

Pregledi Reviews

PROCJENA TROMBOEMBOLIJSKOG RIZIKA I RIZIKA OD KRVARENJA U BOLESNIKA S NEREUMATSKOM ATRIJSKOM FIBRILACIJOM PRIMJENOM BODOVNIH SUSTAVA CHA₂DS₂-VASC I HASBLED

THROMBOEMBOLIC AND BLEEDING RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH NON-RHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION USING CHA₂DS₂-VASC AND HAS-BLED SCORING SYSTEMS

IVONA BOŽIĆ, IVANA CVITKOVIĆ, VEDRAN CAREVIĆ, KREŠIMIR ČALJKUŠIĆ,
GORANA TRGO, DAMIR FABIJANIĆ*

Deskriptori: Fibrilacija atrijske – komplikacije, farmakoterapija; Antikoagulansi – terapijska primjena, štetno djelovanje; Krvarenje – etiologija, prevencija; Tromboembolija – prevencija; Moždani udar – prevencija; Procjena rizika – metode

Sažetak. Procjenjuje se da od nereumatske atrijske fibrilacije (nAF) boluje 1–2% svjetskog stanovništva. Najčešća komplikacija te aritmije jesu tromboembolijski događaji, među kojima prednjači ishemijski moždani infarkt. On je u bolesnika s nAF, u odnosu na bolesnike sa sinusnim ritmom, praćen težim kliničkim tijekom, značajno većom smrtnošću, a u preživjelih bolesnika značajno sporijim oporavkom i težim trajnim duševnim i tjelesnim oštećenjima. Primjena antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF značajno smanjuje pojavnost ishemijskih moždanih infarkta, a u onih koji ga dožive tijekom njegove primjene poboljšava ishod liječenja. Stoga smjernice stručnih društava preporučuju primjenu antikoagulantnog liječenja u većine bolesnika s nAF. Istodobno, strah od krvarenja uzrokovanog antikoagulantnim liječenjem uzrok je njegova, često neopravdanog, neprimjenjivanja u bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom. U ovom radu prikazujemo sustave CHA₂DS₂-VASC i HAS-BLED, koji su preporučeni u procjeni tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja, prilikom odabira tromboprotivnog liječenja u bolesnika s nAF.

Descriptors: Atrial fibrillation – complications, drug therapy; Anticoagulants – therapeutic use, adverse effects; Hemorrhage etiology, prevention and control; Thromboembolism – prevention and control; Stroke – prevention and control; Risk assessment – methods

Summary. It is estimated that approximately 1–2% of the world population are affected with non-rheumatic atrial fibrillation (nAF). The most frequent complications of this arrhythmia are thromboembolic events, primarily ischemic stroke. In comparison with patients in sinus rhythm, stroke affected nAF patients have more severe clinical course and significantly higher mortality rate, and the survivors have significantly lower recovery rate and more serious permanent mental and physical impairments. The administration of anticoagulants to patients with nAF significantly reduces the incidence of stroke, while those who were stroke affected during the anticoagulant therapy show better treatment outcomes. Therefore, professional associations guidelines recommend the anticoagulant treatment for the majority of patients with nAF. The fear of bleeding caused by anticoagulants results in their frequently unjustified omission from the therapy in patients with high thromboembolic risk. This paper presents CHA₂DS₂-VASC- and HAS-BLED systems recommended for thromboembolic and bleeding risk assessment when deciding on thromboprophylactic therapy in patients with nAF.

Liječ Vjesn 2013;135:86–91

Nereumatska (nevalvularna) atrijska fibrilacija (nAF) najčešći je postojani poremećaj srčanog ritma.^{1,2} Bilježi se u 1–2% opće populacije pa se pretpostavlja da od te aritmije boluje u Republici Hrvatskoj između 50.000 i 100.000 bolesnika, a u Europi više od 6 milijuna; do 2050. godine se, zbog starenja populacije, očekuje povećanje broja bolesnika s nAF od 2,5 puta.³

Najvažnija komplikacija nAF, iz koje proizlazi njezino kliničko i javnozdravstveno značenje, jesu tromboembolijski događaji, među kojima pojavnošću prednjači ishemijski moždani infarkt; nAF je neposredno povezan s oko 15% ishemijskih moždanih infarkta, dok se u bolesnika starijih od 70 godina taj udio povećava na oko 25%.^{4,5} U odnosu na bolesnike s moždanim infarktima drugih uzroka bolesnici s moždanim infarktima povezanim s nAF imaju teži klinički

tijek, sporiji i lošiji oporavak, a gotovo polovina ih završava smrću.^{5,6}

Znatan dio ishemijskih moždanih infarkta u bolesnika s nAF može se spriječiti primjenom zaštitnog antiagregacijskog i antikoagulantnog liječenja. Brojnim randomiziranim kliničkofarmakološkim istraživanjima i njihovim metaana-

* **Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Ivona Božić, dr. med.; mr. sc. Vedran Carević, dr. med.; mr. sc. Gorana Trgo, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), **Poliklinika za internu medicinu i pedijatriju »Dr. Rakić«, Split** (mr. sc. Ivana Cvitković, dr. med.), **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (Krešimir Čaljkusić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Fabijanić, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr
Primljeno 18. travnja 2012.; prihvaćeno 30. siječnja 2013.

lizama pokazano je da se antikoagulantnim liječenjem (pod kojim se, još uvijek, uglavnom razumijeva primjena varfarina) relativni rizik od ishemijskih moždanih infarkta u bolesnika s nAF smanjuje za oko 60%,⁷ a primjenom antiagregacijskog liječenja (pod kojim se u pravilu razumijeva primjena acetilsalicilne kiseline) za oko 20%.⁸ Dobrobit primjene varfarina još je izraženija nakon raščlambе ishoda bolesnika koji su trajno ostvarivali terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa iskazanog INR-om (engl. *International Normalized Ratio*) u rasponu od 2 do 3. U tih je bolesnika relativni rizik od tromboembolijskih komplikacija smanjen za čak 85%.⁷ Također, dvostruko antiagregacijsko liječenje (istodobna primjena acetilsalicilne kiseline i klopidogrela) manje je učinkovito u sprječavanju ishemijskih moždanih infarkta od primjene varfarina.⁹

U bolesnika s nAF koji ishemijski moždani infarkt dožive tijekom primjene varfarina oštećenje mozga je značajno manje, a klinički oporavak značajno bolji u odnosu na bolesnike koji taj lijek nisu primjenjivali ili su uzimali antiagregacijska sredstva.¹⁰⁻¹² Pritom je težina ishemijskoga moždanog infarkta negativno korelirala s vrijednostima protrombinskog indeksa u trenutku njegova nastajanja.¹⁰⁻¹² Istodobno, novije je Schwammenthalovo istraživanje otklonilo strah da primjenu varfarina prati veća učestalost hemoragijske konverzije moždanih ishemijskih infarkta.¹³

Unatoč iznesenim opažanjima koja su antikoagulantno liječenje ugradila u postupnike stručnih društava,² brojna istraživanja pokazuju da se to liječenje u bolesnika s nAF nedovoljno primjenjuje, a u slučaju primjenjivanja ne propisuje u skladu s tromboembolijskim rizikom bolesnika.^{4,14} Moguće je zaključiti da je, bez opravdanih razloga, značajan postotak bolesnika s nAF i velikim tromboembolijskim rizikom izložen opasnostima od tromboembolijskih komplikacija. U istom slijedu važan je i podatak da velik dio bolesnika s nAF unatoč primjeni varfarina ne postiže terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa, stoga ni punu zaštitu od možebitnih tromboembolijskih događaja.^{6,12,15} Razvidno je da bi propisivanje antikoagulantnog liječenja u skladu s kliničkim smjernicama o postupanju s bolesnicima s nAF i održavanje terapijskih vrijednosti protrombinskog indeksa značajno smanjili učestalost ishemijskih moždanih infarkta.

Cilj ovog pregleda je podsjetiti liječnike, napose liječnike obiteljske medicine, na jednostavne sustave procjene tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja, ponajprije radi boljeg provođenja tromboprolifakse u bolesnika s nAF. U pregledu je, također, iznesen sažetak postupnika za tromboprolifaktičko liječenje bolesnika s nAF, prilagođen sve učestalijoj primjeni novih oralnih antikoagulanasa. Dakako, većina spoznaja o prednosti antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF donesena je temeljem rezultata kliničkih istraživanja u kojima je primjenjivan varfarin. Tromboprolifaktička vrijednost, prednosti i nedostaci novih antikoagulantnih lijekova u odnosu na primjenu varfarina tek će biti procijenjeni temeljem rezultata provedenih i budućih kliničko-farmakoloških istraživanja.

Procjena tromboembolijskog rizika i odabir tromboprolifaktičkog liječenja

Tromboembolijske komplikacije, osobito ishemijski moždani infarkt na koji otpada gotovo 90% svih tromboembolijskih događaja, najteže su komplikacije nAF.^{16,17} Unatoč opažanju da je rizik od ishemijskoga moždanog infarkta u bolesnika s nAF šesterostruko veći od rizika u bolesnika sa

sinusnim ritmom, klinička istraživanja pokazuju da značajan broj bolesnika s nAF nikad ne doživi tromboembolijsku komplikaciju.¹⁶ Pojedinačan rizik od tromboembolijske komplikacije i izbor najpovoljnijeg liječenja, osobito odluka o primjeni antikoagulanasa, značajno ovise o pridruženim bolestima i čimbenicima kardiovaskularnog rizika.^{16,18} Naime, disfunkcija lijeve klijetke, koronarna bolest srca, prethodni tromboembolijski događaji, cerebrovaskularna bolest i čimbenici kardiovaskularnog rizika (dob, spol, arterijska hipertenzija, šećerna bolest) u bolesnika s nAF značajno povećavaju rizik od nastanka tromboembolijskih komplikacija.^{16,18} Dakako, svi navedeni čimbenici nemaju jednak učinak na povećanje tromboembolijskog rizika. Stoga je procjena pojedinačnoga tromboembolijskog rizika i potrebe antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF od osobitog značenja.

Čimbenici tromboembolijskog rizika, potvrđeni nizom kliničkih istraživanja, ugrađeni su u bodovni sustav poznat pod akronimom CHADS₂ (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, Stroke*).¹⁹ Uvođenje tog sustava u kliničku praksu omogućilo je liječnicima jednostavnu, brzu i relativno točnu prosudbu pojedinačnoga tromboembolijskog rizika, a tako i bolji odabir bolesnika koje je potrebno štititi primjenom antikoagulantnih lijekova.

Tijekom desetljeća primjene sustava CHADS₂, opažena je njegova nepreciznost u procjeni tromboembolijskog rizika, iz koje proizlaze neodređenosti prilikom izbora tromboprolifaktičkog liječenja. Prema tom sustavu vrjednovanja velik postotak bolesnika s nAF pripadao je skupini umjerenog rizika, u kojoj preporuka o primjeni i odabiru antiagregacijskog ili antikoagulantnog liječenja nije jasno određena, već je prepuštena odluci liječnika (tzv. terapijska siva zona). Naime, tijekom godina uporabe sustava CHADS₂ upozoravano je da se dio bolesnika s umjerenim rizikom nepotrebno izlaže neželjenim učincima varfarina, dok je s druge strane dio bolesnika nedovoljno zaštićen jednakovaljanom primjenom acetilsalicilne kiseline.^{20,21} Lip je, primjerice, pokazao da gotovo 30% bolesnika s nAF uključenih u njegovo istraživanje može biti svrstano u skupinu umjerenog rizika te biti liječeno acetilsalicilnom kiselinom iako bi ti bolesnici, prema njegovu mišljenju, imali značajno veću dobit od primjene varfarina.²⁰ Temeljem opaženog nedostatka upozorenje na potrebu unaprjeđenja starog sustava vrjednovanja pridruživanjem novih čimbenika tromboembolijskog rizika, s ciljem da se iz raznovrsne i nejasno određene skupine bolesnika umjerenoga tromboembolijskog rizika izdvoje oni s većim izgledom za neželjene i nerijetko pogibeljne ishode.

Dakle, unaprjeđenje sustava CHADS₂ u sustav vrjednovanja CHA₂DS₂-VASc (tablica 1) imalo je za cilj iz »sive zone« umjerenog rizika izdvojiti bolesnike s većom koristi od štetnosti primjene antikoagulantnog liječenja.²² Za razliku od starog sustava u kojem je najveći tromboembolijski rizik iskazan zbrojem 6, novim sustavom vrjednovanja najveći tromboembolijski rizik iskazan je zbrojem 9.²² Pritom se godišnji tromboembolijski rizik progresivno povećava s 1,3% u bolesnika sa zbrojem CHA₂DS₂-VASc 1, do 15,2% na godinu u bolesnika sa zbrojem 9 (tablica 2).²³

Zbog sklonosti ponavljanju tromboembolijskog događaja podatak o ranijoj tromboembolijskoj komplikaciji i u starom i u novom sustavu procjene tromboembolijskog rizika vrjednovan je s 2 boda, čime se ti bolesnici, neovisno o drugim čimbenicima tromboembolijskog rizika, svrstavaju u skupinu u kojoj je antikoagulantno liječenje obavezno.² Uz dodavanje novih čimbenika tromboembolijskog rizika (ko-

Tablica 1. Bodovni sustav CHA_2DS_2 -VASc za procjenu tromboembolijskog rizika (prilagođeno prema referencijama 19, 22) – tumačenje akronima i sustava bodovanja

Table 1. CHA_2DS_2 -VASc scoring system for thromboembolic risk estimation (adapted according to references 19, 22) – interpretation of acronyms and scoring system

Čimbenik rizika / Risk factor	Bodovi/Points	
	CDADS ₂	CHA_2DS_2 -VASc
C kongestivno popuštanje srca / disfunkcija lijeve klijetke / congestive heart failure / LV dysfunction	1	1
H hipertenzija / hypertension	1	1
A dob > 75 / age >75	1	2
D šećerna bolest / diabetes mellitus	1	1
S moždani infarkt/tromboembolizam / stroke/thromboembolism	2	2
V žilne bolesti / vascular diseases	–	1
A dob 65–74 / age 65–74	–	1
Sc spol (primjerice, ženski spol) / sex category (i.e. female sex)	–	1
Najveći mogući zbroj / Maximal score	6	9

Tablica 2. Učestalost moždanih infarkta u odnosu na zbroj CHA_2DS_2 -VASc (prilagođeno prema referenciji 23)

Table 2. Incidence of stroke according to CHA_2DS_2 -VASc score (adapted according to reference 23)

Zbroj/Score CHA_2DS_2 -VASc	Bolesnici/Patients (N=7329)	Moždani infarkti/Stroke (%/god/year)
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

ronarne i periferne arterijske bolesti te ženskog spola), najvažnija je promjena starog sustava bodovanja učinjena u kategoriji dobi. Naime, u framinghamskoj kohorti dob bolesnika s nAF pokazala se nezavisnim pretkazateljem tromboembolijskih komplikacija; rizik od tromboembolijskih komplikacija progresivno se povećavao od 0,5% u bolesnika mlađih od 65 godina do 24% u osamdesetogodišnjaka, čak i u slučaju nepridruženih srčanih bolesti i čimbenika kardiovaskularnog rizika.²⁴ Zbog toga su u novom sustavu vrjednovanja CHA_2DS_2 -VASc u odnosu na stari sustav CHADS₂ dobi bolesnika ≥ 75 godina pridružena 2 boda, čime se bolesnici te dobi i u slučaju nepostojanja drugih čimbenika svrstavaju u skupinu velikoga tromboembolijskog rizika, koja zahtijeva primjenu antikoagulantnog liječenja.^{2,22} Jednako tako, pridruživanje po 1 boda ženskom spolu, dobi od 64 do 75 godina te bolestima žilnog sustava (koronarna bolest srca, periferna arteriopatiya, aterosklerotski plakovi aorte) omogućeno je pribrajanje dodatnih bodova bolesnicima mlađim od 75 godina i njihovo svrstavanje u skupinu velikog rizika u kojoj je jedina ispravna terapijska odluka antikoagulantno liječenje, za razliku od dosadašnjeg svrsta-

vanja u skupinu malog ili umjerenog rizika u kojima je prihvatljivo i antiagregacijsko liječenje.²

Jednostavnija i brža orijentacija o tromboembolijskom riziku i najprimjerenijem liječenju omogućena je pojednostavnjenom podjelom prikazanom u tablici 3, prema kojoj zbroj CHA_2DS_2 -VASc 0 označava malen, 1 umjeren, a ≥ 2 velik tromboembolijski rizik.² Obveza primjene trajnog antikoagulantnog liječenja odnosi se na bolesnike sa zbrojem CHA_2DS_2 -VASc ≥ 2 (preporuka klase I, razine dokaza A).^{2,25} Antikoagulantno ili antiagregacijsko liječenje mogu se primijeniti u bolesnika s umjerenim tromboembolijskim rizikom (zbroj CHA_2DS_2 -VASc 1), no i u ovoj je skupini bolesnika prednost dana primjeni antikoagulansa. Isključiva primjena acetilsalicilne kiseline preporučena je samo u bolesnika s nAF i malim tromboembolijskim rizikom (zbroj CHA_2DS_2 -VASc 0), u kojih je prihvatljivo i neprimjenjivanje zaštitnog liječenja.^{2,25}

Krvarenje kao komplikacija antikoagulantnog liječenja

Primjenu varfarina odlikuje uzak terapijski profil. Na njegovu složenu farmakokinetiku utječe primjena drugih lijekova, konzumiranje alkohola, promjenjivost unosa i apsorpcije vitamina K, bolest jetre i bubrega.²⁶ Stoga primjenu varfarina prate komplikacije uzrokovane njegovim pojačanim učincima. Najčešća komplikacija primjene varfarina jesu životno neugrožavajuća krvarenja u središnji živčani, probavni ili spolno-mokraćni sustav.^{27–29} U bolesnika koji trajno primjenjuju varfarin godišnji rizik od smrtonosnih krvarenja procijenjen je na 0,6%, za velika nesmrtonosna krvarenja 3%, a za mala krvarenja 9,6%.^{29,30} Istodobno se rizik od smrtonosnih i visokoonesposobljavajućih moždanih infarkta, ovisno o pojedinačnim značajkama bolesnika, kreće u rasponu od 2,2% do 15,2%. Jednogodišnjom primjenom varfarina u 1.000 bolesnika s nAF i 5%-tnim godišnjim rizikom od pojavnosti ishemijskoga moždanog infarkta spriječit će se 30 ishemijskih moždanih infarkta uz rizik od pojave dvaju velikih krvarenja.³¹ U bolesnika s većim tromboembolijskim rizikom povoljan učinak varfarina još je izraženiji. Razvidno je, stoga, da korist od primjene varfarina u bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom značajno nadilazi njegovu možebitnu štetnost.

Učestalost krvarenja neposredno je povezana s jačinom antikoagulantnog učinka i vremenom tijekom kojeg se bilježi povećana vrijednost protrombinskog indeksa.²⁷ Vrijednost protrombinskog indeksa iskazana vrijednošću INR-a u rasponu od 2 do 3 pruža najpovoljniji omjer zaštite od ishemijskoga moždanog infarkta i nastanka krvarenja uzrokovano varfarinom.^{2,27} Naknadne analize, na više od 40.000 bolesnika s nAF, suzile su kao najpovoljniji terapijski raspon INR-a na 2,2–2,3.²

Strah od krvarenja opasnih za život najčešći je razlog neprimjenjivanja trajnog antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF.^{28,29} Stoga je, radi brze procjene rizika od krvarenja, temeljem rezultata presječnog istraživanja *EuroHeart Survey* s gotovo 4.000 ispitanika, oblikovan jednostavan bodovni sustav poznat pod akronimom HAS-BLED (tablica 4; 33). Najveći zbroj bodova procijenjen ovim bodovnim sustavom za jednog bolesnika iznosi 9.³² Zbroj ≥ 3 upućuje na povećan rizik od krvarenja i potrebu strožeg odmjerenja koristi i štete od primjene antikoagulantnog liječenja (preporuka klase IIa, razina dokaza B).² Ipak, budući da su posljedice tromboembolijskih komplikacija (smrt, teško mentalno i tjelesno onesposobljenje bolesnika) značajno teže od posljedica možebitnog krvarenja, znanstveni dokazi su na

Tablica 3. Prijedlog za tromboprolifaksu u bolesnika s nAF (prilagođeno prema referencijama 2, 24)
 Table 3. Recommendation for thromboprophylaxis in patients with nAF (adapted according to references 2, 24)

Kategorija tromboembolijskog rizika Thromboembolic risk category	Zbroj CHA ₂ DS ₂ -VASc CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Preporučeno liječenje Recommended therapy
Veliki tromboembolijski rizik High thromboembolic risk jedan veliki čimbenik rizika* ili ≥2 klinički značajna »ne-velika« čimbenika† one major risk factor* or ≥2 clinically relevant non-major risk factors†	≥2	antikoagulantno liječenje – varfarin doziran prema ciljnom INR-u (2,0–3,0) ili novi oralni antikoagulansi oral anticoagulation – warfarin coordinated with target INR (2.0–3.0) or novel oral anticoagulants
Umjeren tromboembolijski rizik Moderate thromboembolic risk jedan klinički značajan »ne-veliki« čimbenik rizika one clinically relevant non-major risk factor	1	antikoagulantno liječenje (varfarin ili novi oralni antikoagulansi) ili antiagregacijsko liječenje (acetilsalicilna kiselina 75–325 mg/dan ili klopidogrel 75 mg/dan ili njihova kombinacija) prednost: antikoagulantno liječenje either oral anticoagulation with warfarin or novel anticoagulants, or antithrombotic therapy (acetylsalicylic acid 75–325 mg/day or clopidogrel 75 mg/day or their combination) preference: oral anticoagulation rather than antithrombotic therapy
Mali tromboembolijski rizik Low thromboembolic risk bez čimbenika rizika no risk factors	0	antitrombotsko liječenje (acetilsalicilna kiselina 75–325 mg/dan ili klopidogrel 75 mg/dan) ili bez antitrombotskog liječenja; prednost: bez antitrombotskog liječenja antithrombotic therapy (acetylsalicylic acid 75–325 mg/day or clopidogrel 75 mg/day) or without antithrombotic treatment preference: without antithrombotic treatment

* Veliki čimbenici rizika: preboljeli moždani infarkt (CVI)/prolazni ishemijski napadaj (TIA) ili drugi tromboembolijski događaj; starija životna dob (≥75 god.); † klinički značajni »neveliki« čimbenici rizika: popuštanje srca (umjerena do teška disfunkcija lijeve klijetke, dogovorno određena kao istisna frakcija lijeve klijetke ≤40%), hipertenzija, šećerna bolest, ženski spol, dob od 65 do 74 godine, bolest krvožilja (preboljeli infarkt miokarda, složeni plak aorte, periferna arteriopatija). / * Major risk factors: previous stroke (CVA)/transitory ischemic attack (TIA) or another thromboembolic event; age ≥75 years; † clinically significant non-major risk factors: heart failure (mild to severe left ventricular dysfunction, defined as left ventricular ejection fraction ≤40%), hypertension, diabetes mellitus, female sex, age 65–74 years, vascular disease (previous myocardial infarction, complex aortic plaque, peripheral arteriopathy)

Tablica 4. Bodovni sustav HAS-BLED za procjenu rizika od krvarenja (prilagođeno prema referenciji 32) – tumačenje akronima i prikaz sustava bodovanja

Table 4. HAS-BLED scoring system for bleeding risk estimation (adapted according to reference 32) – interpretation of acronyms and scoring system

Kliničke značajke* Clinical characteristics	Bodovi Points
H hipertenzija / hypertension	1
A poremećena funkcija jetara ili bubrega (1 bod svaki) / impaired liver and renal function (1 point each)	1 ili 2
S moždani infarkt / stroke	1
B krvarenje / bleeding	1
L nestalan INR / labile INRs	1
E starija dob (>65 godina) / elderly (age >65 years)	1
D lijekovi ili alkohol (1 bod svaki) / drugs or alcohol (1 point each)	1 ili 2
Najveći mogući zbroj / Maximal score	9

* Kliničke značajke: hipertenzija – sistolički tlak >160 mmHg; oštećenje jetara – kronična bolest (primjerice ciroza) ili biokemijski pokazatelji značajnog oštećenja (AST, ALT >3x iznad referentnih vrijednosti); oštećenje funkcije bubrega – transplantirani bubrezi, dijaliza, serumski kreatinin >200 μmol/l; krvarenje – ranije krvarenje u središnji živčani, probavni, spolno-mokraćni sustav; nestalan INR – ranije trovanje varfarinom; lijekovi – nesteroidni anti-reumatici, antiagregansi; unos alkohola >14 g/dan. / Clinical characteristics: hypertension – systolic blood pressure >160 mmHg; liver damage – chronic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical indicators of significant damage (AST, ALT >3x reference values); impaired renal function – transplanted kidney, dialysis, creatinine level >200 μmol/L; bleeding – previous bleeding in central nervous system, digestive or genitourinary system; unstable INR – previous warfarin intoxication; drugs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet, alcohol intake >14 g/day

strani antikoagulantnog liječenja, koje se bolesnicima s velikim tromboembolijskim rizikom smije ustegnuti samo u slučaju da ga značajno nadilazi rizik od krvarenja.

Novi peroralni antikoagulansi: inhibitori čimbenika IIa i čimbenika Xa

Zbog potrebe trajnog praćenja učinka i straha od povećanog rizika od krvarenja uzrokovanog njegovom primjenom, varfarin se u bolesnika s nAF primjenjuje u značajno manjem broju od broja bolesnika koji bi antikoagulantno liječenje trebali primjenjivati prema preporuci i smjernicama stručnih društava.^{33,34} Štoviše, u bolesnika koji primjenjuju varfarin vrijednost protrombinskog indeksa je tijekom 30–50% vremena njegova uzimanja izvan terapijskih raspona.³⁵

Zbog navedenoga nastavlja se potraga za novim antikoagulantima, koji bi u usporedbi s varfarinom imali jednaku ili veću učinkovitost uz značajno manje nuspojave, napose krvarenja opasnih za život. U tom su se slijedu posljednjih godina u kliničkoj praksi pojavili novi oralni antikoagulansi koje temeljem farmakodinamskih osobina dijelimo na: (1) neposredne inhibitore protrombina (F IIa), primjerice dabigatran i (2) inhibitore F Xa, primjerice apiksaban i rivaroksaban.^{36,37}

Tri su kontrolirana randomizirana kliničkofarmakološka istraživanja, RE-LY (*The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), ARISTOTLE (*The Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) i ROCKET AF (*The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), uspoređivala kliničke učinke novih oralnih antikoagulansa i varfarina.^{38–40} Njihovi rezultati upućuju na jednaku ili veću tromboprolifaktičku učinkovitost novih antikoagulansa (veće smanjenje pojavnosti ishemijskih moždanih infarkta i sustavnih tromboembolizama), uz značajno manju pojavu intrakranijalnih krvarenja. Istodobno, u bolesnika liječenih novim oralnim antikoagulantima zabilježena je veća učestalost velikih krvarenja u probavni sustav.⁴¹

U istraživanju RE-LY dabigatran primijenjen u dvije dnevne doze po 110 mg bio je jednako učinkovit u sprječavanju ishemijskoga moždanog infarkta i sustavnih embolizama kao i varfarin primijenjen u dozama prilagođenim terapijskom rasponu protrombinskog indeksa.³⁸ Pritom je u bolesnika liječenih dabigatranom zabilježeno 20% manje velikih krvarenja.³⁸ Povišenjem doze dabigatrana na 2x150 mg/dan povećana je njegova tromboprolaktička učinkovitost, uz jednaku učestalost intrakranijalnih i veću učestalost gastrointestinalnih krvarenja.³⁹ Izglednu prednost dabigatrana u odnosu na varfarin umanjilo je i opažanje da je – neovisno o dozi – njegovu primjenu pratilo 22%-tno povećanje rizika od nastajanja akutnog infarkta miokarda; to opažanje posredno upućuje na mogući zaštitni učinak varfarina u odnosu na nastajanje akutnih oblika koronarne bolesti.³⁸

U istraživanju ARISTOTLE tromboprolaktički učinak apiksabana primijenjenog u dozi od 5 mg/dan bio je nadmoćniji od učinka varfarina, uz istodobno značajno manji postotak velikih – intrakranijalnih i ekstrakranijalnih – krvarenja.³⁹

Istraživanje ROCKET-AF u kojem je uspoređivana tromboprolaktička učinkovitost rivaroksabana (20 mg/dan, a u bolesnika s klirensom kreatinina 30–49 ml/min 15 mg/dan) i varfarina doziranog u skladu s terapijskim rasponima INR-a nije pokazalo razliku njihove tromboprolaktičke učinkovitosti; istodobno je u bolesnika koji su primjenjivali rivaroksaban zabilježeno značajno manje intrakranijalnih krvarenja i smrtonosnih nekranijskih krvarenja te značajno više krvarenja u probavni sustav.⁴⁰

Na temelju rezultata dosadašnjih kliničkih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti novih antikoagulanata izgledna je njihova veća tromboprolaktička primjena već u bolesnika s nAF i umjerenim tromboembolijskim rizikom. U istom je slijedu moguće predvidjeti da će novi antikoagulanati u skoroj budućnosti značajno potisnuti primjenu varfarina. Dakako, dosadašnja klinička iskustva, unatoč navedenim prednostima, pokazala su i brojne nedostatke tih lijekova (tablica 5; 36). Zbog njih se varfarin još uvijek smatra antikoagulan-

vanja antikoagulantnog učinka te, konačno, u bolesnika u kojih se procjenjuje povećani rizik od krvarenja u probavni sustav.³⁶

Važan je nedostatak novih oralnih antikoagulanata i cijena tromboprolaktičkog liječenja. Prema dosadašnjim analizama, ako se primjenom varfarina vrijednosti protrombinskog indeksa održavaju u terapijskim rasponima, samo je primjena dabigatrana u pogledu cijene i učinkovitosti usporediva s primjenom varfarina.⁴²

Razvidno je da su za donošenje konačnih mišljenja o učinkovitosti, potencijalnoj štetnosti i ekonomskoj isplativosti novih antikoagulantnih lijekova potrebna dodatna klinička iskustva te da će, unatoč nespornim prednostima novih oralnih antikoagulanata, niz objektivnih nedostataka još neko vrijeme omogućavati primat varfarina u tromboprolaksi bolesnika s nAF. Stoga se, u slučaju razmatranja novih antikoagulanata kao mogućnosti tromboprolaktičkog liječenja, bolesniku s nAF moraju izložiti prednosti i nedostaci ovih lijekova.

Zaključak

Značajna učestalost nAF u općoj populaciji te znatan udio smrtonosnih ili trajno onesposobljavajućih tromboembolijskih komplikacija povezanih s nAF, čine je istaknutim javno-zdravstvenim problemom u čijem rješavanju, uz kardiologe i neurologe, ravnopravno sudjeluju i liječnici obiteljske medicine. Tromboprolaksa, napose antikoagulantnim lijekovima, pruža visok stupanj zaštite, uz istodobno prihvatljiv rizik od komplikacija uzrokovanih liječenjem. Primjenom prikazanih sustava procjene tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja u svakodnevnom radu s bolesnicima omogućeno je jednostavno odmjerenje rizika i dobiti pojedinih oblika tromboprolaktičkog liječenja, čime se značajno smanjuje pojavnost najtežih komplikacija ove aritmije i štetnih učinaka tromboprolaktičkog liječenja. Naglašavamo da razine preporuka i kliničkih dokaza daju izrazitu prednost primjeni antikoagulantnih lijekova, u odnosu na njihovo ustezanje u strahu od možebitnog krvarenja. Stoga, nakon pravilnog odmjerenja koristi i rizika, tek mali broj bolesnika s nAF i velikim tromboembolijskim rizikom, ima objektivne – znanstveno utemeljene – razloge za njihovo neprimjenjivanje.

LITERATURA

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i sur: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY i sur: *European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery*: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
3. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286–92.
4. Poli D, Lip YHG, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a »Real-world« elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:25–30.
5. 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.
6. 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.
7. Hart RG, Pearce LA, Agnilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.

Tablica 5. Potencijalni nedostaci novih oralnih antikoagulanata
Table 5. Potential disadvantages of novel peroral anticoagulants

- ne postoji protuotrov / there is no antidote
- nije moguće izmjeriti njihov antikoagulantni učinak / it is not possible to measure their anticoagulant effect
- teško je procijeniti suradljivost bolesnika / it is difficult to assess patient compliance
- ne postoji preporuka za »premoštenje« liječenja prije kirurških zahvata / there is no recommendation for bridging therapy before surgery
- nije poznat njihov dugoročni sigurnosni profil / their long-term safety profile is not known
- nema usporednih istraživanja njihovih učinaka / there are no head-to-head studies of their effects
- dabigatran i apiksaban zahtijevaju dvokratnu dnevnu primjenu, što može uzrokovati zaboravljanje (»preskakanje«) doze / dabigatran and apixaban require two doses daily use which can cause forgetting (skipping) doses
- dabigatran je udružen s izraženim probavnim smetnjama (dispepsija) / dabigatran is associated with severe indigestion (dyspepsia)
- dabigatran i rivaroksaban zahtijevaju oprez ako se primjenjuju u bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom / dabigatran and rivaroxaban require caution when used in patients with impaired renal function

som izbora u bolesnika s nAF i klirensom kreatinina ≤ 30 ml/min, u bolesnika s aktivnom bolesti jetara, onih čije pridružene bolesti mogu uvjetovati potrebu brzog poništa-

8. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–9.
9. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006;67:1903–12.
10. 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.
11. Audebert HJ, Schenk B, Schenkel J, Heuschmann PU. Impact of pre-stroke oral anticoagulation on severity and outcome of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:476–83.
12. Inderedavik B, Rohweder G, Lydersen. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *J Intern Med* 2005;258:133–44.
13. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E i sur. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National acute stroke Israeli survey. *Am J Cardiol* 2010;105:411–6.
14. Lip YHG, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane AD, Crijns JGMH. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2011;137:263–72.
15. 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.
16. 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.
17. Martini C, De Santis F, Sacco S i sur. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population based study. *Stroke* 2005;36:1115–9.
18. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ i sur. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–34.
19. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
20. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' (CHADS₂ score): simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;103:683–5.
21. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;104:45–8.
22. Marinking R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: Implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827–37.
23. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–54.
24. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973–7.
25. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ; American college of chest physicians antithrombotic therapy and prevention of thrombosis panel. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9. izd. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141 (Suppl):7S–47S.
26. Fox KAA, White H, Opie JJS, Gersh BJ, Opie LH. Antithrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics. U: Opie LH, Gersh BJ. ur. *Drugs for the heart*, 7. izd. Philadelphia: Saunders; 2009, str. 319–24.
27. Hylek EM, Go AS, Chang Y i sur. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
28. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. Current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006;37:256–62.
29. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268–78.
30. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;100:599–607.
31. Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol* 2012;8:319–28.
32. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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;138:1093–100.
33. 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.
34. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF, 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.
35. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM i sur. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patient. *Thromb Haemost* 2011;106:968–77.
36. Ahmad Y, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: Where are we now? *Clin Med Insights Cardiol* 2012;6:65–78.
37. Cabral KP, Ansell J. Oral direct factor Xa inhibitors for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:385–91.
38. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD i sur. RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patient with atria fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–63.
39. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC i sur. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–11.
40. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i sur. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
41. Jhavar MB, Flaker G. Preventing stroke in atrial fibrillation patients – clinical utility of oral anticoagulants. *J Blood Med* 2012;3:1–13.
42. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patient undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131–6.

