

TROMBOPROFILAKSA U BOLESNIKA S NEVALVULARNOM ATRIJSKOM FIBRILACIJOM HOSPITALIZIRANIH U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT ZBOG ISHEMIJSKOG MOŽDANOG INFARKTA U ODNOSU NA TROMBOEMBOLIJSKI RIZIK I RIZIK KRVARENJA

IVANA CVITKOVIĆ, IVONA BOŽIĆ¹, VEDRAN CAREVIĆ², KREŠIMIR ČALJKUŠIĆ³, ANTON MAROVIĆ³, IVO LUŠIĆ³ i DAMIR FABIJANIĆ²

Privatna kardiološka ordinacija "dr Rakić", Split, Klinički bolnički centar Split, ¹Klinika za unutarnje bolesti, ²Zavod za bolesti srca i krvnih žila i ³Klinika za neurologiju, Split, Hrvatska

Cilj rada bio je procijeniti usklađenost propisivanja trombopofilakse u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (nAF) prigodom prijama na liječenje zbog ishemijskog moždanog infarkta sa smjernicama Europskog kardiološkog društva za trombopofilaksu u bolesnika s nAF. U presječno retrospektivno istraživanje je uključeno 327 bolesnika [143 (44 %) muškaraca] s nAF, liječenih zbog ishemijskog moždanog infarkta. Tromboembolijski (TE) rizik procijenjen je sustavom CHA₂DS₂-VASc, a rizik krvarenja sustavom HAS-BLED. Prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta 98,2 % bolesnika pripadalo je skupini velikog tromboembolijskog rizika. Od tog broja trombopofilaksu je primjenjivalo samo 179 (55 %) bolesnika: 65,5 % bolesnika primjenjivalo je acetilsalicilnu kiselinu, 30,5 % varfarin, a 4 % klopidogrel. Raniji tromboembolijski incident nezavisno je korelirao s primjenom (OR 2,5; 95% CI 1,4-4,5; p=0,003), a neregulirana arterijska hipertenzija s neprimjenjivanjem (OR 0,47; 95% CI 0,25-0,88; p=0,019) varfarina. Od 55 bolesnika koji su ishemijski moždani infarkt doživjeli unatoč primjeni varfarina, u 83,7 % bolesnika vrijednosti protrombinskog indeksa prilikom prijama su bile niže od terapijskih.

Autori zaključuju da trombopofilaksa u bolesnika s nAF hospitaliziranih zbog ishemijskog moždanog infarkta nije bila sukladna njihovom tromboembolijskom riziku i trenutnim smjernicama Europskog kardiološkog društva.

Ključne riječi: ishemijski moždani infarkt, atrijska fibrilacija, trombopofilaksa

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.
Zavod za bolesti srca i krvnih žila
KBC Split
Spinčićeva 1
21 000 Split, Hrvatska
E-pošta: damir.fabijanic@st.t-com.hr

UVOD

Nevalvularna atrijska fibrilacija (nAF) se kao trajni srčani ritam nalazi u oko 1-2 % opće populacije (1,2). Povezana je sa značajno većom učestalošću tromboembolijskih incidenata, češćim hospitalizacijama, smanjenom kvalitetom života i većom smrtnošću (1,2). Ishemijski moždani infarkti su u bolesnika s nAF 5-7 puta češći nego u bolesnika u sinusnom ritmu (3). U odnosu na ishemijske moždane infarkte u bolesnika bez nFA, obilježeni su značajno težim kliničkim tijekom, većom tjelesnom onesposobljenošću i češćim smrtnim ishodom (3).

Trajna primjena antikoagulansa smanjuje godišnji relativni rizik tromboembolijskih događaja u bolesnika s nAF za 60-85 % (4,5). Istodobno, primjena antikoagulansa u dijelu bolesnika rezultira neželjenim učincima, napose potencijalno smrtonosnim moždanim krvarenjem. Stoga su, u cilju što točnijeg prepoznavanja povišenog tromboembolijskog rizika s jedne i rizika krvarenja s druge strane, na znanstveno utemeljenim dokazima, preporučena dva sustava vrjednovanja navedenih rizika: sustav procjene tromboembolijskog rizika CHA₂DS₂-VASc (od engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74, Sex category*) i sustav procje-

ne rizika krvarenja HAS-BLED (od engl. *Hypertension, Abnormal liver and renal function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Drugs or alcohol*) (6-8). Oba su sustava dio smjernica za postupanje s bolesnicima s AF izdanih od Europskog kardiološkog društva u listopadu 2010. godine (6). Uvažavajući dvije osnovne suprotnosti - težinu tromboembolijskog rizika i opasnost od krvarenja uzrokovanog lijekovima - u tim su smjernicama izneseni jasni kriteriji za primjenu tromboprofilakse u bolesnika s nAF.

Cilj istraživanja bio je procijeniti usklađenost primjene tromboprofilakse u bolesnika s nAF prije doživljenog ishemijskog tromboembolijskog moždanog infarkta sa smjernicama Europskog kardiološkog društva za tromboprofilaksu u bolesnika s nAF.

ISPITANICI I POSTUPCI

Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici s nAF hospitalizirani zbog ishemijskog moždanog infarkta u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split, u razdoblju od 1. studenoga 2010. (datum objavljivanja novih smjernica Europskog kardiološkog društva za prevenciju i postupanje s bolesnicima s AF) do 31. prosinca 2011. godine (6). Istraživanje je provedeno sukladno načelima Helsinške deklaracije, a odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Za ovu vrstu istraživanja etičko povjerenstvo nije zahtijevalo informirani pristanak bolesnika.

Postupci

Za sve bolesnike uključene u istraživanje analizirani su antropometrijski, klinički i laboratorijski parametri, opis kojih je dan u tekstu koji slijedi.

Kliničko-antropometrijski parametri

Analizirani su podatci o spolu, dobi (god), ranijim bolestima i/ili čimbenicima srčano-žilnog rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, preboljeli infarkt miokarda, periferna arterijska bolest), preboljelom moždanom infarktu ili prolaznom ishemijskom napadaju, liječenju zbog krvarenja u središnji, probavni ili spolno-mokraćni sustav te liječenju zbog otrovanja varfarinom. Također su analizirani podatci o primjeni antikoagulanasa (varfarin) i/ili antiagregansa (acetilsalicilna kiselina, klopido-grel) do prijma bolesnika te primjeni lijekova i hrane s djelovanjem na farmakokinetiku antagonista vitamina K, napose primjena nesteroidnih antireuma-

tika (NSAR) i konzumiranje alkohola. Količina NSAR koja je mogla utjecati na farmakokinetiku varfarina te tako remetiti stabilnost protrombinskog indeksa određena je kao tjedni unos ≥ 2 njihove dnevno definirane doze. Farmakokinetički značajnim unosom alkohola smatrao se dnevni unos alkohola ≥ 14 g (odgovara dnevnom unosu većem od 148 mL vina, 355 mL piva ili 44 mL standardnog alkoholnog pića).

Laboratorijski parametri

U svih bolesnika analizirane su serumske vrijednosti glikemije (mmol/L), kreatinina ($\mu\text{mol/l}$) i protrombinskog indeksa iskazanog INR-om te aktivnost alanin aminotransferaze (ALT; j/L) i aspartat aminotransferaze (AST; j/L).

Čimbenici tromboembolijskog rizika

Čimbenici tromboembolijskog rizika određeni su prema sljedećim kriterijima: 1) arterijska hipertenzija - arterijski tlak $> 140/90$ mm Hg zabilježen u najmanje dva uzastopna mjerenja tijekom hospitalizacije ili predhospitalna primjena antihipertenziva; 2) šećerna bolest - glikemija natašte $> 6,9$ mmol/L ili glikemija $> 11,0$ mmol/L zabilježena u bilo koje vrijeme, odnosno primjena inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika prigodom uključivanja u istraživanje; 3) kongestivno popuštanje srca - podatak o ranijem liječenju zbog srčanog zatajavanja ili postojanje kliničkih (galop 3. tona, inspiratorni hropčići nad plućima, zastoje vratne vene, edemi donjih udova, izljevi u prsištu i/ili slobodna tekućina u trbušnoj šupljini), radioloških (zastojni hilusi, pleuralni izljevi) ili ehokardiografskih (istisna frakcija lijeve klijetke ≤ 40 %) pokazatelja srčanog popuštanja zabilježenih tijekom hospitalizacije.

Čimbenici rizika krvarenja

Čimbenici rizika krvarenja određeni su prema sljedećim kriterijima: 1) oštećenje jetrene funkcije - ranije poznata kronična bolest jetre (steatohepatitis, ciroza jetre, kronični B ili C hepatitis) ili porast aktivnosti jetrenih transaminaza (AST i/ili ALT) 3 puta veći od gornje granice referentnog raspona; 2) oštećenje bubrežne funkcije - kronično popuštanje bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu, stanje nakon transplantacije bubrega ili serumski kreatinin > 200 $\mu\text{mol/L}$; 3) nestalan protrombinski indeks - INR > 4 zabilježen prilikom prijma na liječenje ili podatak o ranijem bolničkom liječenju zbog izrazito povišenog INR; 4) neregulirana arterijska hipertenzija - arterijski tlak $\geq 160/100$ mm Hg prigodom hospitalizacije, neovisno o primjeni antihipertenzivnog liječenja.

Statistička obrada podataka

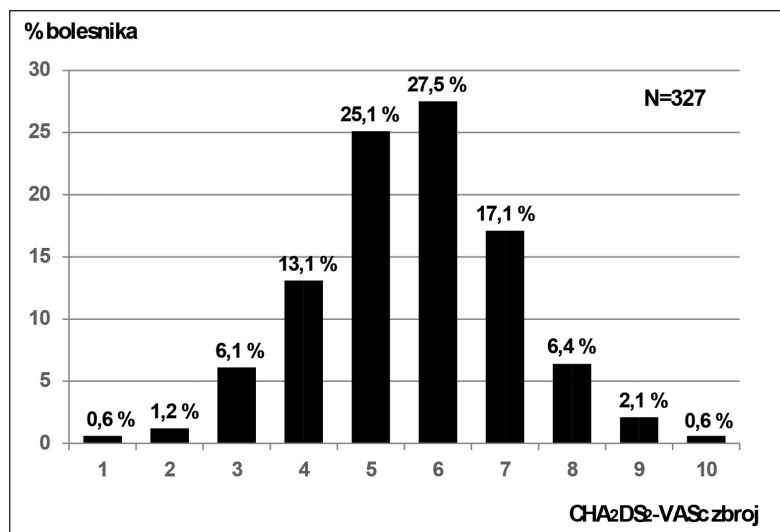
Kategoričke varijable prikazane su kao proporcije, a kontinuirane kao aritmetička sredina i standardna devijacija ($X \pm SD$). U testiranju razlika između kontinuiranih varijabla korišten je neparametrijski Studentov test, a kategoričkih varijabla χ^2 -test ili Fisherov test. Multivarijantnom analizom (logistička regresija) procijenjena je nezavisna povezanost niza kliničkih varijabla, primjerice dobi, spola, ranijeg moždanog infarkta, arterijske hipertenzije, ranijeg krvarenja u središnji živčani ili probavni sustav (nezavisne varijable) s primjenom antikoagulansa ili antiagregacijskih sredstava (zavisne varijable). Rezultati su izraženi kao vrijednost p , uz izračunavanje omjera rizika (OR; engl. *odds ratio*) i 95%-tnog raspona pouzdanosti (CI; engl. *confidence interval*). Razina statističke značajnosti određena je kao $p < 0,05$. U obradi podataka je primijenjen statistički program *SPSS Statistics* (verzija 14.0, *SPSS Inc, Chicago, SAD*).

REZULTATI

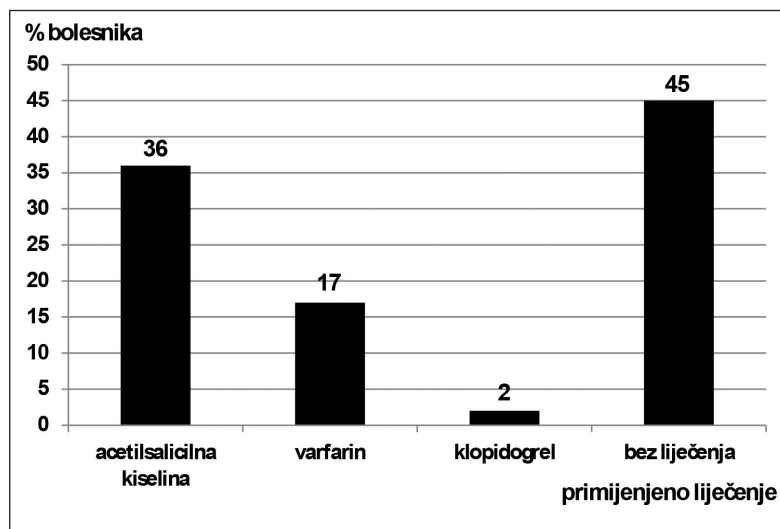
Zbog ishemijskog moždanog infarkta liječeno je 1.367 bolesnika. U istraživanje je uključeno 327 (23,9 %) bolesnika s trajnom nAF, 184 (56 %) žena prosječne dobi 81 (min-maks: 56-99) godina i 143 (44 %) muškaraca prosječne dobi 77 (min-maks 51-99) godina.

Prema sustavu procjene tromboembolijskog rizika CHA_2DS_2 -VASc, u trenutku prijma, 321 bolesnik (98,2 %) pripadao je skupini velikog, 4 (1,2 %) skupini umjerenog, a 2 (0,6 %) bolesnika skupini malog tromboembolijskog rizika (sl. 1).

Prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta tromboprofilaksu je primjenjivalo tek nešto više od polovine ispitanika [179 (55%)], 117 (36 %) ih je primalo acetilsalicilnu kiselinu, 55 (17 %) varfarin i 7 (2 %) klopidogetrel (sl. 2).



Sl. 1. Bolesnici s ishemijskim moždanim infarktom i trajnom nAF svrstani prema vrijednostima zbroja CHA_2DS_2 -VASc.



Sl. 2. Tromboprofilaksa u bolesnika s nAF i ishemijskim moždanim infarktom u trenutku prijma.

Od 179 bolesnika koji su dobivali tromboprofilaksu, 177 (98,8 %) ih je pripadalo skupini velikog tromboembolijskog rizika, dok su preostala 2 bolesnika pripadala skupinama umjerenog i malog tromboembolijskog rizika. Među bolesnicima s velikim tromboembolijskim rizikom, 116 (65,5 %) ih je koristilo acetilsalicilnu kiselinu, 54 (30,5 %) varfarin, a 7 (4 %) klopidogrel ($p < 0,001$). Od preostalih 2 bolesnika, bolesnik s malim tromboembolijskim rizikom primao je acetilsalicilnu kiselinu, a bolesnik s umjerenim rizikom varfarin.

Od 148 bolesnika koji prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta nisu primjenjivali tromboprofilaksu, 144 (97,3 %) pripadala su skupini velikog tromboembolijskog rizika, 3 (2,02 %) bolesnika skupini umjerenog, a 1 (0,68 %) bolesnika skupini malog tromboembolijskog rizika.

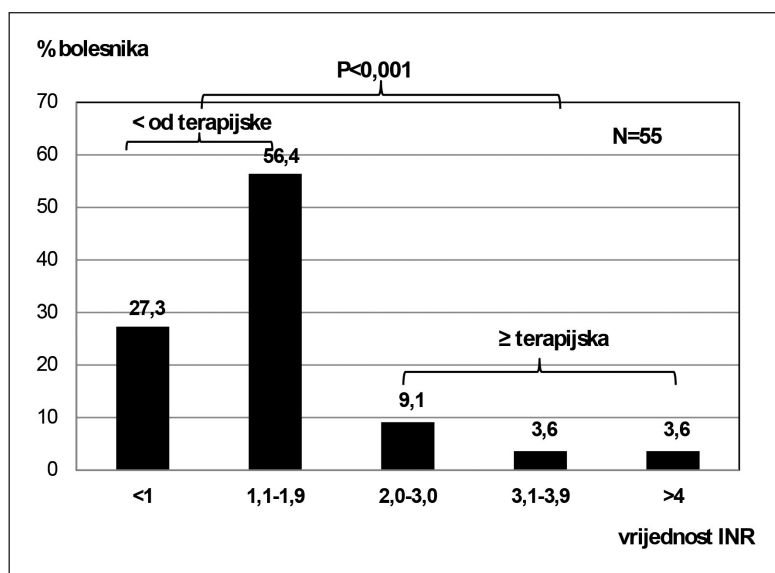
Pedeset i pet bolesnika (17 % od ukupnog, odnosno 31 % od broja bolesnika koji su koristili tromboprofilaksu), 1 iz skupine umjerenog i 54 iz skupine velikog tromboembolijskog rizika, je ishemijski moždani infarkt doživjelo unatoč primjeni varfarina. Vrijednosti INR ispod terapijskih imalo je 46 (83,7 %) bolesnika, 9 (16,3 %) u terapijskim ili vrijednostima nešto višim od terapijskih ($p < 0,001$). Naime, u 15 (27,3 %) bolesnika zabilježene su vrijednosti INR ≤ 1 , u 31 (56,4 %) bolesnika vrijednosti su bile u rasponu od 1,1 do 1,9, u 5 (9,1 %) u rasponu od 2 do 3, u 2 (3,6 %) bolesnika od 3,1 do 3,9, a u 2 (3,6 %) bolesnika vrijednosti INR-a su bile ≥ 4 (sl. 3). Dakle, 9 (16,3 %) bolesnika koji su primjenjivali varfarin ishemijski moždani infarkt povezan s nAF doživjelo je uz INR ≥ 2 . Prosječni INR u skupini bolesnika s INR 1,1-1,9 bio je 1,39. Pritom je 11 (35,5 %) bolesnika imalo INR 1,5-1,9.

Prema sustavu vrednovanja HAS-BLED, 187 (57 %) bolesnika je imao mali, a 140 (43 %) bolesnika veliki rizik krvarenja. Tromboprofilaksu je primjenjivalo 70 (37,4 %) bolesnika s malim i 109 (77,9 %) s velikim rizikom krvarenja. Pritom je varfarin koristilo 39 (55,7 %) bolesnika s malim i 16 (14,7 %) bolesnika s velikim rizikom krvarenja, acetilsalicilnu kiselinu 29 (41,4 %) bolesnika s malim i 88 (80,1 %) s velikim rizikom krvarenja, a klopidogrel 2 (2,9 %) bolesnika s malim i 5 (5,2 %) s velikim rizikom krvarenja ($p < 0,001$; sl. 4).

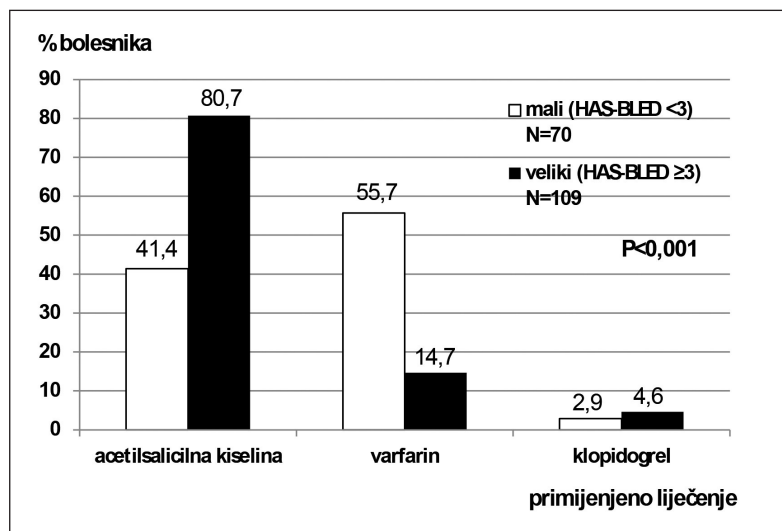
Usporedbom bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom koji su prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta primjenjivali antikoagulanse s bolesnicima iste skupine tromboembolijskog rizika koji ih nisu koristili, u potonjih je zabilježen značajno veći udio bolesnika s velikim rizikom krvarenja prema sustavu HAS-BLED (47 % prema 26 %; $p = 0,024$) te značajno veći broj bolesnika s nereguliranom arterijskom hipertenzijom (46 % prema 29 %; $p = 0,002$). Istodobno, u skupini bolesnika koji su prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta primjenjivali varfarin, zabilježen je značajno veći broj bolesnika s prethodnim tromboembolijskim komplikacijama (47 % prema 26 %; $p = 0,002$; tablica 1).

Prosječan zbroj CHA₂DS₂-VASc između skupina bolesnika koji su ili, pak, nisu primjenjivali varfarin, nije se statistički razlikovao ($4,98 \pm 1,56$ prema $4,54 \pm 1,48$; $p = 0,065$). Istodobno, prosječan zbroj HAS-BLED bio je statistički značajno veći u skupini bolesnika koji nisu primjenjivali varfarin ($2,16 \pm 0,81$ prema $2,42 \pm 0,86$; $p = 0,024$).

Logističkom regresijom u koju su kao nezavisne varijable uključeni dob, spol, arterijska hipertenzija, šećer-



Sl. 3. Vrijednosti protrombinskog indeksa iskazanog INR-om u bolesnika koji su ishemijski moždani infarkt doživjeli tijekom primjene varfarina.



Sl. 4. Primjena tromboprolifakse u odnosu na rizik krvarenja procijenjen sustavom HAS-BLED.

Tablica 1.

Raspodjela čimbenika tromboembolijskog rizika i rizika krvarenja u bolesnika hospitaliziranih zbog ishemijskog moždanog infarkta u odnosu na primjenu varfarina.

Čimbenici rizika	Broj (%) bolesnika		P
	Varfarin da 55 (100)	Varfarin ne 272 (100)	
Dob ≥75 godina	37 (67)	189 (69)	0,746
Dob 65-74 godina	15 (27)	63 (23)	0,514
Ženski spol	32 (58)	152 (56)	0,754
Kongestivno zatajivanje srca	15 (27)	91 (33)	0,462
Arterijska hipertenzija	41 (74)	209 (77)	0,715
Šećerna bolest	20 (36)	77 (28)	0,233
Raniji tromboembolijski događaji	26 (47)	72 (26)	0,002
Periferna arteriopatija	21 (38)	80 (29)	0,261
Koronarna bolest	6 (11)	34 (12)	0,918
Neregulirana hipertenzija	16 (29)	126 (46)	0,018
Oštećena funkcija jetre	0	13 (5)	-
Oštećena funkcija bubrega	3 (5,5)	9 (3,3)	-
Krvarenje iz probavnog ili spolno-mokraćnog sustava	3 (1,1)	1 (1,8)	-
Nestalan INR	7 (13)	0	-
Povećani dnevni unos alkohola	29 (10,7)	2 (3,6)	0,171
Primjena NSAR	2 (3,6)	18 (6,6)	0,594
CHA ₂ DS ₂ -VASc zbroj > 2	54 (98)	267 (98)	1
HAS-BLED zbroj > 3	16 (29)	124 (46)	0,024

INR – od engl. International Normalized Ratio; NSAR – nesteroidni antireumatici

na bolest, kongestivno popuštanje srca, podatak o ranijem krvarenju, neregulirana arterijska hipertenzija, zbroj CHA₂DS₂-VASc, zbroj HAS-BLED, samo je prethodno preboljeli tromboembolijski događaj nezavisno korelirao s primjenom varfarina (OR 2,5; 95% CI 1,4-4,5; p=0,003), dok je neregulirana arterijska hipertenzija (OR 0,47; 95% CI 0,25-0,89; p=0,019) pozitivno korelirala s njegovim neprimjenjivanjem.

RASPRAVA

Osnovno opažanje prikazanog istraživanja je da bolesnici s nAF koji su hospitalizirani zbog ishemijskog moždanog infarkta, antiagregacijsku i antikoagulantnu zaštitu prije doživljenog incidenta nisu primjenjivali sukladno smjernicama stručnih društava. Unatoč velikom tromboembolijskom riziku, prije doživljenog

ishemijskog moždanog infarkta antikoagulanse je primjenjivalo tek 17 % bolesnika s nAF. Istodobno, unatoč velikom tromboembolijskom riziku i nepostojanju objektivnih razloga protiv primjene antikoagulansa, najčešći oblik tromboprofilakse bila je primjena manje učinkovite acetilsalicilne kiseline.

Primjena tromboprofilakse u odnosu na tromboembolijski rizik

Metaanaliza istraživanja u kojima je učinkovitost varfarina uspoređivana s placebom, pokazala je 62 %-tno smanjenje relativnog rizika za pojavu tromboembolijskih komplikacija i 26 %-tno smanjenje ukupne smrtnosti u bolesnika s nAF šticećenih varfarinom (4). Štoviše, u bolesnika šticećenih varfarinom koji su trajno ostvarivali terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa tromboembolijski rizik smanjen je za čak 85 % (5). Istodobno je metaanaliza istraživanja koja su uspoređivala tromboprofilaktičku učinkovitost acetilsalicilne kiseline u odnosu na placebo, u aktivno šticećenih bolesnika zabilježila 22 %-tno smanjenje relativnog rizika za pojavu tromboembolijskih komplikacija (9). Neposrednom usporedbom varfarina i acetilsalicilne kiseline pokazana je značajno veća učinkovitost varfarina; tromboembolijski rizik u bolesnika s nAF šticećenih varfarinom bio je za 39 % manji u odnosu na tromboembolijski rizik bolesnika šticećenih acetilsalicilnom kiselinom (10).

Nedovoljna primjena antikoagulansa u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF godinama je prisutan javnozdravstveni problem i u razvijenim zemljama svijeta. Unatoč jasnim znanstvenim dokazima i preporukama stručnih društava u većini sličnih istraživanja primjena varfarina je zabilježena u 7-55 % bolesnika s apsolutnom indikacijom i nepostojanjem jasne kontraindikacije za primjenu antikoagulansa (11-13). Poput naših bolesnika, i u razvijenim zemljama svijeta oko 85 % bolesnika s nAF koji dožive ishemijski moždani infarkt prethodno nije primjenjivalo antikoagulanse (11-13). Štoviše, u tim je istraživanjima većina bolesnika u tromboprofilaktičke svrhe primjenjivala acetilsalicilnu kiselinu u dnevnoj dozi 75-100 mg (11-13).

Nepridržavanje preporuka stručnih društava u spomenutim je istraživanjima tumačeno iskustvenim stavom liječnika da unatoč višegodišnjem trajanju nAF i neprimjenjivanju varfarina značajan dio bolesnika nikad ne doživi tromboembolijsku komplikaciju, napose ishemijski moždani infarkt (3,14,15). Stoga se u strahu od neželjenih učinaka antikoagulansa, prehrambenih ograničenja i potrebe učestalog određivanja protrombinskog indeksa, značajan dio liječnika i bolesnika s nAF u primarnoj prevenciji ishemijskog moždanog in-

farkta ne odlučuje na primjenu varfarina i u slučajevima kad tromboembolijski rizik značajno nadmašuje možebitne posljedice njegove primjene (14,15).

Rezultati prikazanog, i niza ranijih istraživanja sukladni su opažanjima istraživanja provedenog na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split tijekom 2011. godine (16). U tom je istraživanju tek 46 % bolesnika s nAF svrstanih u skupinu velikog tromboembolijskog rizika pri otpustu s liječenja dobilo preporuku za primjenu antikoagulansa. Preostalom je bolesnicima savjetovana primjena manje učinkovitih antiagregacijskih sredstava. Dakako, ni u tom istraživanju u bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom koji nisu dobili preporuku za primjenu varfarina nisu zabilježeni jasni razlozi protiv njegove primjene (16).

Promatrani profilom čimbenika rizika bolesnici s nAF čine izrazito raznovrsnu skupinu s velikim rasponom rizika za tromboembolijske komplikacije. Stoga su u cilju što točnije procjene pojedinačnog tromboembolijskog rizika i lakše odluke o izboru najprimjerenije tromboprofilakse, čimbenici prepoznati u nizu kliničkih istraživanja ugrađeni u sustav procjene poznat pod nazivom CHA₂DS₂-VASc (6,7). Taj sustav omogućuje liječnicima jednostavnu, brzu i relativno točnu prosudbu pojedinačnoga tromboembolijskog rizika, time i bolje prepoznavanje bolesnika koji zahtijevaju antikoagulantnu zaštitu. Tromboembolijski rizik iskazuje se zbrojem od 1 do 9, pri čemu se vjerojatnost tromboembolijskog događaja progresivno povećava sa 1,3 % godišnje u bolesnika s CHA₂DS₂-VASc zbrojem 1, do 15,2 % godišnje u bolesnika sa zbrojem 9 (6,7). Svi bolesnici sa zbrojem ≥ 2 čine skupinu velikog tromboembolijskog rizika u kojoj je primjena antikoagulantnih sredstava obvezna (6,7).

Značenje dviju sastavnica sustava procjene CHA₂DS₂-VASc dodatno je naglašeno. Naime, najznačajnijim pretkazateljima tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF označeni su dob ≥ 75 godina i prethodni tromboembolijski događaj. Te su značajke bolesnika u sustavu procjene tromboembolijskog rizika označene s po 2 boda. Stoga, postojanje već jednog od navedenih dvaju čimbenika rizika, unatoč nepostojanju drugih sastavnica sustava procjene CHA₂DS₂-VASc, svrstava bolesnike u skupinu velikog rizika i nalaže prednost primjene antikoagulansa (6,7).

Dobrobit primjene antikoagulansa u bolesnika starije dobi pokazali su rezultati niza kliničkih istraživanja. Metaanaliza 11 kliničkih istraživanja, uključujući i istraživanje BAFTA (od engl. *The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study*), pokazala je izrazitu premoć antikoagulansa u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu i placebo u smanjenju ishemijskih moždanih infarkta u ukupnoj skupini i podskupini bo-

lesnika ≥ 80 godina (4). Zanimljivo je opažanje te meta-analize da se učinkovitost varfarina nije značajno mijenjala s povećanjem dobi bolesnika dok se, istodobno, učinkovitost acetilsalicilne kiseline povećanjem dobi značajno smanjivala. Štoviše, učinak acetilsalicilne kiseline u bolesnika ≥ 80 godina bio je jednak učinku placeba (4). Razvidno je da tromboprotivna primjena acetilsalicilne kiseline u bolesnika visoke životne dobi nije znanstveno utemeljena. Stoga rezultati našeg istraživanja prema kojima visoka životna dob, unatoč nepostojanju drugih kontraindikacija, nije doprinosila odluci o primjeni antikoagulansa u bolesnika s nAF, upućuju na vjerojatnost da se liječnici ne pridržavaju ili ne poznaju smjernice stručnih društava.

Istraživanje Yu i sur. pokazalo je da je preboljeli ishemijski moždani infarkt najjači čimbenik u prilog odluke o propisivanju antikoagulantnih sredstava (17). Razvidno je da i liječnici i bolesnici prilikom donošenja odluke o primjeni tromboprotivke najviše uvažavaju upravo taj podatak te da se za primjenu varfarina odlučuju u strahu od možebitnog ponavljanja tromboembolijskog događaja s težim kliničkim posljedicama. U tom slijedu, i u našem je istraživanju preboljeli tromboembolijski događaj pozitivno korelirao s predhospitarnim propisivanjem antikoagulansa.

Najznačajnija mjera za sprječavanje tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF je trajna primjena antikoagulantnih sredstava uz održavanje terapijskih raspona protrombinskog indeksa. Najučinkovitije vrijednosti protrombinskog indeksa u cilju sprječavanja moždanih infarkta i istodobnog izbjegavanja lijekovima uzrokovanih moždanih krvarenja izražene su INR-om u rasponu od 2 do 3 (6). Uz INR < 2 rizik ishemijskog moždanog infarkta se značajno povećava (6). U našem je istraživanju 35,5 % bolesnika koji su prije doživljenog moždanog infarkta primjenjivali varfarin imalo INR u rasponu od 1,5 do 1,9 što smatramo potvrdom opažanja da subterapijske vrijednosti INR ne pružaju primjerenu zaštitu od tromboembolijskih komplikacija (6). Dakako, primjena antikoagulansa nema potpunu – 100 %-tnu – učinkovitost. Očekivano je stoga da će određeni postotak bolesnika doživjeti tromboembolijski incident unatoč terapijskim rasponima protrombinskog indeksa. U našem smo istraživanju pojavu ishemijskog moždanog infarkta zabilježili u 16,4 % bolesnika s INR ≥ 2 . Jedan od mogućih uzroka nepotpune zaštite je nestalnost INR-a, koja u razdobljima između dvaju mjerenja može biti i izvan terapijskih raspona; takve vrijednosti protrombinskog indeksa nekad potraju dovoljno dugo za nastajanje ugruška. Također, istodobno postojanje više čimbenika rizika, razmjerno njihovom broju i jačini, povećava protrombotski potencijal pa u određenom postotku bolesnika ugrušak nastaje i u slučaju trajno prisutnih terapijskih raspona protrombinskog indeksa (18).

U svezi s tim opažanjima značajno je da moždane infarkte nastale u bolesnika s terapijskim vrijednostima INR karakterizira bolji klinički tijek i ishod u odnosu na moždane infarkte nastale tijekom uzimanja acetilsalicilne kiseline ili u bolesnika koji nisu primjenjivali tromboprotivku (5). Težina ishemijskog moždanog infarkta je pritom negativno povezana s vrijednostima INR u trenutku njegovog nastajanja. Naime, u istraživanjima u kojima je težina moždanog oštećenja procjenjivana magnetnom rezonancijom, u bolesnika koji su doživjeli ishemijski moždani infarkt uz vrijednosti INR od 2 do 3 zabilježen je manji akutni i konačni volumen moždanog oštećenja (5). Moguće tumačenje ovih opažanja, u bolesnika s terapijskim vrijednostima protrombinskog indeksa, su manja veličina embolusa, pojačana rana spontana fibrinoliza i smanjeno širenje tromba (5). Značajno je, također, da primjena varfarina praćena terapijskim ili vrijednostima INR većim od terapijskih, nije rezultirala većom učestalosti prijelaza ishemijskih u hemoragijske infarkte (5).

Naši rezultati da je prilikom nastajanja ishemijskog moždanog infarkta 83,7 % bolesnika liječenih varfarinom imalo vrijednosti INR niže od terapijskih, sukladni su rezultatima Gladstonea i sur. prema kojima 90 % bolesnika koji su doživjeli ishemijski moždani infarkt unatoč uzimanju antikoagulansa u trenutku nastajanja moždanog infarkta nije imalo primjerene vrijednosti protrombinskog indeksa (19). Štoviše, sistematskim pregledom 67 istraživanja o primjeni antikoagulansa u bolesnika s nAF je pokazano da su bolesnici koji uzimaju varfarin gotovo 50 % vremena njegove primjene izvan terapijskih raspona (20). Procjenjuje se da su vrijednosti protrombinskog indeksa niže od terapijskih u Ontariju odgovorne za oko 11 % svih tromboembolijskih incidenata u bolesnika s nAF; prosječno 1 od 10 tromboembolijskih događaja može se izbjeći boljim provođenjem antikoagulantne zaštite (21). U tom slijedu je pokazano da se kvaliteta antikoagulantne zaštite može značajno poboljšati otvaranjem specijaliziranih ambulanti za praćenje i edukaciju bolesnika te unaprjeđenjem samopraćenja primjenom uređaja za izvanbolničko (kućno) određivanje vrijednosti protrombinskog indeksa. Tim se mjerama vrijednosti protrombinskog indeksa održavaju u terapijskim rasponima tijekom dvostruko više vremena u odnosu na primjenu standardnih postupaka (22).

Primjena tromboprotivke u odnosu na rizik krvarenja

Većina istraživanja je pokazala da je najčešći uzrok neprimjenjivanja antikoagulansa u bolesnika s nAF strah od životno ugrožavajućeg krvarenja u probavni, spolno-mokraćni te, napose, u središnji živčani sustav (23). Zato je u cilju brze procjene rizika krvarenja i prepoznavanja bolesnika s možebitnom kon-

traindikacijom za primjenu antikoagulansa oblikovan jednostavan bodovni sustav poznat pod akronimom HAS-BLED (6,24). Preklapanja nekih sastavnica tog i sustava CHA₂DS₂-VASc rezultiraju najvećim zbrojevima, time i najvećom opasnosti od krvarenja, upravo u bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom što, dakako, može biti razlog neprimjenjivanja antikoagulansa i primjenjivanja manje učinkovitih antiagregacijskih sredstava.

U tom slijedu za naglasiti je da su posljedice mogućeg krvarenja uzrokovanog primjenom antikoagulansa i posljedice tromboembolijskih komplikacija uzrokovanih njegovim neprimjenjivanjem u značajnom nesrazmjeru. Godišnji rizik za smrtonosna krvarenja u bolesnika koji trajno primjenjuju varfarin procjenjuju se na 0,6 %, za velika nesmrtonosna krvarenja na 3 % te za mala, životno neugrožavajuća krvarenja na 9,6 % (6,24). Istodobno se moždani infarkt sa smrtnim ishodom ili trajno onesposobljavajućim posljedicama bilježi u 2,2 % do 15,2 % bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom (6). Također, vrijednosti zbrojeva CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED nisu jednako značajne prigodom odlučivanja o tromboprotivnoj primjeni antikoagulansa. Povećanje tromboembolijskog rizika (CHA₂DS₂-VASc zbroja) značajno umanjuje utjecaj rizika krvarenja (HAS-BLED zbroja) na tu odluku, čak i u skupini bolesnika s velikim rizikom krvarenja. Naime, vjerojatnost i težina moždanog infarkta koje obilježavaju veće vrijednosti zbroja CHA₂DS₂-VASc, značajno nadvladavaju vjerojatnost i težinu mogućeg krvarenja pa i u slučaju vrijednosti zbroja HAS-BLED >3. Primjerice u bolesnika sa zbrojem CHA₂DS₂-VASc ≥6 godišnji rizik ishemijskog moždanog infarkta je ≥10 %, dok je istodobno rizik životno ugrožavajućeg, napose, moždanog krvarenja <1 % (6). Stoga u tek neznatnog broja bolesnika rizik krvarenja i njegovih posljedica značajno nadvladava tromboembolijski rizik i jasna je kontraindikacija za primjenu antikoagulansa; u toj su skupini, primjerice, bolesnici koji su tijekom uzimanja varfarina doživjeli teško, životno ugrožavajuće, moždano krvarenje.

Osobiti utjecaj na povećanje rizika intrakranijskog krvarenja imaju intenzitet antikoagulantnog učinka (INR >3,5 je, napose u starijih od 80 godina, praćen 5 puta većim rizikom), neregulirani arterijski tlak i nestalnost protrombinskog indeksa (10,25). Velika klinička istraživanja i njihove metaanalize pokazale su da subterapijske vrijednosti protrombinskog indeksa (INR <2) nisu praćene manjom učestalosti krvarenja u odnosu na terapijske vrijednosti, niti u podskupini bolesnika ≥80 godina, zbog čega takve vrijednosti protrombinskog indeksa nisu preporučljive u sprječavanju tromboembolijskih događaja u bolesnika s nAF (10,25).

Značenju koje liječnici pridaju kvaliteti reguliranja arterijskog tlaka prilikom izbora tromboprotivne u bolesnika s nAF svjedoče i rezultati našeg istraživanja prema kojem je neregulirani arterijski tlak jedan od 2 nezavisna pretkazatelja nepropisivanja antikoagulansa prigodom prijama bolesnika s nAF i ishemijskim moždanim infarktom.

Bitan čimbenik u prevenciji tromboembolizama, ali i varfarinom uzrokovanog krvarenja, je i vrijeme u kojem je vrijednost protrombinskog indeksa održavana u terapijskim rasponima. Istraživanje ACTIVE-W (od engl. *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) pokazalo je da je za prevenciju oba – s uzimanjem varfarina povezana – događaja, bitno održavanje terapijskih vrijednosti INR tijekom najmanje 58-71 % vremena njegove primjene (26). Nestalne vrijednosti protrombinskog indeksa (skokovi INR ≥3,5) uz slabo kontrolirane vrijednosti arterijskog tlaka najčešći su uzrok intrakranijskih krvarenja u bolesnika na antikoagulantnoj zaštiti (26).

U našem istraživanju bolesnici s većim rizikom krvarenja bili su podjednako raspoređeni u skupinama koje su ili nisu primjenjivale antikoagulantnu zaštitu pa su, unatoč opažanju da je HAS-BLED zbroj u skupini bolesnika kojima antikoagulantna zaštita nije bila propisana bio statistički značajno veći od istog zbroja u skupini bolesnika koji su te lijekove primjenjivali, obje skupine bolesnika imale prosječne vrijednosti zbroja HAS-BLED <3. Statistička raščlamba, štoviše, nije pokazala povezanost ove varijable s odlukom o primjenjivanju antikoagulansa, temeljem čega zaključujemo da se prilikom odlučivanja o načinu tromboprotivne liječnici nisu vodili rizikom krvarenja procijenjenim sustavom HAS-BLED.

Na kraju ističemo i neka od potencijalnih ograničenja našeg istraživanja. Zbog retrospektivnog oblika istraživanja nije bilo moguće procijeniti utjecaj bolesnika na odluku o izboru tromboprotivne, niti možebitne oscilacije vrijednosti INR-a prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta. Ipak, smatramo da ti nedostatci nisu utjecali na ispunjenje postavljenih ciljeva, niti na ispravnost zaključaka prikazanog istraživanja. Također, u razdoblju obuhvaćenom istraživanjem u Hrvatskoj se nisu propisivali novi oralni antikoagulansi (primjerice dabigatran, rivaroksaban, apiksaban), što je osnovni razlog da ni u jednog od bolesnika uključenih u istraživanje nije zabilježena primjena tih lijekova. Učestalost primjene novih antikoagulansa i njihov utjecaj na pojavnost ishemijskog moždanog infarkta treba, stoga, procijeniti budućim istraživanjima.

ZAKLJUČAK

Najveći postotak bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom i nAF, unatoč velikom tromboembolijskom riziku i malom riziku krvarenja, prije hospitalizacije zbog ishemijskog moždanog infarkta nije primjenjivao antikoagulanse. Istodobno, većina bolesnika koji su moždani infarkt doživjeli tijekom primjene antikoagulansa, prigodom nastajanja moždanog infarkta nije imala terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa. Izgledno je, stoga, da tromboprofilaksa u bolesnika s nAF hospitaliziranih zbog ishemijskog moždanog infarkta nije bila sukladna njihovom tromboembolijskom riziku i trenutnim smjernicama Europskog kardiološkog društva. Štoviše, podatak da je preboljeli tromboembolijski događaj jedini pokazatelj rizika s pozitivnim učinkom na odluku o primjeni antikoagulansa upućuje na zaključak da su liječnici (i bolesnici) skloniji liječenju posljedica AF nego sprječavanju njihovog nastajanja.

LITERATURA

1. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A i sur. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A i sur. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359-64.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
5. Hannon N, Callaly E, Moore A i sur. Improved late survival and disability after stroke with therapeutic anticoagulation for atrial fibrillation: A population study. *Stroke* 2011; 42: 2503-8.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY i sur. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
7. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP i sur. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med* 2012; 125: 603.
8. Božić I, Cvitković I, Carević V, Čaljkušić K, Trgo G, Fabijanić D. Procjena tromboembolijskog rizika i rizika krvarenja u bolesnika s nereumatskom atrijskom fibrilacijom primjenom CHA2DS2-VASc i HASBLED bodovnih sustava. *Lijec Vjesn* 2013; 135: 86-91.
9. van Walraven C, Hart RG, Singer DE i sur. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441-8.
10. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K i sur. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
11. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation; a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 638-45.
12. Waldo AL, Becker RC, Tapson VE, Colgan KJ. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1729-36.
13. Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patient with known atrial fibrillation. *Stroke* 2001; 42: 2503-8.
14. Grooss CP, Vogel EW, Dhond AJ i sur. Factors influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation: A cross-sectional survey. *Clin Ther* 2003; 25: 1750-64.
15. Maeda K, Sakai T, Hira K i sur. Physicians' attitudes toward anticoagulant therapy in patient with chronic atrial fibrillation. *Intern Med* 2004; 43: 553-60.
16. Božić I, Čapkun V, Božić D i sur. Antikoagulantno liječenje u bolesnika s trajnom fibrilacijom atrijske – medicina utemeljena na dokazima i klinička praksa. *Lijec Vjesn* 2013; 135: 129-34.
17. Yu HC, Tsai YF, Chen MC, Yeh CH. Underuse of anti-thrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke* 2012; 7: 112-7.
18. Pisters R, Lane DA, Marin F i sur. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: Systematic review of stroke risk factors and risk stratification schema. *Circ J* 2012; 76: 2289-304.
19. Gladstone DJ, Bui E, Fang J i sur. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40: 235-40.
20. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effects of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006; 129: 1155-65.
21. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J i sur. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 749-54.
22. Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am Fam Physician* 2007; 76: 382-8.
23. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37-41.
24. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Key messages for clinical practice from the European Heart Rhythm Association position statement. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122: 235-42.
25. Cavallini A, Fanucchi S, Persico A. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci* 2008; 29: 266-8.
26. Connolly S, Pogue J, Hart R 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* 2006; 367: 1903-12.

SUMMARY

THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION ADMITTED IN UNIVERSITY HOSPITAL SPLIT, CROATIA, DUE TO THE ISCHAEMIC STROKE IN RELATION TO THROMBOEMBOLIC AND BLEEDING RISK

I. CVITKOVIĆ¹, I. BOŽIĆ², V. CAREVIĆ³, K. ČALJKUŠIĆ⁴, A. MAROVIĆ⁴, I. LUŠIĆ⁴ and D. FABIJANIĆ³

¹*Outpatient Cardiology Clinic, Split, Croatia;* ²*Department of Internal Medicine, University Hospital Split, Split, Croatia;* ³*Department of Cardiology, University Hospital Split, Split, Croatia;*

⁴*Department of Neurology, University Hospital Split, Split, Croatia*

Aim of the study was to assess the concordance of the thromboprophylactic treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation (nAF) at the time of admission due to ischemic stroke with clinical guidelines of the European Society of Cardiology.

Methods: In the cross-sectional study were included 327 patients [143 (44%) males] treated because of ischemic stroke associated with nAF. The index of the thromboembolic risk (TE) has been established by the CHA₂DS₂-VASC score, whereas the bleeding risk has been assessed by the HAS-BLED score.

Results: Before the ischemic stroke, 98.2% of patients belonged to the group of high TE risk. Among these patients only 179 (55%) were received thromboprophylaxis: 67.5% patients acetylsalicylic acid, 30.5% warfarin, and 4% clopidogrel. Previous ischemic stroke was independently correlated with warfarin administration (OR 2.5; 95% CI 1.4-4.5; p=0.003), while poorly controlled arterial hypertension was independently correlated with warfarin non-administration (OR 0.47; 95% CI 0.25-0.88; p=0.019). The 83.7% of 55 patients, who experienced ischemic stroke during anticoagulant treatment, had an INR values lower than therapeutic.

Conclusion: Thromboprophylaxis among the patients with nAF admitted because of ischemic stroke did not correlate with their TE risk and contemporary guidelines of the European Society of Cardiology.

Key words: stroke, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, thromboprophylaxis