, V. et al. 2006. Influence of age, gender, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *American Heart Journal*. 152(6), 1097–1103.
- Schneck, M. J. and Xu, L. 2015. Cardioembolic Stroke. *Medscape*. Iegūts no: <http://emedicine.medscape.com/article/1160370-overview> (sk. 05.06.2017.).
- Vilchez, J. A., Gallego, P. and Lip, G. Y. H. 2014. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 5(1), 8–20.
- Ware, J. E. et al. 1993. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center.

16. Watson, T., Shantsila, E. and Lip, G. Y. H. 2009. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revised. *Lancet*. 373: 155–166.
17. Wilson, S. J., Wells, P. S., Kovacs, M. D. et al. 2003. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and family physicians: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*. 169(4), 293–298.
18. Yao, X., Abraham, N. S., Sangaralingham, L. R. et al. 2016. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 5(6).