

# Antikoagulantno liječenje u bolesnika s navalvularnom atrijskom fibrilacijom hospitaliziranih zbog ishemijskog moždanog infarkta u odnosu na težinu tromboembolijskog rizika i rizika krvarenja

---

Cvitković, Ivana

Scientific master's theses / Magistarski rad

2012

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:541540>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**IVANA CVITKOVIĆ**

**ANTIKOAGULANTNO LIJEČENJE U BOLESNIKA S NEVALVULARNOM  
ATRIJSKOM FIBRILACIJOM HOSPITALIZIRANIH ZBOG  
ISHEMIJSKOG MOŽDANOG INFARKTA U ODNOSU NA TEŽINU  
TROMBOEMBOLIJSKOG RIZIKA I RIZIKA KRVARENJA**

**MAGISTARSKI RAD**

**SPLIT, 2012.**

Magistarski rad je izrađen na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Damir Fabijanić, internist-kardiolog

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ivi Lušiću, predstojniku Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split, koji mi je omogućio provođenje istraživanja te Ivoni Božić, dr. med., liječnici na stažu i Krešimiru Čaljkusiću, dr. med., neurologu u Jedinici intenzivnog liječenja Neurološke klinike, na pomoći u prikupljanju podataka.

Također, zahvaljujem dipl. ing. Vesni Čapkun na statističkoj obradi prikupljenih podataka.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Epidemiološke napomene o nevalvularnoj atrijskoj fibrilaciji .....	1
1.2. Elektrofiziološki mehanizam, kliničke i elektrokardiografske značajke atrijske fibrilacije .....	1
1.3. Patofiziologija tromboembolijskih događaja u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom .....	3
1.4. Epidemiologija, patofiziologija i klinička prezentacija ishemijskog moždanog infarkta .....	6
1.5. Tromboprotivno liječenje .....	9
1.5.1. Antikoagulantno liječenje – primjena varfarina .....	9
1.5.2. Antiagregacijsko liječenje – primjena acetilsalicilne kiseline .....	10
1.5.3. Antikoagulantno liječenje – novi peroralni antikoagulansi: inhibitori čimbenika II i antagonisti čimbenika Xa .....	11
1.6. Procjena tromboembolijskog rizika .....	14
1.7. Krvarenje kao komplikacija antikoagulantnog liječenja .....	18
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>21</b>
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	<b>22</b>
3.1. Ispitanici .....	23
3.2. Postupci .....	22
3.2.1. Kliničko-antropometrijski parametri .....	22
3.2.2. Laboratorijski parametri .....	23
3.2.3. Definicija čimbenika tromboembolijskog rizika i čimbenika povećanog rizika krvarenja .....	23
3.2.4. Statistička raščlamba podataka .....	24
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>25</b>
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>39</b>
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>51</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>52</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>60</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>61</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>62</b>

## **1. UVOD**

## **1.1. Epidemiološke napomene o nevalvularnoj atrijskoj fibrilaciji**

Nevalvularna atrijska fibrilacija (nAF) se kao trajni srčani ritam bilježi u oko 1-2% opće populacije. Stoga se predmnijeva da je nAF, kao trajan srčani ritam, u Europi zastupljena u više od 6 milijuna, a u Hrvatskoj u 50.000 do 100.000 bolesnika (1,2). Učestalost nAF se povećava starenjem, s <0,5% u dobi od 40-50 godina do 5-15% u dobi  $\geq 80$  godina (1). Zbog trajnog starenja stanovništva, do 2050. godine, u razvijenim zemljama svijeta očekuje se udvostručenje broja bolesnika s tom aritmijom (1,2).

nAF je u pravilu stečena aritmija najčešće povezana s hipertenzivnom i ishemijskom bolesti srca (3). Ipak, bilježi se i u mlađih osoba sa strukturno normalnim srcem i bez pridruženih srčanih bolesti ili čimbenika srčanožilnog rizika; u tom se slučaju naziva izoliranom AF (engl. *lone atrial fibrillation*) (3).

U dijelu bolesnika s nAF se predmnijeva nasljedna sklonost; naime, dosadašnjim je istraživanjima pronađeno više gena odgovornih za promjene bjelančevina ionskih kanala, što je obilježje izolirane nAF te građevnih bjelančevina kardiomiocita, što je, pak, obilježje nAF u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom (3).

S kliničko-epidemiološkog gledišta zanimljiv je podatak da od nAF češće obolijevaju muškarci (1).

nAF je povezana sa značajno većom smrtnošću bolesnika, većom učestalošću tromboembolijskih incidenata, češćim hospitalizacijama i smanjenom kvalitetom života (4,5). Dakako, utjecaj na te pokazatelje imaju i značajke bolesti koje uzrokuju pojavu nAF, primjerice težina ishemijske bolesti srca i težina disfunkcije lijeve klijetke kao jedne od njezinih najznačajnijih posljedica (4,5).

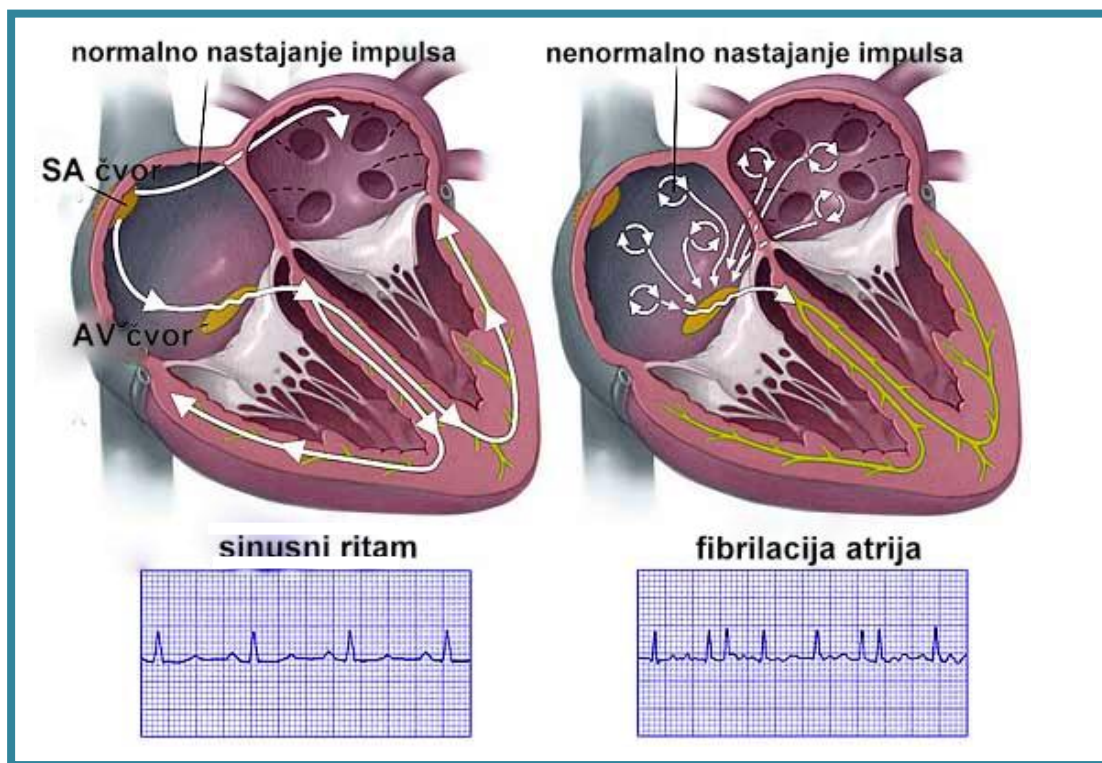
Ishemijski moždani infarkti u bolesnika s nAF su 5-7 puta češći u odnosu na bolesnike u sinusnom ritmu. Obilježava ih značajno teži klinički tijek, veća tjelesna onesposobljenost i češći smrtni ishod (4,6,7). Štoviše, i u bolesnika bez doživljenih tromboembolijskih komplikacija, ukupna smrtnost bolesnika s nAF dvostruko je veća od smrtnosti bolesnika u sinusnom ritmu (4,7).

### **1.1. Elektrofiziološki mehanizam, kliničke i elektrokardiografske značajke nAF**

Nekad se elektrofiziološki fibrilacija atrijska tumačila kružnjem impulsa kroz djelomično refraktorne atrijske, nastajanjem impulsa u više ektopičnih središta ili u jednom središtu koji emitira impulse frekvencijom od 400-600 u minuti (3,5).

U novije vrijeme se, kartografijom atrijska (engl. *mapping*) koji fibriliraju, utvrdilo da su za nastanak i održavanje fibrilacije značajne velike kružne putanje kretanja impulsa po atrijskim (engl. *macroreentry*), a ne mali krugovi ili automatska središta (3,8). Kruženju impulsa pogoduje

dilatacija lijevog atrija i elektrofiziološka heterogenost miokarda uzrokovana degenerativnim i upalnim promjenama (9). nAF, pritom, može pokrenuti slijed brzih spontanih depolarizacija iz središta povećane automatičnosti koja se najčešće nalaze na ušćima plućnih vena ili, pak, kružni val depolarizacije koji se naknadno razdjeli na manje valove (10) (Slika 1).



**Slika 1.** Shematski prikaz normalnog (sinusni ritam) i nenormalnog (fibrilacija atrijska) nastajanja i širenja srčanih impulsa

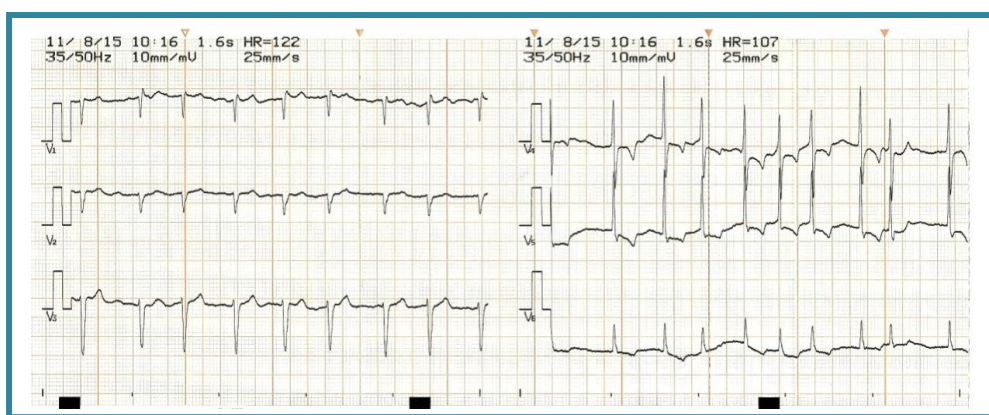
Kruženje valova depolarizacije može spontano prestati no, jednako tako, može i opstati podržano funkcionalnim i razmjerno stabilnim krugovima depolarizacije (tzv. rotorima) i impulsima iz plućnih vena (10,11). Razmjerno trajanju, nAF postaje tvrdokornija uslijed električkog i mehaničkog remodeliranja srčanog mišića, koje obilježava promjena njegovih staničnih i tkivnih elektrofizioloških osobina (3,9).

Frekvencija atrijska tijekom fibrilacije je 400-600/min. Na sreću, unatoč izloženosti tolikom broju impulsa atrioventrikularni (AV) čvor zbog veće refraktornosti u klijetke propušta tek dio njih (3). Različito trajanje refraktornosti u trenutku pristizanja pojedinih atrijskih impulsa glavni je uzrok osnovne kliničke i elektrokardiografske karakteristike nAF - potpune nepravilnosti bila. Refraktornost AV čvora je moguće procijeniti već iz standardnog EKG; ona odgovara trajanju najkraćeg RR intervala (3).



nAF se klinički prikazuje nepravilnim srčanim bilom promjenjive frekvencije, najčešće u rasponu od 90 do 160 otkucaja u minuti (3). Dakako, zbog sličnosti s drugim aritmijama, primjerice undulacijom atrijske aktivnosti, atrijskom tahikardijom ili učestalom ektopičnom aktivnošću pretkljetke - dijagnozu nAF nije moguće postaviti samo temeljem kliničkog nalaza. Za potvrdu dijagnoze neophodan je standardni 12-kanalni EKG (Slika 2) u kojem se bilježe tipične značajke ove aritmije:

- 1) potpuna nepravilnost RR intervala
- 2) izočnost jasnih P valova
- 3) promjenjivo trajanje atrijskog ciklusa (ako se elektrokardiografski može zabilježiti, a prikazuje se kao interval između 2 atrijske aktivacije), u pravilu trajanja <200 ms, odnosno >300 atrijskih impulsa u minuti



**Slika 2.** Elektrokardiografski zapis fibrilacije atrijske: potpuna nepravilnost RR intervala uz izočnost jasnih P valova

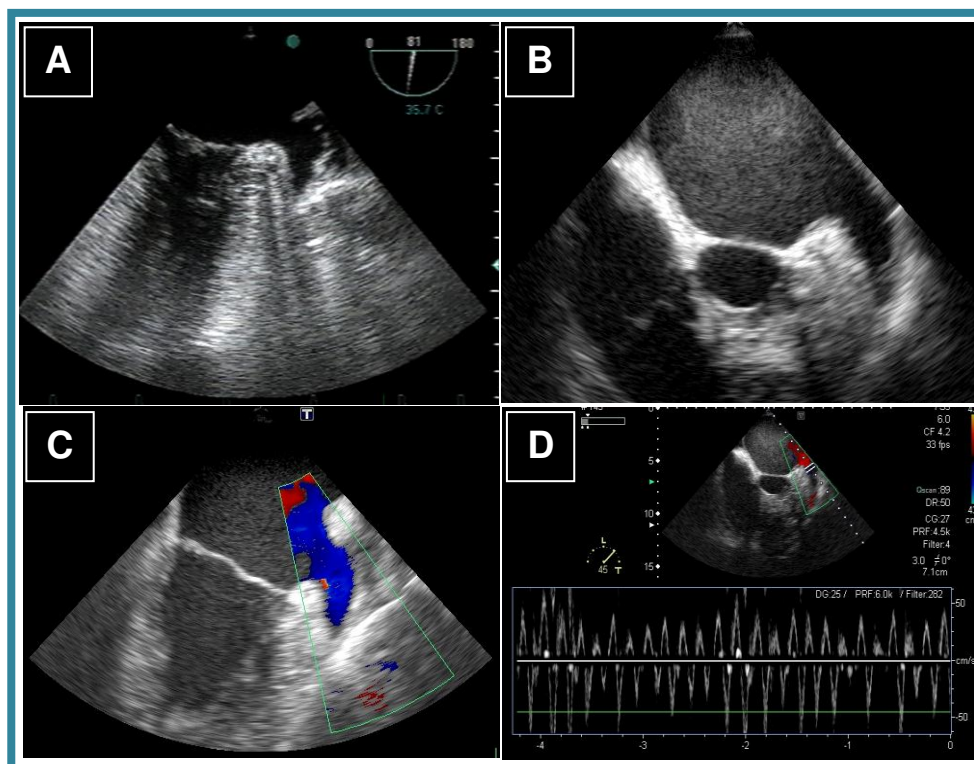
### 1.3. Patofiziologija tromboembolijskih događaja u bolesnika s atrijskom fibrilacijom

Prilikom kardiokirurških zahvata na srcu s atrijskom fibrilacijom, umjesto skladne i izdašne kontrakcije atrijske, vidi se njihovo treperenje koje se - umjesto jasnim P valovima atrijske kontrakcije - elektrokardiografski prezentira mnogobrojnim valićima fibrilacije (f valovi) (3,9).

Hemodinamski, takav atrij miruje i ne obavlja svoju normalnu funkciju aktivnog punjenja ventrikula (12,13). Posljedično, u bolesnika s nAF se minutni volumen srca smanjuje za oko 30%-40% što utječe na tjelesnu sposobnost, napose u bolesnika s graničnom funkcijom lijeve klijetke, koji su ovisni o doprinosnom punjenju tijekom učinkovite atrijske kontrakcije. S druge pak strane, mirovanje atrijske aktivnosti uzrok je staze krvi, jednog od temeljnih patofizioloških mehanizama u nastajanju ugruška koji je uzrok tromboembolijskih incidenata, među kojima i ishemijskog moždanog infarkta - najteže komplikacije nAF (12).

U više od 90% bolesnika s nAF ugrušak nastaje u aurikuli lijeve pretklijetke, zbog čega ta tvorba zahtijeva osobitu pozornost u procjeni tromboembolijskog rizika (13,14). Aurikula lijeve pretklijetke slijepi je rukavac oblikovan dijelovima lijeve klijetke, lijeve pretklijetke i izlaznog trakta desne klijetke. Unutrašnjost joj je trabekulirana, a obujam individualan, najčešće u rasponu od 0,7 do 19,2 ml (15). Trajanje fibrilacije utječe na veličinu aurikule pa je ona u bolesnika s nAF u pravilu značajno voluminoznija nego u bolesnika u sinusnom ritmu (13,15).

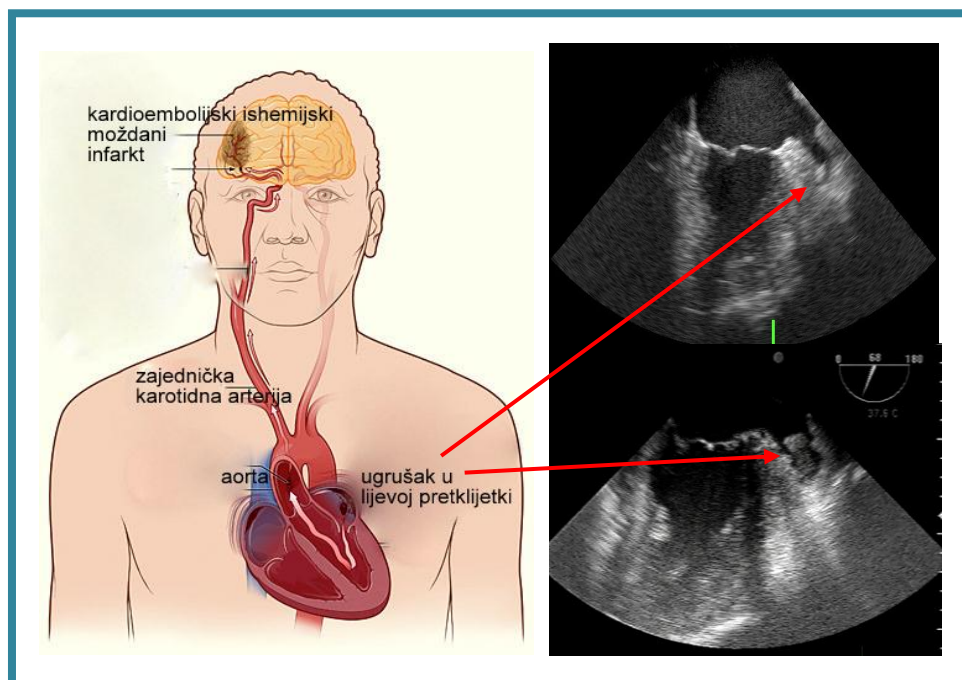
Transtorakalnom ehokardiografijom aurikula lijeve pretklijetke se ne može sa sigurnošću prikazati, pa transezofagusna ehokardiografija (Slika 3) predstavlja metodu izbora za procjenu funkcije i otkrivanje ugruška u toj strukturi (16). Tom se pretragom, osim ugruška, mogu prikazati kontrakcije, odrediti istisna frakcija te brzina punjenja i pražnjenja aurikule lijeve pretklijetke (13,14,17). Upravo je serijskim praćenjem bolesnika u velikim kliničkim istraživanjima, transezofagusnom ehokardiografijom pokazano da se svi navedeni pokazatelji funkcije aurikule lijeve pretklijetke smanjuju razmjerno duljini trajanja nAF, što u konačnici rezultira zastojem krvi i povećanjem rizika za nastajanje ugruška (16,17).



**Slika 3.** Prikaz aurikule lijeve pretklijetke u bolesnika s nAF transezofagusnim ultrazvukom srca: morfološki prikaz u B-modu (A i B) i protoci prikazani kolornim (C) i pulsni (D) doplerom

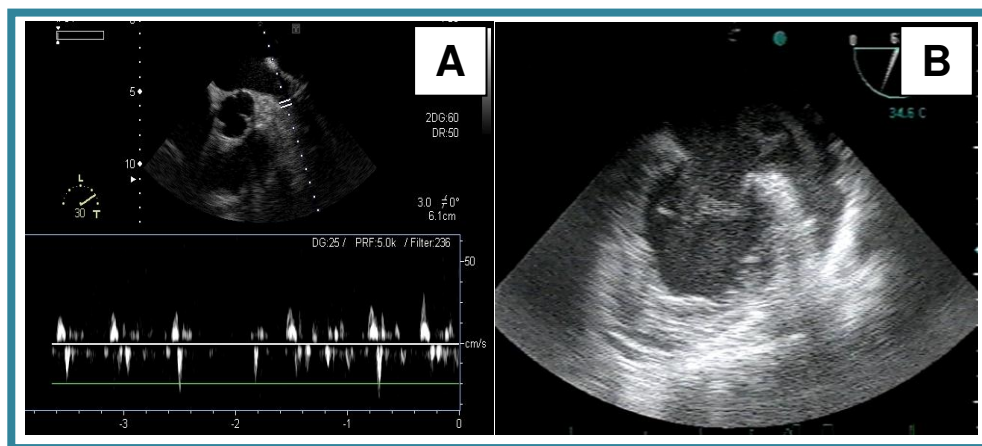
Neki od čimbenika tromboembolijskog rizika neposredno koreliraju s funkcijom aurikule lijeve pretkljetke. Tako, primjerice, stariju životnu dob i arterijsku hipertenziju karakterizira veći obujam, manja istisna frakcija te brzina pražnjenja i punjenja aurikule (12,17).

Unatoč slabljenju mehaničke funkcije moguće su povremene, sporadične i vremenski nepredvidive učinkovite kontrakcije aurikule što - u slučaju postojanja ugruška - može rezultirati emboliziranjem u arterijski krvotok, u pravilu arterijski sustav mozga (14) (Slika 4). U bolesnika s nAF koji ne primjenjuju antikoagulantno liječenje, učestalost embolija u arterijski sustav mozga je 10 puta veća od učestalosti embolija u druge dijelove sustavnog krvotoka (6,7). Nerijetko su embolizacije klinički nijeme, čak i u slučaju višekratnog ponavljanja. Smatra se da je posljedica takvih, ponavljanih, nijemih embolizacija kognitivna disfunkcija, česta u bolesnika s nAF starije životne dobi (4).



**Slika 4.** Najčešći patofiziološki mehanizam tromboembolijskog događaja u bolesnika s nAF. Tromb koji nastaje u aurikuli lijeve pretkljetke tijekom njezine učinkovite kontrakcije embolizira u arterijski sustav mozga uzrokujući okluziju arterije, posljedičnu ishemiju, a potom i nekrozu moždanog tkiva. Težina infarkta neposredno je povezana s veličinom ugruška.

Neposredno nakon ishemijskog moždanog infarkta u bolesnika s nAF, ugrušci u aurikuli lijeve pretklijetke su potvrđeni u samo 20-40% bolesnika (15). Ipak, nenalaženje ugruška, pa i neposredno nakon embolije u moždani ili sustavni arterijski krvotok, ne isključuje aurikulu lijeve pretklijetke kao njegovo ishodište (14,16). Smanjena istisna frakcija i brzina protoka te spontani ehokontrast u aurikuli lijeve pretklijetke - prihvaćeni kao zamjenski nezavisni biljezi povećanog tromboembolijskog rizika - u bolesnika s preboljelom tromboemboličkom komplikacijom dostatna su potvrda da je aurikula lijeve pretklijetke ishodište kardioemboličkog incidenta (13,14,16) (Slika 5).



**Slika 5.** Transezofagusni ehokardiografski prikaz aurikule lijeve pretklijetke sa sniženim brzinama punjenja i pražnjenja - sporim protokom (A) i spontanim ehokontrastom (B)

#### 1.4. Epidemiologija, patofiziologija i klinička prezentacija ishemijskog moždanog infarkta

Cerebrovaskularne bolesti, među kojima je najvažniji moždani infarkt, 3. su najvažniji uzrok pobolijevanja i smrtnosti te vodeći uzrok invaliditeta u svijetu i u našoj zemlji (18,19). Prema podacima za Hrvatsku, moždani infarkt je 1998. godine bio prvi po uzroku smrtnosti u žena. U Zagrebu, gradu s oko milijun stanovnika, godišnje različite oblike moždanog infarkta doživi 8.000 osoba, od kojih ih 2.500 ostaju trajni invalidi ili umiru od njime izazvanih posljedica (20).

Oko 46% moždanih infarkta zahvaćaju radno aktivno stanovništvo u dobi od 45. do 59. godine. Budući da u 2/3 bolesnika moždani infarkt uzrokuje invalidnost koju prati trajna radna nesposobnost, posljedice te bolesti značajno utječu na gospodarstvo; dodatno opterećenje predstavljaju troškovi liječenja i oporavka bolesnika s moždanim infarktom (21,22).

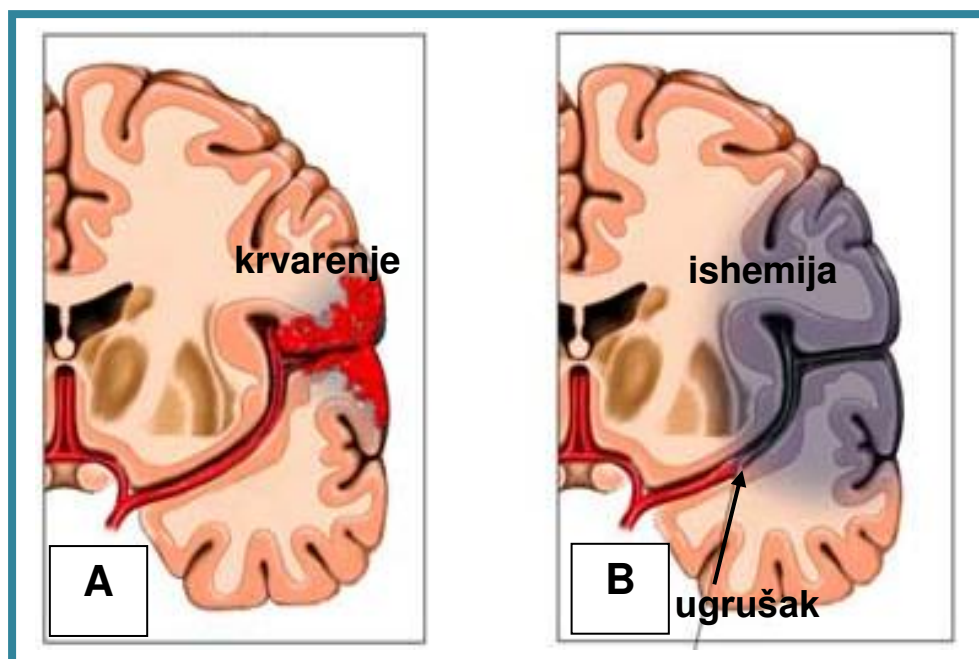
Trećina bolesnika s moždanim infarktom se oporavi do potpune samostalnosti te ostaju tek blaža oštećenja, u 1/3 se bilježi trajna značajnija invalidnost, a 1/3 bolesnika umire već tijekom hospitalizacije (21,22). Smrtnost bolesnika s hemoragijskim moždanim infarktom je tijekom prvih



tjedana nakon doživljenog incidenta 3-4 puta veća u odnosu na smrtnost bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom. Nakon 2-3 mjeseca smrtnost se u oba oblika infarkta izjednačava (22,23).

Moždani infarkt obilježava naglo nastali žarišni neurološki deficit ili, ponekad, globalni gubitak moždanih funkcija uzrokovan cerebrovaskularnom bolešću, trajanja duljeg od 24 sata (21,22). Patofiziološki (Slika 6) se razlikuje ishemijski moždani infarkt koji uzrokuje prekid arterijske cirkulacije trombom nastalim na mjestu arterijske okluzije ili pak, embolusom, najčešće, porijeklom iz srca (osobito u bolesnika s nAF) te hemoragijski infarkt (moždano krvarenje) koji je posljedica prsnuća (gubitka cjelovitosti) moždane arterije s posljedičnim krvarenjem u strukture mozga (21,22).

Od ukupnog broja moždanih infarkta ishemijski moždani infarkt čini oko 85%, a preostalih 15% čini hemoragijski moždani infarkt (22,24).



**Slika 6.** Patofiziologija (A) hemoragijskog i (B) ishemijskog moždanog infarkta

Ishemijski moždani infarkt se dijeli na (21,22):

- infarkt velikih arterija (okluzija trombom nastalim na mjestu uznapredovalih aterosklerotskih promjena velikih arterija, poput karotidnih, cerebralnih i vertebrobazilarnih)
- infarkt malih arterija (mali infarkti, 3-15 mm, u opskrbnom području dubokih perforantnih grana)
- kardioembolijski infarkt - uzrokovan otkidanjem dijelova ugruška nastalog najčešće u

srcu (primjerice u aurikuli lijeve prekljetke), koji krvnom strujom dopijeva u moždani arterijski sustav.

S kliničkog i epidemiološkog gledišta značajno je da, u odnosu na druge podtipove ishemijskog moždanog infarkta, kardioembolijski infarkt obilježava značajno teži klinički tijek i lošiji kratkoročan i dugoročan ishod (7,19,25). Moguće pojašnjenje tog opažanja je postojanje niza pridruženih srčanih i bolesti drugih organskih sustava u bolesnika s tim oblikom bolesti (25,26).

Okluzija arterije i posljedična ishemija njezinog opskrbnog područja praćena je nizom promjena na staničnoj razini. Naime, posljedica ishemije neurona je anaerobni metabolizam i nakupljanje mliječne kiseline (22,27). Oštećeno je stvaranje ATP (adenozin trifosfata) što remeti funkciju ionskih crpki koje ATP koriste za aktivni prijenos iona; nastaje poremećaj elektrolitske ravnoteže s povećanjem izvanstanične koncentracije kalija i unutarstanične koncentracije natrija (22,27). Tako nastale osmotske promjene uzrokuju edem stanice i posljedičnu disfunkciju stanične membrane.

Zbog povećanog ulaska iona kalcija u stanicu oslobađa se podražajni neurotransmitter glutamat (presinaptički mehanizam), a njegovo vezivanje za AMPA i NMDA receptore dodatno pojačava ulaz iona kalcija u stanicu (postsinaptički mehanizam). Povećana unutarstanična koncentracija kalcija uzrokuje pojačanu podražljivost stanice, aktivaciju fosfolipaza i pojačanu aktivnost enzima sintetaze dušičnog oksida (22,27). Posljedica tih procesa je nastajanje slobodnih kisikovih radikala. Istodobno, povećana unutarstanična koncentracija kalcija aktivira niz drugih enzima poput proteaza, lipaza, endonukleaza, koji oštećuju staničnu membranu i uzrokuje nekrozu stanice (22,27).

U pokrenutoj ishemijskoj kaskadi slijedi poremećaj krvno-moždane barijere, posljedica kojeg je ulazak velikih molekula (poput albumina) iz krvi u moždano tkivo i razvoj edema mozga (27,28).

Za razliku od tromboze koja u pravilu zahvaća proksimalne segmente cerebralnih arterija, embolusi uzrokuju okluziju distalnijih segmenata te oštećenje arteriola i kapilara. Zbog toga je, u kardioembolijskih infarkta nakon ponovne uspostave krvotoka (reperfuzije), moguća hemoragijska transformacija, najčešće bez kliničkog značenja jer krvarenje nastaje u već odumrlom, nekrotičnom tkivu (19,27).

### **1.5. Trombopofilaktičko liječenje**

Temeljni cilj trombopofilaktičkog liječenja je sprječavanje nastajanja ugruška, bez istodobnog učinka na sustav zgrušavanja u mjeri u kojoj bi liječenje uzrokovalo krvarenje; naime, takav bi utjecaj na sustav zgrušavanja štetnošću nadmašio dobrobit liječenja.

U trombopofilaktičkom liječenju bolesnika s nAF do danas je razmatrana primjena:

- antikoagulansa - u pravilu varfarina
- antiagregacijskih lijekova - u pravilu acetilsalicilne kiseline
- novih antikoagulantnih lijekova – prvenstveno inhibitora faktora II (protrombina) i faktora Xa (29).

### 1.5.1. Antikoagulantno liječenje – primjena varfarina

Varfarin - farmakološki antagonist vitamina K - se mehanizmom natjecanja uključuje u sintezu čimbenika koagulacije II, VII, IX i X (30). Sprječavanjem učinka vitamina K, varfarin onemogućuje karboksilaciju tih čimbenika koagulacije, procesa kojim se njihovi biološki neaktivni oblici pretvaraju u aktivne (30). Stoga, primjena varfarina rezultira stvaranjem molekula - o vitaminu K ovisnih - čimbenika koagulacije bez prokoagulantne aktivnosti (31).

Doza varfarina potrebna za postizanje terapijskog učinka je promjenjiva i ovisna o razini vitamina K pohranjenog u jetri i njezinoj funkciji, prvenstveno sposobnosti stvaranja čimbenika koagulacije. Dakako, u nekih je bolesnika utvrđena prirođena otpornost na peroralne antikoagulanse, uzrok koje su, najčešće, brža razgradnja lijeka (uzrokovana polimorfizmom gena koji kodiraju enzim reduktazu epoksida vitamina K i CYP2C9) i manja osjetljivost ciljnih enzimskih sustava (31).

Terapijski učinak antikoagulantnog liječenja je postignut ako je protrombinsko vrijeme produženo za oko 2 puta, tj. ako se poveća na oko 20 sekunda ili ako se protrombinska aktivnost smanji na 20-40% (30-32). Zbog izrazite nestalnosti ovako izraženih rezultata, protrombinska se aktivnost izražava indeksom poznatim pod kraticom INR (engl. *International Normalized Ratio*) (32). Taj indeks predstavlja omjer protrombinskog vremena bolesnika i kontrolne osobe, korigiran čimbenikom osjetljivosti pojedinog tromboplastina (ISI – *International Sensitivity Index*). Korištenjem INR omogućena je usporedba rezultata protrombinskog vremena iz različitih laboratorija, neovisno o karakteristikama tromboplastina koji je pritom korišten. Terapijske vrijednosti INR su, za većinu kliničkih entiteta koji zahtijevaju antikoagulantno liječenje, u rasponu od 2 do 3 (31,32).

Povoljni učinci antikoagulantne profilakse (u pravilu se u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama pod istom podrazumijeva primjena varfarina) u bolesnika s nAF pokazani su nizom kliničkih istraživanja i njihovih metaanaliza. Sva istraživanja su potvrdila prednost primjene varfarina u odnosu na placebo i acetilsalicilnu kiselinu (33-36). Njihovom metaanalizom je pokazano 62%-tno godišnje smanjenje relativnog, odnosno 2,7%-tno godišnje smanjenje apsolutnog rizika za tromboembolijske komplikacije (34). Ishemijski moždani infarkti koji su nastajali unatoč primjeni varfarina najčešće su bili posljedica samovoljnog prekida

antikoagulantnog liječenja ili vrijednosti protrombinskog indeksa nižih od terapijskih (34,37). Nasuprot tomu, u bolesnika koji su tijekom primjene varfarina trajno ostvarivali terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa, zabilježeno je 85%-tno smanjenje godišnjeg relativnog rizika za tromboembolijske komplikacije (38). Štoviše, u bolesnika liječenih varfarinom i ukupna smrtnost (svi smrtni ishodi neovisno o uzrocima) je bila za 26% manja u odnosu na bolesnike podvrgnute antiagregacijskom liječenju (34).

Dakle, primjena varfarina, uz održavanje vrijednosti protrombinskog indeksa u terapijskim rasponima, je praćena izrazitim smanjenjem tromboembolijskog rizika (34,39). Stoga je primjena varfarina, uz održavanje terapijskih vrijednosti INR, na temelju znanstveno utemeljenih dokaza, strogo preporučena svim bolesnicima s nAF i pridruženim pokazateljima tromboembolijskog rizika, ako ne postoje jasne kontraindikacije za njegovu primjenu (preporuka klase I, razina dokaza A) (40).

### **1.5.2. Antiagregacijsko liječenje – primjena acetilsalicilne kiseline**

Trombociti sudjeluju u procesu hemostaze tako što prijanjaju na mjesto ozljede arterijske stijenke na kojem se potom sljepljuju i pokreću unutrašnji proces zgrušavanja i retrakciju ugruška (31,41). Njihovu aktivnost pokreće i posreduje niz tvari, među kojima su kolagen, ADP, katekolamini, serotonin, prostaglandini, tromboksan te von Willebrandov činilac (41). Acetilsalicilna kiselina, nasuprot tomu, ometa proces agregacije trombocita tako što ireverzibilno acetilira trombocitnu ciklooksigenazu čime slabi sintezu tromboksana i cikličkih endoperoksida, snažnih posrednika agregacije trombocita i vazokonstrukcije (41).

Acetilsalicilna kiselina istodobno ostvaruje negativan učinak inhibiranjem stvaranja prostaglandina, prvenstveno prostaciklina, snažnog vazodilatatora i antiagregansa (31,41).

No, za razumijevanje terapijskog učinka acetilsalicilne kiseline značajno je da je inhibicija enzima jače i trajnije izražena u trombocitima koji, za razliku od endotelnih stanica arterijske stijenke, ne mogu regenerirati ciklooksigenazu (31,41).

Metaanaliza svih istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost acetilsalicilne kiseline u odnosu na placebo pokazala je 22%-tno smanjenje pojavnosti ishemijskih moždanih infarkta u bolesnika liječenih acetilsalicilnom kiselinom (35,36). Podudarni rezultati zabilježeni su u svim istraživanjima, unatoč tomu što se acetilsalicilna kiselina u njima primjenjivala u različitim dnevnim dozama, u rasponu od 50-1.300 mg (42), temeljem čega je zaključeno da doza acetilsalicilne kiseline nije utjecala na njezinu tromboprotivnu učinkovitost.



Jedino istraživanje koje je pokazalo nadprosječnu učinkovitost acetilsalicilne kiseline je istraživanje poznato pod akronimom SPAF-I (engl. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) u kojem je, u bolesnika koji su dnevno primjenjivali 325 mg acetilsalicilne kiseline, zabilježeno 42%-tno smanjenje rizika od ishemijskog moždanog infarkta (43). To je istraživanje, nadalje, zabilježilo značajno slabiji zaštitni učinak acetilsalicilne kiseline u bolesnika mlađih od 75 godina te značajno slabiji učinak acetilsalicilne kiseline u prevenciji težih i ponovljenih moždanih infarkta (43).

Istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost acetilsalicilne kiseline u odnosu na placebo, uz veću učinkovitost tog lijeka pokazala su veću sigurnost primjene acetilsalicilne kiseline u dnevnoj dozi  $\leq 100$  mg u odnosu na isti lijek primijenjen u dnevnoj dozi  $\geq 300$  mg (43,44). Naime, veće doze acetilsalicilne kiseline su bile praćene značajno većom učestalošću - prvenstveno gastrointestinalnih - krvarenja (43,44).

U istraživanju BAFTA (od engl. *The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study*) primjena varfarina uz vrijednost INR od 2-3 bila je značajno učinkovitija od acetilsalicilne kiseline primijenjene u dnevnoj dozi od 75 mg (35). U tom je istraživanju, u bolesnika liječenih varfarinom, zabilježeno 52% manje ishemijskih i hemoragijskih moždanih infarkta praćenih smrću ili težom psihofizičkom onesposobljenošću. Istodobno, između dviju terapijskih skupina nije zabilježena značajna razlika u pogledu učestalosti velikih krvarenja (35).

Podudarna su opažanja istraživanja poznatog pod akronimom WASPO (od engl. *Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF*) u kojem je ukupna pojavnost krvarenja bila značajno veća u bolesnika liječenih acetilsalicilnom kiselinom (45). Značajno je da je unatoč dvostruko većoj učestalosti intrakranijskih krvarenja u bolesnika liječenih varfarinom, apsolutni rizik njihove pojave u varfarinskoj skupini procijenjen na tek 0,2% godišnje (45).

Na temelju navedenih dokaza, razvidno je da u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF, primjena varfarina ima izrazitu prednost pred primjenom acetilsalicilne kiseline.

Dvostruko antiagregacijsko liječenje - istodobna primjena acetilsalicilne kiseline i klopidoigrela - sprječava tromboembolijske komplikacije tek neznatno učinkovitije od primjene acetilsalicilne kiseline, ali uz učestalost krvarenja usporedivu učestalosti zabilježenoj uz primjenu varfarina (46,47). Dakako, pritom je zaštita od tromboembolijskih komplikacija koju se postiže dvojnim antiagregacijskim liječenjem značajno slabija od zaštite postignute primjenom varfarina (46,47).

### 1.5.3. Antikoagulantno liječenje – novi peroralni antikoagulansi: inhibitori čimbenika IIa i čimbenika Xa

Zbog potrebe trajnog praćenja njegovog učinka i straha od povećanog rizika 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 (48-50). Štoviše, bolesnici koji primjenjuju varfarin su tijekom 30-50% vremena njegovog uzimanja izvan terapijskih raspona protrombinskog indeksa (37). Nerijetko ih u tomu, u strahu od možebitnih nuspojava liječenja, podržavaju i njihovi liječnici (51,52).

U tom se slijedu nastavlja potraga za novim antikoagulantnim lijekovima, koji bi u usporedbi s varfarinom imali jednaku ili veću učinkovitost uz bolji farmakokinetički profil, što bi im omogućilo dugotrajnu učinkovitost lišenu opasnih nuspojava .

Osobine idealnog antikoagulansa prikazane su na Tablici 1 (53).

**Tablica 1.** Osobine idealnog peroralnog antikoagulansa

- učinkovitost najmanje jednaka učinkovitosti varfarina
- predvidiv učinak
- velika terapijska širina
- mala razlika učinka u istog i u različitim bolesnika
- stalna doza
- minimalne međureakcije s hranom i lijekovima
- nepotrebno praćenje učinka
- brz početak i prestanak djelovanja
- rijetki i blagi neželjeni učinci

U tom su se slijedu u kliničkim istraživanjima, a dijelom i u kliničkoj praksi, pojavili novi peroralni antikoagulansi koji se temeljem farmakodinamskih osobina svrstavaju u 2 skupine:

- neposredni inhibitori protrombina (F IIa), u koje ubrajamo dabigatran i AZD0837
- inhibitori F Xa, u koje ubrajamo apixaban, betrixaban, edoxaban, rivaroxaban, LY-517717 i ym 150 (53,54).

Tri su kontrolirana kliničko-farmakološka istraživanja, ARISTOTLE (*The Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), RE-LY (*The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) 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*), istraživala učinak dugotrajne primjene novih peroralnih antikoagulansa (55-57).

Iako su ta istraživanja pokazala da su novi antikoagulansi značajno učinkovitiji od varfarina u odnosu na primarne ciljeve istraživanja – ukupnu pojavnost ishemijskih moždanih infarkta i sustavnih tromboembolizama, njihovi rezultati u odnosu na značajne sekundarne učinke još su uvijek neujednačeni. Ipak, osobito je značajno da je u svim spomenutim istraživanjima učestalost moždanog krvarenja u bolesnika liječenih novim peroralnim antikoagulansima bila značajno manja nego u bolesnika liječenih varfarinom (55-57). Razlika rezultata zabilježena je prvenstveno u odnosu na pojavnost velikih krvarenja, uključujući i krvarenje u probavni sustav. Naime, nedavna metaanaliza koja je uključila istraživanja ARISTOTLE, RE-LY i ROCKET AF, pokazala je da primjenu novih antikoagulansa prati značajno manji ukupni rizik krvarenja, no uz nešto veći rizik krvarenja u probavni sustav (58).

Također, dosadašnja klinička iskustva, napose s dabigatranom, apixabanom i rivaroxabanom, pokazala su i neke nedostatke tih lijekova (Tablica 2) (29,53).

**Tablica 2.** Potencijalni nedostaci novih oralnih antikoagulansa

- ne postoji protuotrov (antidot)
- nije moguće izmjeriti njihov antikoagulantni učinak
- teško je procijeniti suradljivost bolesnika
- ne postoji preporuka za „premoštenje“ liječenja prije kirurških zahvata
- nije poznat njihov dugoročan sigurnosni profil
- nema usporednih („ <i>head – to – head</i> “) istraživanja njihovih učinaka
- dabigatran i apiksaban zahtijevaju dvokratnu dnevnu primjenu što može uzrokovati zaboravljanje („preskakanje“) doze
- dabigatran je udružen s izraženim probavnim smetnjama (dispepsija)
- dabigatran i rivaroxaban zahtijevaju oprez ako se primjenjuju u bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom

Dakle, iako je na temelju dosadašnjih rezultata kliničkih istraživanja moguće predvidjeti skoriju primjenu novih oralnih antikoagulansa u svakodnevnoj kliničkoj praksi, neki objektivni - za sada

neriješeni - nedostaci će još neko vrijeme omogućiti primat varfarina u profilaksi tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF (29,53).

Upućenost bolesnika u dobre i loše učinke lijeka, kojeg će većina od njih primjenjivati cijeli život, značajno utječe na suradnju i učinkovitost liječenja. Suprotno od liječnika koji se nerijetko ustručavaju primijeniti antikoagulantno liječenje u strahu od precijenjenog rizika krvarenja ili trovanja lijekom koje će zahtijevati hospitalizaciju, bolesnici prihvaćaju te komplikacije liječenja u strahu od - po njih neprihvatljivijih događaja- onesposobljavajućeg ishemijskog moždanog infarkta i smrti (29).

Novi su lijekovi, u odnosu na dokazano učinkovit i jeftin varfarin, značajno skuplji. Samo je primjena dabigatrana u pogledu cijene i učinkovitosti usporediva s primjenom varfarina (53). Naime, iako su neke analize u tom pogledu istakle prednost novog lijeka, naredne analize u skupini bolesnika visokog rizika pokazale su prednost dabigatrana samo ako bolesnici u usporednoj varfarinskoj skupini nisu imali dobro regulirane vrijednosti INR (53,59). Dakako, rezultati kliničkih istraživanja nerijetko se značajno razlikuju od svakodnevne kliničke prakse. Stoga bi u spomenute ekonomske analize trebali biti uključeni dodatni troškovi nastali zbog savjetovanja s liječnikom i učestalim određivanjem protrombinskog indeksa.

Razvidno je da su za donošenje konačnih čvrstih stavova o učinkovitosti, potencijalnoj štetnosti i ekonomskoj isplativosti novih antikoagulantnih lijekova potrebna dodatna klinička iskustva. U tom je slijedu, u slučaju razmatranja novih antikoagulanasa kao mogućnosti tromboprotivnog liječenja, bolesniku potrebno izložiti dobrobiti i potencijalne nedostatke ovih lijekova.

## **1.6. Procjena tromboembolijskog rizika**

Tromboembolijske komplikacije, osobito ishemijski moždani infarkt koji predstavlja gotovo 90% svih tromboembolijskih događaja, najteže su komplikacije nAF (7,60). Ipak, unatoč opažanju da je rizik od ishemijskog moždanog infarkta u bolesnika s nAF 2-7 puta veći od rizika u bolesnika sa sinusnim ritmom, klinička istraživanja pokazuju da značajan broj bolesnika s nAF nikad ne doživi tromboembolijsku komplikaciju (4). Stoga pojedinačan rizik za tromboembolijske komplikacije i izbor najpovoljnijeg liječenja, osobito odluka o primjeni varfarina, značajno ovise o pridruženim bolestima i čimbenicima kardiovaskularnog rizika (40,61).

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 za nastanak tromboembolijskih incidenata (61-63). Dakako, svi navedeni čimbenici nemaju jednak učinak na povećanje

tromboembolijskog rizika. Stoga je procjena pojedinačnog rizika za tromboembolijske komplikacije 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 CHADS<sub>2</sub> (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, Stroke*) (62). 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 štiti primjenom antikoagulantnih lijekova.

Tijekom desetljeća primjene CHADS<sub>2</sub> sustava, opažena je njegova nedorečenost u procjeni tromboembolijskog rizika, iz koje proizlaze neodređenosti prilikom izbora tromboprotivnog liječenja. Naime, prema tom sustavu procjene veliki 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. Naime, tijekom godina korištenja CHADS<sub>2</sub> sustava, upozoravano je da se dio bolesnika s umjerenim rizikom nepotrebno izlaže neželjenim učincima antikoagulantnog liječenja, dok je s druge strane dio bolesnika nedovoljno zaštićen jednakopravnom primjenom acetilsalicilne kiseline (62,63). Lip je, primjerice, pokazao da gotovo 30% bolesnika s nAF može biti svrstano u skupinu umjerenog rizika te biti liječeno acetilsalicilnom kiselinom, iako bi ti bolesnici imali značajno veću dobit od primjene varfarina (62).

Temeljem opaženih nedostataka, stari je sustav procjene doraden pridruživanjem novih čimbenika tromboembolijskog rizika s ciljem da se iz heterogene i nejasno određene skupine bolesnika umjerenog tromboembolijskog rizika izdvoje oni s većim izgledom za neželjene i nerijetko pogibeljne tromboembolijske komplikacije.

Dakle, unapređenje CHADS<sub>2</sub> sustava u CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustav procjene (Tablica 3), imalo je za cilj iz „sive zone“ umjerenog rizika izdvojiti bolesnike s većom koristi od štetnosti primjene antikoagulantnog liječenja (40,63). Za razliku od starog sustava, u kojem je najveći tromboembolijski rizik iskazan zbrojem 6, novim sustavom procjene najveći tromboembolijski rizik je iskazan zbrojem 9 (40,63).

Tromboembolijski rizik se pritom progresivno povećava s 1,3% godišnje u bolesnika sa CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbrojem 1 do 15,2% godišnje u bolesnika sa zbrojem 9 (40,63).

**Tablica 3.** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovni sustav za procjenu tromboembolijskog rizika (prilagođeno prema referenciji 40) – tumačenje akronima i prikaz sustava bodovanja

	<b>Čimbenik rizika</b>	<b>Bodovi</b>
<b>C</b>	kongestivno popuštanje srca <i>congestive heart failure</i>	1
<b>H</b>	Hipertenzija <i>hypertension</i>	1
<b>A</b>	dob > 75 <i>age &gt;75 years</i>	2
<b>D</b>	šećerna bolest <i>diabetes mellitus</i>	1
<b>S</b>	moždani infarkt/tromboembolizam <i>stroke/thromb-embolism</i>	2
<b>V</b>	žilne bolesti <i>vascular disease</i>	1
<b>A</b>	dob 65-74 god <i>age 65-74 years</i>	1
<b>S</b>	spol (primjerice, ženski spol) <i>sex category (i.e. female sex)</i>	1
	<b>Najveći mogući zbroj</b>	<b>9</b>

Zbog sklonosti ponavljanja 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 primjena antikoagualansa obavezna (40,63). Naime, bolesnici s nAF koji su preboljeli ishemijski moždani infarkt (ili neku drugu tromboembolijsku komplikaciju) imaju 10-20%-tni rizik novog ishemijskog moždanog infarkta tijekom narednih 12-24 mjeseca (64).

Uz dodavanje novih čimbenika tromboembolijskog rizika (koronarne i periferne arterijske bolesti te ženskog spola), najznačajnija je promjena starog sustava procjene učinjena u kategoriji dobi.

Naime, u framinghamskoj kohorti dob bolesnika s nAF pokazana je nezavisnim predskazateljem tromboembolijskih komplikacija; učestalost tromboembolijskih incidenata se progresivno povećavala od 0,5% u bolesnika mlađih od 65 godina do 24% u osamdesetogodišnjaka, čak i u slučaju nepridruženih srčanih bolesti i čimbenika kardiovaskularnog rizika (40). Zbog toga su u novom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustavu procjene, dobi bolesnika  $\geq 75$  godina pridružena 2 boda, čime su ti bolesnici i u slučaju nepostojanja drugih čimbenika svrstani u skupinu velikog tromboembolijskog rizika i zahtijevaju primjenu antikoagulansa (40).

Pridruživanjem po 1 boda ženskom spolu, dobi od 64-75 godina te bolestima žilnog sustava (koronarna bolest srca, periferna arteriopatija, aterosklerotski plakovi aorte), omogućeno je pribrajanje dodatnih bodova bolesnicima mlađim od 75 godina koji su - u slučaju postojanja navedenih čimbenika - svrstani u skupinu velikog rizika u kojoj je jedina ispravna terapijska odluka primjena varfarina; primjenom starog sustava procjene ti bi bolesnici bili svrstani u skupinu malog ili umjerenog rizika i mogli bi biti liječeni acetilsalicilnom kiselinom (40).

Jednostavnija i brža prosudba tromboembolijskog rizika omogućena je podjelom prikazanom u Tablici 4, prema kojoj CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroj 0 označava mali, 1 umjeren, a  $\geq 2$  veliki tromboembolijski rizik (40). Primjena trajnog antikoagulantnog liječenja obavezna je u bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbrojem  $\geq 2$  (preporuka klase I, razina dokaza A) (40). U bolesnika s umjerenim tromboembolijskim rizikom (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroj 1) dozvoljena je primjena obje terapijske opcije, no i u toj skupini bolesnika prednost ima varfarin. Primjena acetilsalicilne kiseline preporučena je samo u bolesnika s nAF i malim tromboembolijskim rizikom (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroj 0), uz napomenu da u toj skupini tromboembolijskog rizika bolesnici ne moraju primjenjivati zaštitno liječenje (40).

U slijedu procjene tromboembolijskog rizika i potrebe antikoagulantnog liječenja zanimljiva su opažanja nekolicine kliničkih, presječnih istraživanja o povezanosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava i ugrušaka zabilježenih transezofagusnom ehokardiografijom, u bolesnika s nAF (64). Naime, osnovno opažanje tih istraživanja je da težina tromboembolijskog rizika procijenjena CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustavom nije primjerena u prosudbi postojanja ugrušaka u aurikuli lijeve pretkljetke. Naime, u podstudiji istraživanja poznatog pod akronimom ACUTE (od engl. the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography) autori su, transezofagusnom ehokardiografijom, prije izvođenja elektrokardioverzije, zabilježili ugruške u aurikuli u 10% bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbrojem 0 i 35% bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbrojem 1 (64).

Razvidno je da CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustav procjene tromboembolijskog rizika ne može sa sigurnošću isključiti postojanje ugrušaka u aurikuli lijeve pretkljetke niti u bolesnika s niskim

tromboembolijskim rizikom, koji - prema smjernicama stručnih društava - ne zahtijevaju primjenu trombopofilakse. Uvod je to, u najvjerojatniju, još širu primjenu antikoagulantnih lijekova i njihovo preuzimanje vodećeg mjesta i u trombopofilaksi bolesnika s malim tromboembolijskim rizikom.

**Tablica 4.** Prijedlog postupnika za trombopofilaksu u bolesnika s pAF (prilagođeno prema referenciji 40)

Kategorija tromboembolijskog rizika	CHA2DS2-VASc zbroj	Preporučeno antitrombotsko liječenje
<b>Veliki tromboembolijski rizik</b> jedan veliki čimbenik rizika* ili $\geq 2$ klinički značajna „ne-velika“ čimbenika†	$\geq 2$	antikoagulantno liječenje – varfarin doziran prema ciljnom INR (2,0-3,0)
<b>Umjeren tromboembolijski rizik</b> jedan klinički značajan „ne-veliki“ čimbenik rizika	1	antikoagulantno liječenje (varfarin ili acetilsalicilna kiselina (75-325 mg/dan) prednost: antikoagulantno liječenje
<b>Mali tromboembolijski rizik</b> bez čimbenika rizika	0	aspirin 75-325 mg/dan ili bez antitrombotskog liječenja; prednost: bez antitrombotskog liječenja

\*Veliki čimbenici rizika: preboljeli moždani infarkt (CVI)/prolazni ishemijski napad (TIA) ili drugi tromboembolijski događaj; starija životna dob ( $\geq 75$  god); †klinički značajni „ne-veliki“ čimbenici rizika: popuštanje srca (umjeren do teška disfunkcija lijeve klijetke, dogovorno određena kao istisna frakcija lijeve klijetke  $\leq 40\%$ ), hipertenzija, šećerna bolest, ženski spol, dob od 65-74 godine, bolest krvožilja (preboljeli infarkt miokarda, složeni plak aorte, periferna arteriopatija).

### 1.7. Krvarenje kao komplikacija antikoagulantnog liječenja

Primjenu varfarina odlikuje uski terapijski profil. Na njegovu složenu farmakokinetiku utječe primjena drugih lijekova, konzumiranje alkohola, promjenjivost unosa i apsorpcije vitamina K,



bolest jetre i bubrega (31). Stoga, primjenu varfarina prate komplikacije uzrokovane njegovim pojačanim učincima.

Najčešća komplikacija primjene varfarina su krvarenja u središnji živčani, probavni ili spolno-mokraćni sustav (31,65). U bolesnika koji trajno primjenjuju varfarin, godišnji rizik za smrtonosna krvarenja procjenjuje se na 0,6%, za velika nesmrtonosna krvarenja na 3%, a za mala krvarenja na 9,6% (31,65). Istodobno se godišnji rizik smrtonosnih i invalidizirajućih moždanih infarkta, ovisno o pojedinačnim značajkama bolesnika, kreće u rasponu od 2,2% do 15,2% (66). Razvidno je, stoga, da korist od primjene varfarina u bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom značajno nadilazi njegovu možebitnu štetnost.

Učestalost krvarenja je neposredno povezana s povećanom vrijednosti protrombinskog indeksa i vremena tijekom kojeg se pojačan antikoagulantni učinak bilježi (31,35). Najpovoljniji omjer zaštite od ishemijskog moždanog infarkta i nastanka varfarinom uzrokovanog krvarenja pruža vrijednost protrombinskog indeksa iskazana vrijednošću INR u rasponu od 2-3 (31,35).

Strah od moždanog krvarenja je najčešći razlog neprimjenjivanja trajnog antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF (35,65). Stoga je, u cilju brze procjene rizika krvarenja, temeljem rezultata istraživanja *EuroHeart Survey*, oblikovan jednostavan bodovni sustav poznat pod akronimom HAS-BLED (Tablica 5) (40). Najveći zbroj bodova, procijenjen ovim bodovnim sustavom, za jednog bolesnika iznosi 9 (40). Zbroj  $\geq 3$  upućuje na povećan rizik krvarenja i potrebu pomnijeg odmjeravanja koristi i štete od primjene antikoagulantnog liječenja (preporuka klase IIa, razina dokaza B) (40).

Ipak, budući da su posljedice tromboembolijskih komplikacija (smrt, teško duševno i tjelesno onesposobljenje bolesnika) značajno teže od posljedica liječenjem izazvanog krvarenja, znanstveni dokazi su na strani antikoagulantnog liječenja; ono se bolesnicima velikog tromboembolijskog rizika smije ustegnuti tek u iznimnim slučajevima.

**Tablica 5.** HAS-BLED bodovni sustav za procjenu rizika krvarenja (prilagođeno prema referenciji 40) – tumačenje akronima i prikaz sustava bodovanja

	<b>Kliničke značajke*</b>	<b>Bodovi</b>
<b>H</b>	hipertenzija <i>hypertension</i>	1
<b>A</b>	poremećena funkcija jetre ili bubrega (1 bod svaki) <i>abnormal liver and renal function</i>	1 ili 2
<b>S</b>	moždani infarkt <i>stroke</i>	1
<b>B</b>	krvarenje <i>bleeding</i>	1
<b>L</b>	nestalan INR <i>labile INRs</i>	1
<b>E</b>	starija dob (>65 godina) <i>elderly (age &gt;65 years)</i>	1
<b>D</b>	lijekovi ili alkohol (1 bod svaki) <i>drugs or alcohol</i>	1 ili 2
	<b>Najveći mogući zbroj</b>	<b>9</b>

\*Kliničke značajke: hipertenzija – sistolički tlak >160 mm Hg; oštećenje jetre – kronična bolest (primjerice ciroza) ili biokemijski pokazatelji značajnog oštećenja (AST, ALT >3x iznad referentnih vrijednosti); oštećenje funkcije bubrega – transplantirani bubreg, dijaliza, serumski kreatinin >200 μmol/l; krvarenje – ranije krvarenje u središnji živčani, probavni, spolno-mokraćni sustav; nestalan INR – ranije trovanje varfarinom; lijekovi – nesteroidni antireumatici, antiagregansi; unos alkohola >14 g/dan.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni ciljevi prikazanog istraživanja su bili odrediti udio bolesnika s nAF:

1. koji su prije prijama na liječenje zbog ishemijskog moždanog infarkta primjenjivali antiagregacijsko ili antikoagulantno liječenje
2. kojima je antikoagulantno liječenje propisano prilikom otpusta s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta.

Sporedni ciljevi istraživanja su bili:

1. procijeniti primjenu zaštitnog liječenja u odnosu na rizik krvarenja određen HAS-BLED sustavom
2. u bolesnika koji su prilikom nastajanja ishemijskog moždanog infarkta primjenjivali antikoagulantno liječenje, procijeniti kvalitetu zaštite na temelju vrijednosti INR određenog prilikom prijama
3. procijeniti ishod bolesnika (smrtni ishod ili preživljenje) u odnosu na oblik zaštitnog antitrombotskog liječenja, tromboembolijski rizik i rizik krvarenja.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanjem su obuhvaćeni svi bolesnici s nAF hospitalizirani zbog ishemijskog moždanog infarkta na 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 atrijskom fibrilacijom) do 31. prosinca 2011. godine. Susljedno, prema redoslijedu prijama na bolničko liječenje, uključeni su svi bolesnici s prijavnim dijagnozama *Insultus cerebrovascularis ischaemicus, Fibrillatio atriorum permanens*.

Istraživanje je provedeno sukladno načelima Helsinške deklaracije, a odobreno je od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Zbog ustroja istraživanja - radilo se o presječnom retrospektivnom opservacijskom istraživanju - Etičko povjerenstvo nije zahtijevalo informirani pristanak bolesnika.

### **3.2. Postupci**

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

#### **3.2.1. Kliničko-antropometrijski parametri**

Bilježeni su sljedeći antropometrijski parametri i podatci iz osobne anamneze: spol, dob (god), ranije bolesti i/ili čimbenici kardiovaskularnog rizika - arterijska hipertenzija, šećerna bolest, preboljeli infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, preboljeli moždani infarkt ili prolazni ishemijski napadaj (TIA), liječenje zbog krvarenja u središnji, probavni ili spolno-mokraćni sustav te liječenje zbog trovanja varfarinom.

Nadalje, bilježeni su podatci o antikoagulantnom i/ili antiagregacijskom liječenju preporučenom u trenutku prijama i otpusta bolesnika.

U cilju procjene rizika krvarenja bilježena je srednja vrijednost tri mjerenja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka (mm Hg) tijekom najmanje pet dana bolničkog liječenja. Također, bilježen je podatak o primjeni lijekova i hrane s djelovanjem na farmakokinetiku antagonista vitamina K, napose primjena nesteroidnih antireumatika (NSAR) i konzumiranje alkohola. Količina NSAR koja može utjecati na farmakokinetiku varfarina te tako remetiti stabilnost protrombinskog indeksa određena je kao tjedni unos  $\geq 2$  njihove dnevno definirane doze. Farmakokinetički značajnim unosom alkohola smatrao se dnevni unos alkohola  $\geq 14$  g (odgovara, primjerice, dnevnom unosu većem od 4 dl vina, 1 l piva ili 0,6 dl koncentriranih alkoholnih pića).

### **3.2.2. Laboratorijski parametri**

U svih bolesnika bilježene su vrijednosti glikemije (mmol/l), jetrenih transaminaza (j/l) alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST), kreatinina ( $\mu\text{mol/l}$ ) i protrombinskog indeksa iskazanog INR-om.

### **3.2.3. Definicija čimbenika tromboembolijskog rizika i čimbenika povećanog rizika krvarenja**

#### **3.2.3.1. Čimbenici tromboembolijskog rizika**

Arterijska hipertenzija određena je vrijednostima arterijskog tlaka  $>140/90$  mm Hg zabilježenima u najmanje dva uzastopna mjerenja tijekom prva dva dana hospitalizacije ili prehospitalnom primjenom antihipertenziva.

Šećerna bolest određena je glikemijom natašte  $> 6,9$  mmol/l ili glikemijom  $> 11,0$  mmol/l zabilježenom u bilo koje vrijeme, odnosno primjenom inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika prilikom uključivanja u istraživanje.

Kongestivno popuštanje srca je određeno na temelju ranije medicinske dokumentacije o liječenju zbog srčanog zatajenja ili kliničkim (galop 3. tona, inspiratorni šumovi nad plućima, zastoje vratne vene, edemi donjih udova, izljevi u prsištu i/ili slobodna tekućina u trbušnoj šupljini), radiološkim (zastojni hilusi, pleuralni izljevi) ili ehokardiografskim (istisna frakcija lijeve klijetke  $\leq 40\%$ ) pokazateljima srčanog popuštanja zabilježenim tijekom ili u bilo koje vrijeme prije hospitalizacije.

#### **3.2.3.2. Čimbenici rizika krvarenja**

Oštećenje jetrene funkcije je određeno kao od ranije poznata kronična bolest jetre (steatohepatitis, ciroza jetre, kronični B ili C hepatitis) ili porast jetrenih transaminaza (AST i/ili ALT) 3 puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti.

Oštećenje bubrežne funkcije je određeno kroničnim popuštanjem bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu, stanjem nakon transplantacije bubrega ili vrijednostima serumskog kreatinina  $> 200$   $\mu\text{mol/l}$ .

Nestalnim vrijednostima protrombinskog indeksa smatrane su vrijednosti INR  $>4$  zabilježene prilikom prijama na liječenje ili podatak o ranijem bolničkom liječenju zbog izrazito povišenih vrijednosti INR („trovanje varfarinom“).

Nereguliranom arterijskom hipertenzijom smatrane su vrijednosti sistoličkog tlaka  $\geq 160$  mm Hg prilikom hospitalizacije, neovisno o primjeni antihipertenzivnog liječenja.

### 3.2.4. Statistička raščlamba podataka

Kategoričke varijable prikazane su kao proporcije, a kontinuirane kao aritmetička sredina i standardna devijacija ( $X \pm SD$ ) ili medijani. U testiranju razlika između kontinuiranih varijabla korišten je Studentov test ili Mann-Whitney test, a kategoričkih varijabla  $\chi^2$  – test ili Fisherov test. Logističkom regresijom je procijenjena 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 antikoagulantnog ili antiagregacijskog liječenja (zavisne varijable). Ista raščlambena metoda primijenjena je u procjeni nezavisne povezanosti navedenih kliničkih varijabla (nezavisne varijable) i smrtnog ishoda bolesnika (zavisna varijabla) te nezavisne povezanosti tih kliničkih karakteristika s odlukom o primjeni antikoagulantnog liječenja prilikom otpusta bolesnika s liječenja. Rezultati su izraženi kao vrijednost P, uz izračunavanje omjera prigoda (OR; engl. *odds ratio*) i 95%-tnog raspona pouzdanosti (CI; engl. *confidence interval*). Razina statističke značajnosti određena je kao  $P < 0,05$ . Rezultati su prikazani tablično ili grafički.

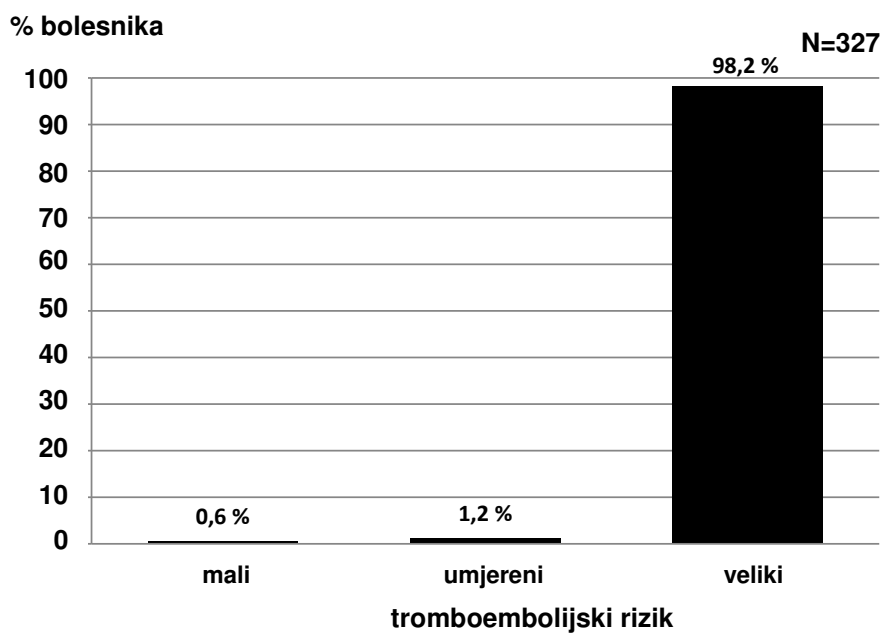
U obradi podataka je primijenjen statistički program *SPSS Statistics* (verzija 14.0, *SPSS Inc, Chicago, SAD*).



#### **4. RESULTATI**

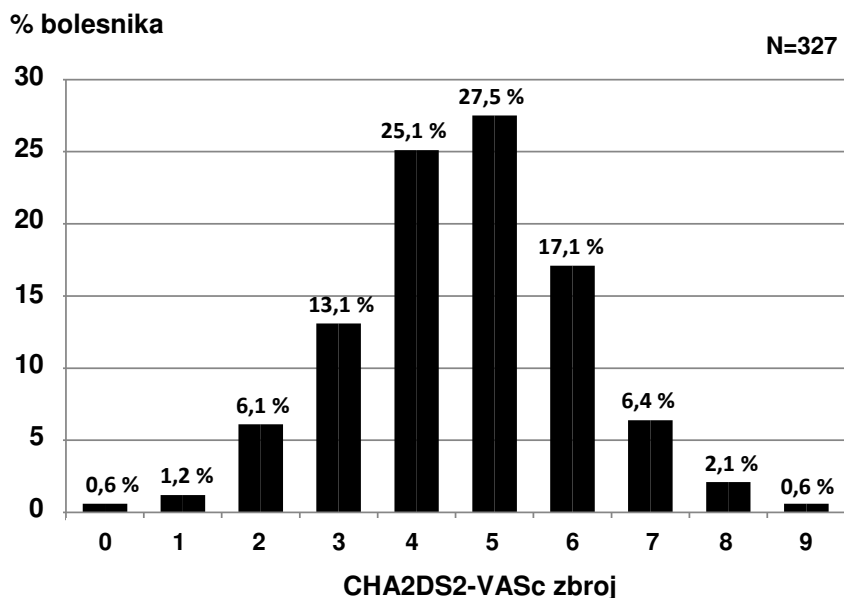
Tijekom 14-mjesečnog razdoblja provođenja istraživanja, u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split zbog ishemijskog moždanog infarkta liječeno je 1367 bolesnika. U istraživanje je uključeno 327 (23,9%) bolesnika, 184 (56%) žena i 143 (44%) muškaraca u kojih je zabilježena trajna nAF. Prosječna dob žena, 81 (56-99) godina, bila je statistički značajno veća od prosječne dobi muškaraca, 77 (51-99) godina ( $P < 0,001$ ).

Prema  $CHA_2DS_2-VASc$  sustavu vrjednovanja tromboembolijskog rizika, 321 (98,2%) bolesnik pripadao je skupini velikog, 4 (1,2%) bolesnika pripadala su skupini umjerenog, a 2 (0,6%) bolesnika skupini malog tromboembolijskog rizika (Slika 7).



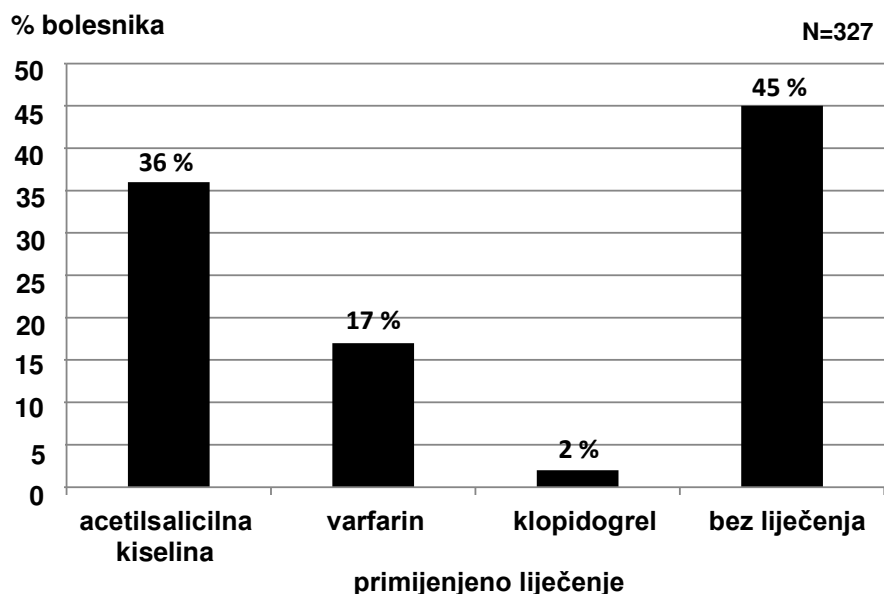
**Slika 7.** Bolesnici s ishemijskim moždanim infarktom i trajnom nAF svrstani prema kategorijama tromboembolijskog rizika

Raspodjela bolesnika prema vrijednostima  $CHA_2DS_2-VASc$  zbroja, od najmanjeg 0 do najvećeg 9, je prikazana na slici 8. Najveći postotak bolesnika imao je vrijednosti  $CHA_2DS_2-VASc$  zbroja 4 (25,1%) i 5 (27,5%), potom 3 (13,1%) i 6 (17,1%).



**Slika 8.** Bolesnici s ishemijskim moždanim infarktom i trajnom nAF svrstani prema vrijednostima CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroja

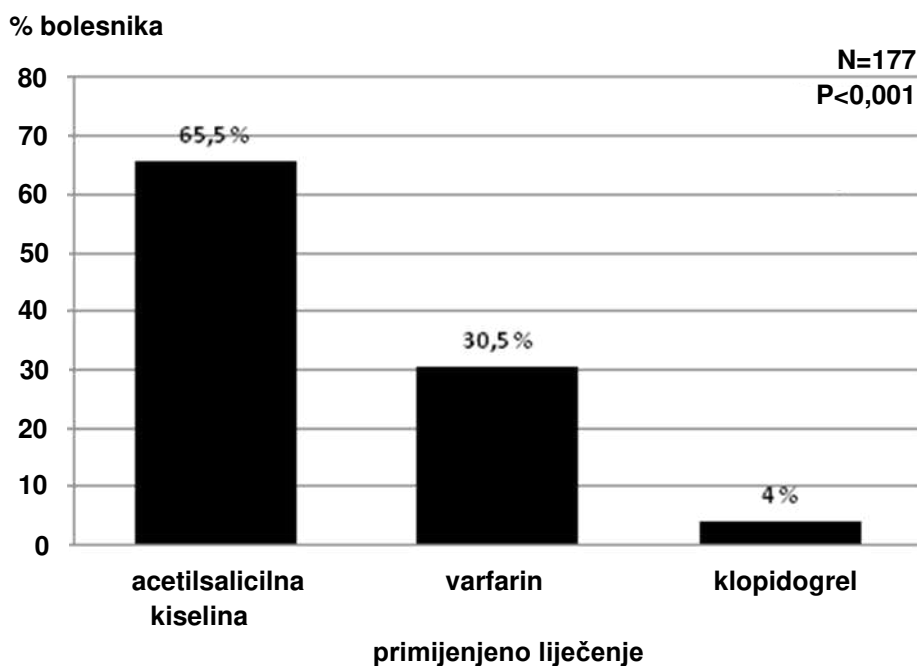
Prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta tromboprolaktičko liječenje je primjenjivalo tek nešto više od polovine ispitanika [179 (55%) prema 148 (45%)]. Njih 117 (36%) je liječeno acetilsalicilnom kiselinom, 55 (17%) varfarinom i 7 (2%) klopidogrelom (Slika 9).



**Slika 9.** Tromboprolaktičko liječenje u bolesnika s nAF i ishemijskim moždanim infarktom u trenutku prijama

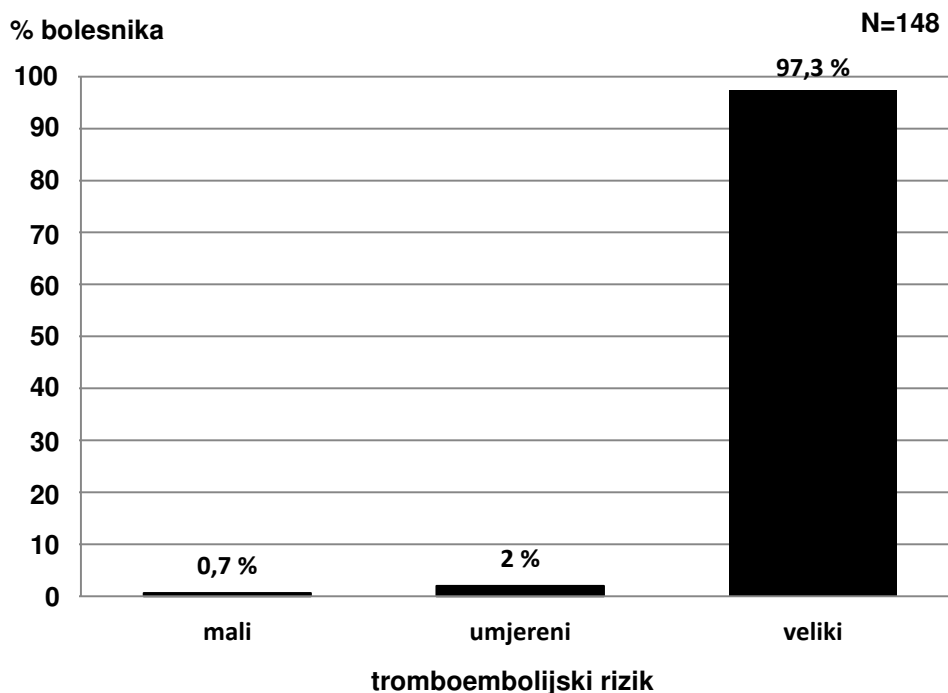
Od 179 liječenih bolesnika, 177 (98,8%) ih je pripadalo skupini velikog tromboembolijskog rizika, dok su preostala 2 bolesnika bila raspodijeljena u skupinu umjerenog i malog tromboembolijskog rizika.

Među liječenim bolesnicima s velikim tromboembolijskim rizikom, 116 (65,5%) ih je koristilo acetilsalicilnu kiselinu, 54 (30,5%) varfarin, a 7 (4%) klopidogrel ( $P < 0,001$ ) (Slika 10). Od preostala 2 bolesnika, bolesnik s malim tromboembolijskim rizikom bio je liječen acetilsalicilnom kiselinom, a bolesnik s umjerenim rizikom, varfarinom.



**Slika 10.** Tromboprolaktičko liječenje u bolesnika s nAF i velikim tromboembolijskim rizikom prilikom prijama na liječenje zbog ishemijskog moždanog infarkta

Od 148 bolesnika koji prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta nisu primjenjivali tromboprolaktičko liječenje, 144 (97,3%) bolesnika pripadala su skupini velikog tromboembolijskog rizika, 3 (2%) bolesnika skupini umjerenog, a 1 (0,7%) bolesnik skupini malog tromboembolijskog rizika (Slika 11).



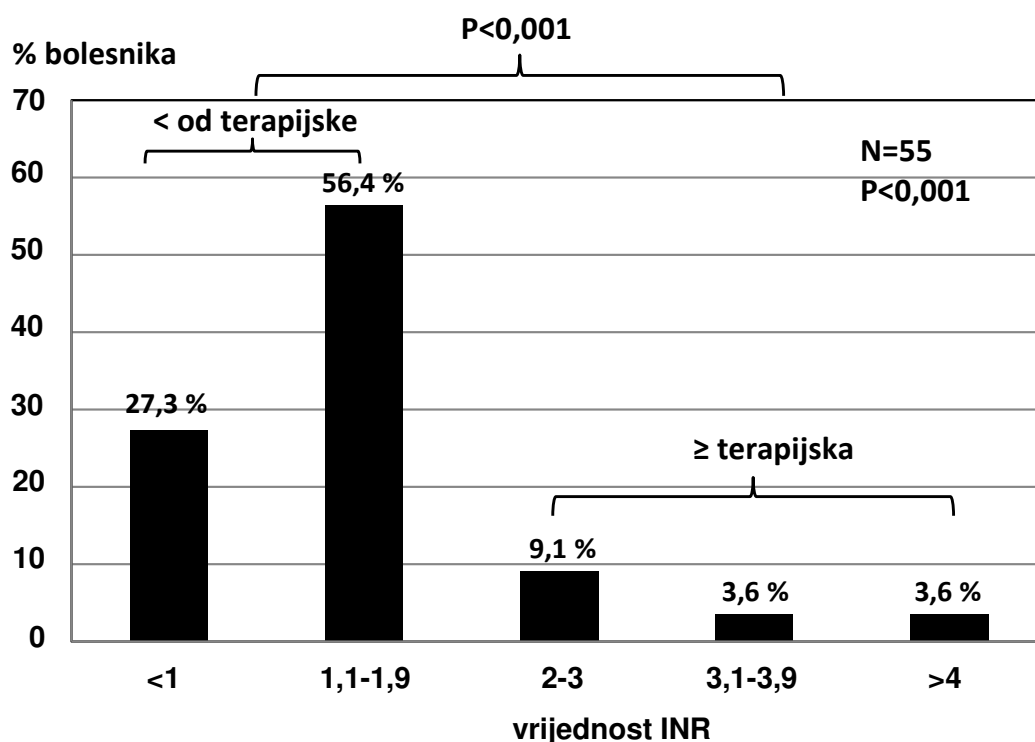
**Slika 11.** Bolesnici s ishemijskim moždanim infarktom i trajnom nAF koji prije hospitalizacije nisu primjenjivali tromboprolifaktičko liječenje svrstani prema kategorijama tromboembolijskog rizika

Pedeset i pet bolesnika (16,8% od ukupnog broja ispitanika), 1 iz skupine umjerenog i 54 iz skupine velikog tromboembolijskog rizika, je ishemijski moždani infarkt doživjelo unatoč primjeni varfarina. Vrijednosti njihovog protrombinskog indeksa iskazanog INR-om, prilikom prijama na liječenje prikazane su na Slici 12.

Četrdeset i šest (83,7%) bolesnika je imalo INR ispod terapijskih, a 9 (16,4%) bolesnika u terapijskim ili vrijednostima nešto višim od terapijskih ( $P < 0,001$ ). Naime, u 15 (27,3%) bolesnika zabilježene su vrijednosti INR  $\leq 1$ , u 31 (56,4%) bolesnika vrijednosti su bile u rasponu od 1,1-1,9, u 5 (9,1%) bolesnika u rasponu od 2-3, u 2 (3,6%) bolesnika od 3,1-3,9, a u 2 (3,6%) bolesnika vrijednosti INR-a su bile  $\geq 4$  (Slika 12).

Ako se promatra ukupna skupina ispitanika tek je 5 (1,5%) bolesnika ishemijski moždani infarkt povezan s nAF doživjelo za vrijeme pravilno provedene tromboembolijske profilakse

(antikoagulantno liječenje uz vrijednosti INR 2-3). U 11 (35,5%) bolesnika koji su koristili varfarin zabilježene su vrijednosti INR od 1,5-1,9.

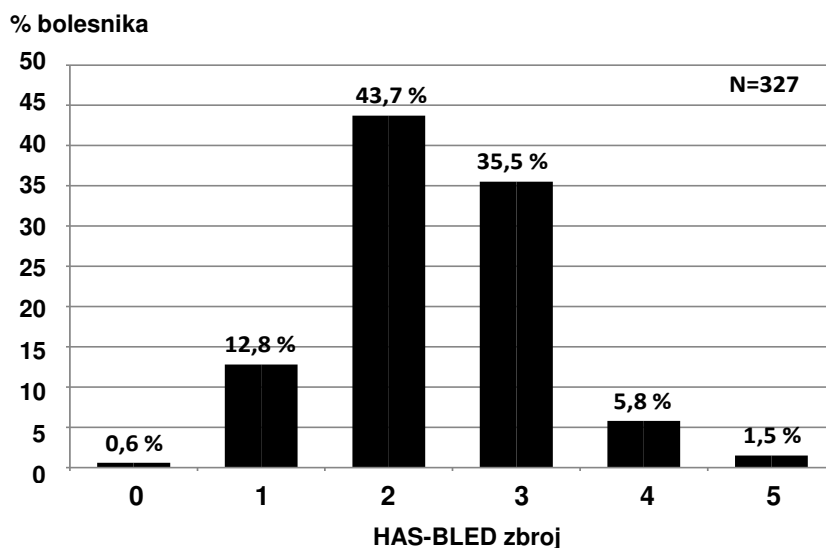


**Slika 12.** Vrijednosti INR-a u bolesnika koji su ishemijski moždani infarkt doživjeli tijekom primjene varfarina

Prema HAS-BLED sustavu vrjednovanja, 187 (57%) bolesnika je imao mali, a 140 (43%) bolesnika veliki rizik krvarenja.

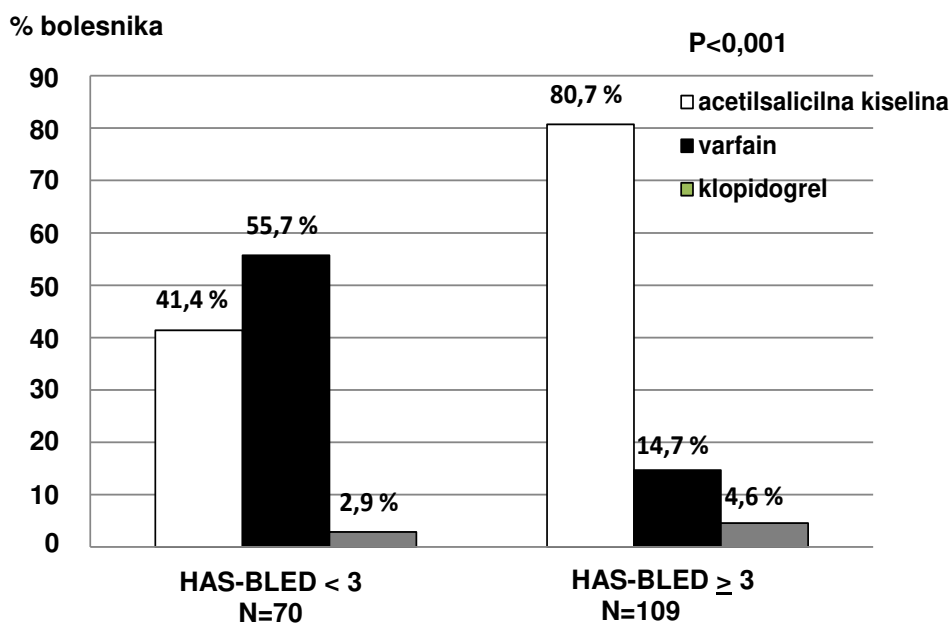
Ipak, kako je razvidno iz slike 13, 92% bolesnika je pripadao HAS-BLED zbrojevima  $\leq 3$ ; naime, HAS-BLED zbroj 3 je zabilježen u 35,5%, 2 u 43,7% i 1 u 12,8% bolesnika.

Tek je 7,3% bolesnika imalo HAS-BLED zbroj  $\geq 4$ , i to 5,8% bolesnika HAS-BLED zbroj 4, a 1,5% bolesnika zbroj 5. Ni u jednog bolesnika nisu zabilježene vrijednosti HAS-BLED zbroja od 6-9.



**Slika 13.** Bolesnici s ishemijskim moždanim infarktom i trajnom nAF svrstani prema vrijednostima HAS-BLED zbroja

Tromboprolifaktičko liječenje je primjenjivalo 70 (37,4%) bolesnika s malim i 109 (77,9%) bolesnika 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%) bolesnika s velikim rizikom krvarenja, a klopidogrel 2 (2,9%) bolesnika s malim i 5 (4,6%) bolesnika s velikim rizikom krvarenja ( $P < 0,001$ ) (Slika 14).



**Slika 14.** Primjena tromboprolifaktičkog liječenja u bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom i nAF u odnosu na rizik krvarenja procijenjen HAS-BLED sustavom

Usporedbom bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom koji su prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta primjenjivali antikoagulantno liječenje, s bolesnicima iste skupine tromboembolijskog rizika koji to liječenje nisu koristili, u potonjih je zabilježen značajno veći udio bolesnika s velikim rizikom krvarenja prema HAS-BLED sustavu (45,6% prema 29%,  $P=0,024$ ) te značajno veći broj bolesnika s nereguliranom arterijskom hipertenzijom (46,3% prema 29%,  $P=0,018$ ). Učestalost drugih promatranih pokazatelja između navedenih skupina nije bila statistički različita (Tablica 6).

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%;  $P=0,002$ ). Učestalost drugih promatranih pokazatelja između navedenih skupina nije bila statistički različita (Tablica 6).

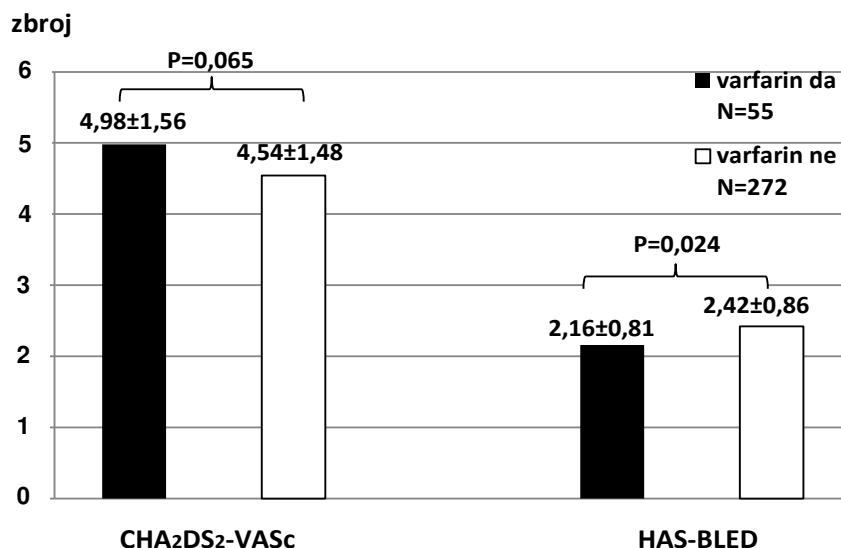
**Tablica 6.** Raspodjela čimbenika tromboembolijskog rizika i rizika krvarenja u bolesnika s nAF hospitaliziranih zbog ishemijskog moždanog infarkta u odnosu na primjenu varfarina

Čimbenici rizika	Broj (%) bolesnika		<i>P</i>
	Varfarin da 55 (100)	Varfarin ne 272 (100)	
Dob $\geq 75$ 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 popuštanje 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)	<b>0,002</b>
Periferna arteriopatija	21 (38)	80 (29)	0,261
Koronarna bolest	6 (11)	34 (12)	0,918
Neregulirana hipertenzija	16 (29)	126 (46,3)	<b>0,018</b>
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 <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc zbroj $\geq 2$	54 (98)	267 (98)	1
HAS-BLED zbroj $\geq 3$	16 (29)	124 (45,6)	<b>0,024</b>

NSAR – nesteroidni antireumatici



Prosječna vrijednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroja između skupina bolesnika koji su ili nisu primjenjivali varfarin se nije statistički razlikovala (4,98±1,56 prema 4,54±1,48, P=0,065). Istodobno, prosječna vrijednost HAS-BLED zbroja je bila statistički značajno veća u skupini bolesnika koji nisu primjenjivali varfarin (2,16±0,81 prema 2,42±0,86, P=0,024) (Slika 15). Unatoč razlici, obje su skupine bolesnika prema prosječnoj vrijednosti HAS-BLED zbroja pripadale malom riziku krvarenja (HAS-BLED < 3).



**Slika 15.** Vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED zbroja u bolesnika s ishemijskim moždanim infarktomb i nAF u odnosu na predhospitalnu primjenu varfarina

Multiplom logističkom regresijom u koju su kao nezavisne varijable uključene dob, spol, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, kongestivno popuštanje srca, podatak o ranijem krvarenju, neregulirana arterijska hipertenzija, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroj, HAS-BLED zbroj, 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 (Tablica 7).

**Tablica 7.** Pretkazatelji propisivanja varfarina pri prijemu bolesnika

Primjena varfarina	OR	(95% CI)	P
Raniji tromboembolijski događaj	2,5	1,4-4,5	<b>0,003</b>
Neregulirana arterijska hipertenzija	0,47	0,25-0,89	<b>0,019</b>

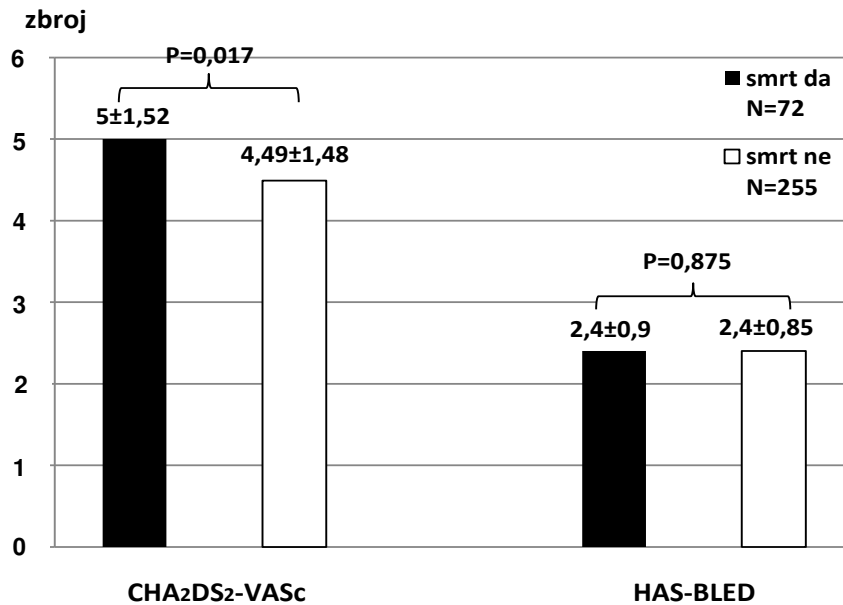
Smrtni ishod je zabilježen u 72 (22,2%) bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom i nAF. Usporedba ispitivanih pokazatelja između skupina preživjelih i umrlih bolesnika prikazana je u Tablici 8.

Jedina statistički značajna razlika između navedenih skupina bila je veća učestalost kongestivnog popuštanja srca u skupini umrlih bolesnika (72% prema 21%,  $P < 0,001$ ). Razlika između skupina za dob  $\geq 75$  godina je bila na granici statističke značajnosti (79% prema 66%,  $P = 0,050$ ), dok razlike ostalih parametara nisu bile statistički značajne.

**Tablica 8.** Čimbenici tromboembolijskog rizika i rizika krvarenja u preživjelih i umrlih bolesnika s nAF liječenih zbog ishemijskog moždanog infarkta

Čimbenici rizika	Broj (%) bolesnika		P
	umrli 72 (100)	preživjeli 255 (100)	
Dob $\geq 75$ godina	57 (79)	169 (66)	0,050
Dob 65-74 godina	12 (17)	66 (26)	0,105
Ženski spol	42 (58)	142 (56)	0,791
Kongestivno popuštanje srca	52 (72)	54 (21)	<b>&lt;0,001</b>
Arterijska hipertenzija	50 (69)	200 (78)	0,153
Šećerna bolest	26 (36)	71 (27)	0,226
Tromboembolijske komplikacije	19 (26)	79 (31)	0,545
Periferna arteriopatija	16 (22)	85 (33)	0,097
Koronarna bolest	11 (15)	29 (11)	0,372
Neregulirana hipertenzija	32 (44)	110 (43)	0,30
Oštećena funkcija jetre	6 (8)	7 (3)	0,072
Oštećena funkcija bubrega	5 (7)	7 (3)	0,187
Povećani dnevni unos alkohola	7 (10)	24 (9)	1
Farmakološki značajna primjena NSAR	2 (3)	18 (7)	0,289
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc zbroj $\geq 2$	71 (98)	250 (98)	1
HAS-BLED zbroj $\geq 3$	30 (42)	110 (42)	0,930
Acetilsalicilna kiselina	23 (32)	94 (37)	0,529
Varfarin	17 (24)	38 (15)	0,117
Klopidogrel	1 (1,4)	6 (2,4)	0,970

Prosječna vrijednost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroja je bila statistički značajno veća u skupini umrlih (5±1,52 prema 4,49±1,48; P=0,017), dok se prosječne vrijednosti HAS-BLED zbroja između skupina umrlih i preživjelih bolesnika nisu značajno razlikovale (2,4±0,9 prema 2,4±0,85, P=0,875) (Slika 16).



**Slika 16.** Vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED zbroja u odnosu na ishod bolesnika

Multiplom logističkom regresijom u koju su kao nezavisne varijable uključene dob, spol, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, kongestivno popuštanje srca, podatak o ranijem krvarenju, neregulirana arterijska hipertenzija, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroj, HAS-BLED zbroj nezavisnim prediktorima smrtnosti od ishemijskog moždanog infarkta potvrđeni su dob bolesnika  $\geq 75$  god (P= 0,039) i kongestivno popuštanje srca (P<0,001) (Tablica 9).

**Tablica 9.** Prediktori smrtnosti u bolesnika s nAF i ishemijskim moždanim infarktom

Smrtni ishod	OR	(95% CI)	P
Dob $\geq 75$ godina	1,93	1,0-3,6	<b>0,039</b>
Kongestivno popuštanje srca	9,67	5,3-17,6	<b>&lt;0,001</b>

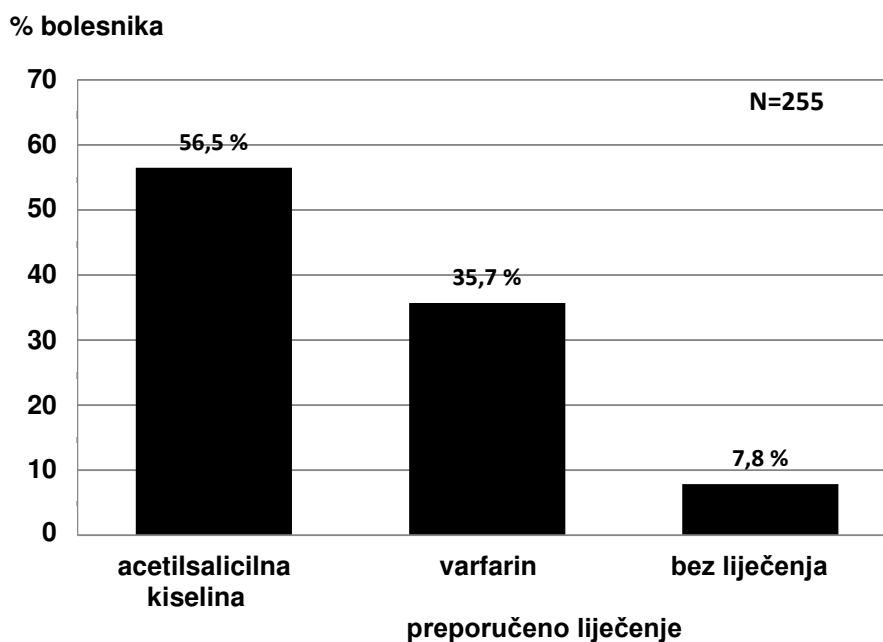
Od 55 bolesnika koji su moždani infarkt doživjeli tijekom uzimanja varfarina u 17 (24%) je zabilježen smrtni ishod. Značajke te skupine bolesnika u odnosu na smrtni ishod prikazane su na tablici 10. Jedina statistički značajna razlika je zabilježena za kongestivno popuštanje srca koje je značajno češće zabilježeno u umrlih bolesnika (53% prema 16%,  $P=0,004$ ).

**Tablica 10.** Karakteristike bolesnika koji su ishemijski moždani infarkt doživjeli tijekom primjene varfarina u odnosu na smrtni ishod

Čimbenici rizika	Broj (%) bolesnika		P
	umrli 17 (100)	preživjeli 38 (100)	
Dob $\geq 75$ godina	13 (76)	26 (68)	0,726
Dob 65-74 godina	4 (24)	11 (29)	0,677
Ženski spol	10 (60)	22 (58)	1
Kongestivno popuštanje srca	9 (53)	6 (16)	<b>0,004</b>
Arterijska hipertenzija	11 (65)	30 (79)	0,263
Šećerna bolest	6 (35)	14 (37)	0,912
Tromboembolijske komplikacije	8 (47)	18 (47)	0,983
Periferna arteriopatija	5 (29)	16 (42)	0,371
Koronarna bolest	1 (6)	5 (13)	0,424
Neregulirana hipertenzija	7 (41)	9 (24)	0,187
Oštećena funkcija jetre	0	0	-
Oštećena funkcija bubrega	1 (6)	2 (5)	-
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (SV, raspon)	5 (1-8)	5 (2-8)	0,933
HAS-BLED zbroj (SV, raspon)	2 (1-4)	2 (1-5)	0,74
INR < 2	10 (77)	26 (76)	1
INR $\geq 2$	3 (23)	8 (24)	1

Kongestivno popuštanje srca bilo je jedini nezavisni prediktor smrtnosti u bolesnika liječenih varfarinom (OR 6, 95% CI 1,6-21,8;  $P=0,007$ ).

S liječenja je otpušteno 255 (78,5%) bolesnika; 91 (35,7%) bolesnika je prilikom otpusta dobilo preporuku za primjenu varfarina, 144 (56,5%) bolesnika preporuku za primjenu acetilsalicilne kiseline, a 20 (7,8%) bolesnika otpušteno je bez preporučenog tromboprotivnog liječenja (Slika 17).



**Slika 17.** Liječenje preporučeno prilikom otpusta bolesnika s nAF i ishemijskim moždanim infarktom

Usporedbom parametara tromboembolijskog rizika i rizika krvarenja između skupine bolesnika kojima je prilikom otpusta preporučeno antikoagulantno liječenje i skupine bolesnika bez takve preporuke, zabilježena je statistički značajna razlika u udjelima bolesnika u dobi od 65-74 godine i  $\geq 75$  godina. Naime, bolesnici obje dobne skupine su bili značajno zastupljeniji u skupini bolesnika kojima prilikom otpusta nije preporučena primjena varfarina (Tablica 11).

**Tablica 11.** Čimbenici tromboembolijskog rizika i rizika krvarenja u bolesnika s i bez preporuke za primjenu varfarina pri otpustu s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta

Čimbenici rizika	Broj (%) bolesnika		P
	Varfarin da 91 (100)	Varfarin ne 164 (100)	
Dob $\geq 75$ godina	52 (57)	117 (71)	<b>0,022</b>
Dob 65-74 godina	31 (34)	129 (79)	<b>0,026</b>
Ženski spol	45 (50)	68 (41)	0,219
Kongestivno popuštanje srca	1 (18)	38 (23)	0,295
Arterijska hipertenzija	73 (80)	127 (77)	0,605
Šećerna bolest	28 (31)	43 (26)	0,437
Tromboembolijske komplikacije	33 (36)	46 (28)	0,17
Periferna arteriopatija	36 (40)	49 (30)	0,12
Koronarna bolest	8 (9)	21 (13)	0,333
Neregulirana hipertenzija	42 (46)	68 (42)	0,494
Oštećena funkcija jetre	2 (2,2)	5 (3)	-
Oštećena funkcija bubrega	3 (3)	4 (2,4)	-
Krvarenje iz probavnog ili spolno- mokraćnog sustava	1 (1)	4 (2,4)	-
Povećani dnevni unos alkohola	9 (10)	15 (9)	0,845
Farmakološki značajna primjena nesteroidnih antireumatika	7 (8)	11 (7)	0,769
HAS-BLED $\geq 3$	37 (41)	73 (44)	0,552

Nezavisna povezanost dobnih skupina od 65-74 godine i  $\geq 75$  godina s nepropisivanjem varfarina potvrđena je i multiplom logističkom regresijom (Tablica 12).

**Tablica 12.** Prediktori nepropisivanja varfarina pri otpustu s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta

Primjena varfarina	OR	(95% CI)	<i>P</i>
Dob $\geq 75$ godina	0,54	0,31-0,91	<b>0,022</b>
Dob 65-74 godine	0,52	0,3-0,93	<b>0,027</b>

## **5. RASPRAVA**



Osnovno opažanje prikazanog istraživanja je da zaštitno - antiagregacijsko i antikoagulantno - liječenje bolesnicima s nAF hospitaliziranim zbog ishemijskog moždanog infarkta na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split, prilikom prijama i otpusta, nije bilo sukladno njihovom pojedinačnom tromboembolijskom riziku i smjernicama stručnih društava. Osobito je značajno opažanje da unatoč apsolutnoj indikaciji i nepostojanju kontraindikacija, 2/3 bolesnika s nAF pri otpustu s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta nije dobilo preporuku za primjenu antikoagulansa.

Zbog velike učestalosti u općoj populaciji te povećanog pobola i smrtnosti koje ju prate, nAF predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Bolesnike s nAF karakterizira 2 do 7 puta veći rizik od tromboembolijskih komplikacija, napose smrtonosnog ili invalidizirajućeg ishemijskog moždanog infarkta, u odnosu na bolesnike sličnih kliničkih značajka u sinusnom ritmu (4,6,7). U tom je slijedu moguće promatrati i postotak bolesnika s nAF koji, prema rezultatima našeg kao i ranijih sličnih istraživanja, čine 20-30% od ukupnog broja bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom (19,21). Učestalost tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF se povećava sukladno dobi. U tom se slijedu pojavnost ishemijskog moždanog infarkta s oko 7% u 5. i 6. desetljeću, povećava na gotovo 40% u bolesnika u 8. i 9. desetljeću života (19,21). Sukladni tim podacima su i naši rezultati prema kojima je prosječna dob žena liječenih zbog ishemijskog moždanog infarkta povezanog s nAF bila 81 godinu, a muškaraca 77 godina.

Istraživanja provedena tijekom proteklih desetljeća su pokazala da antikoagulantno liječenje u bolesnika s nAF značajno smanjuje pojavu tromboembolijskih događaja. Metaanaliza istraživanja u kojima je djelotvornost varfarina uspoređivana s placebom, pokazala je 62%-tno smanjenje relativnog rizika za pojavu tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF liječenih varfarinom (34). Štoviše, u podskupini bolesnika liječenih varfarinom koji su trajno ostvarivali terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa, tromboembolijski rizik smanjen je za čak 85% (38). Također, ukupna smrtnost bolesnika liječenih varfarinom bila je 26% manja od ukupne smrtnosti zabilježene u kontrolnoj skupini (34).

Istodobno je metaanaliza istraživanja koja su uspoređivala tromboprotivnu učinkovitost acetilsalicilne kiseline u odnosu na placebo, u aktivno liječenih bolesnika zabilježila 22%-tno smanjenje relativnog rizika za pojavu tromboembolijskih komplikacija (35,36). Neposrednom usporedbom varfarina i acetilsalicilne kiseline pokazana je značajno veća učinkovitost

varfarina; tromboembolijski rizik u bolesnika s nAF liječenih varfarinom bio je za 39% manji u odnosu na tromboembolijski rizik bolesnika liječenih acetilsalicilnom kiselinom (35).

Istodobna (kombinirana) primjena acetilsalicilne kiseline i klopidogrela rezultira 28%-tnim smanjenjem rizika za ishemijski moždani infarkt u odnosu na monoterapiju aspirinom, uz  $\geq 50\%$ -tno povećanje rizika liječenjem uzrokovanog krvarenja (46,47). Istodobno, varfarin je u profilaksi tromboembolijskih komplikacija značajno učinkovitiji od kombinacije antiagregacijskih lijekova, uz podjednaku učestalost krvarenja (46,47).

Razvidno je da je primjena varfarina još uvijek najučinkovitiji farmakološki postupak u prevenciji tromboembolijskih događaja u bolesnika s nAF. Stoga je zabrinjavajuće opažanje našeg istraživanja da je, unatoč velikom tromboembolijskom riziku, prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta antikoagulantno liječenje primjenjivalo tek 17% bolesnika s nAF, a još više opažanje da je preporuku za primjenu tog liječenja prilikom otpusta zbog najteže komplikacije nAF - ishemijskog moždanog infarkta - dobilo samo 36% bolesnika. Štoviše, unatoč činjenici da su gotovo svi bolesnici s nAF prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta pripadali skupini velikog tromboembolijskog rizika te da je preboljeli ishemijski moždani infarkt apsolutna indikacija za primjenu antikoagulantnog liječenja i u slučaju nepostojanja drugih čimbenika tromboembolijskog rizika, najčešći oblik tromboprolifaktičkog liječenja, prije hospitalizacije i prilikom otpusta, je bila primjena manje učinkovite acetilsalicilne kiseline. Značajno je da pritom nisu zabilježeni jasni - znanstveno utemeljeni - razlozi protiv primjene antikoagulansa.

Naši su rezultati sukladni opažanjima istraživanja provedenog na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split tijekom 2010. i 2011. godine, prema kojima je tek 46% bolesnika s nAF svrstanih u skupinu velikog tromboembolijskog rizika pri otpustu s liječenja dobilo preporuku za primjenu antikoagulansa (50). Preostalim bolesnicima je, pritom, savjetovano manje učinkovito antiagregacijsko liječenje. 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 (50).

Nedovoljna primjena antikoagulansa u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF je godinama prisutan javnozdravstveni problem i u drugim razvijenim zemljama svijeta. Unatoč jasnim znanstvenim dokazima i strogim preporukama stručnih društava u većini sličnih istraživanja primjena varfarina je zabilježena u 7-55% bolesnika s apsolutnom indikacijom i nepostojanjem jasne kontraindikacije za antikoagulantno liječenje

(48,49,67). Poput naših bolesnika i u razvijenim zemljama svijeta oko 85% bolesnika s nAF koji dožive ishemijski moždani infarkt prethodno nije primjenjivalo antikoagulantno liječenje (48,49,67). Štoviše, kao i u našem istraživanju, i u tim je istraživanjima većina bolesnika u tromboprolifaktičke svrhe primjenjivala acetilsalicilnu kiselinu u dnevnoj dozi od 75-100 mg (48,49,67,68).

Kliničko, javno-zdravstveno i ekonomsko značenje ovih podataka proizlazi iz činjenice da su ishemijski moždani infarkti u bolesnika s nAF praćeni težim kliničkim tijekom, većom tjelesnom onesposobljenošću i većim postotkom smrtnosti u odnosu na moždane infarkte u bolesnika sa sinusnim ritmom (4,6,7), te da se njihova pojavnost može značajno smanjiti, a klinički ishod poboljšati primjenom jeftinog i učinkovitog varfarina (34,38).

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 (4). Stoga se u strahu od neželjenih učinaka antikoagulantnog liječenja, prehrambenih ograničenja i potrebe učestalog određivanja protrombinskog indeksa, veliki dio liječnika i bolesnika s nAF u primarnoj prevenciji ishemijskog moždanog infarkta ne odlučuje na primjenu varfarina i u slučajevima kad tromboembolijski rizik značajno nadmašuje možebitne posljedice njegove primjene (51,52).

Skupina japanskih autora zabilježila je paradoks da su upravo liječnici s dužim kliničkim iskustvom i radom u sveučilišnim bolnicama bili predvodnici negativnih stavova o primjeni antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF, pri čemu su kao najčešće značajke bolesnika presudne u odluci o neprimjenjivanju antikoagulansa isticali visoku dob i strah od životno ugrožavajućeg krvarenja (52). Prethodni tromboembolijski događaj, pozitivno iskustvo liječnika u primjeni antikoagulantnog liječenja te poznavanje rezultata kliničkih istraživanja o učinkovitosti antikoagulansa u sprječavanju tromboembolijskih događaja, s druge su, pak, strane bili temelj pozitivnih stavova o antikoagulantnoj profilaksi (52). Poveznica ovog istraživanja, ranijeg istraživanja provedenog na Internoj klinici Kliničkog bolničkog centra Split te spomenutog istraživanja japanskih autora je i činjenica da su provedena u sveučilišnim bolnicama - tercijarnim centrima i nastavnim bazama medicinskih fakulteta - u kojima brigu o bolesnicima vode specijalisti internističkih i neuroloških struka, najupućeniji u suvremene načine liječenja, smjernice i postupnike stručnih društava.

No doista, promatrani kroz profil 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 najprimjerenijeg tromboprofilaktičkog liječenja, čimbenici prepoznati u nizu kliničkih istraživanja ugrađeni u sustav procjene poznat pod nazivom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (40). Taj sustav omogućuje liječnicima jednostavnu, brzu i relativno točnu prosudbu pojedinačnoga tromboembolijskog rizika, time i bolje prepoznavanje bolesnika koji zahtijevaju antikoagulantno liječenje. Tromboembolijski rizik iskazuje se zbrojem od 1-9, pri čemu se vjerojatnost tromboembolijskog događaja progresivno povećava s 1,3% godišnje u bolesnika s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbrojem 1, do 15,2% godišnje u bolesnika sa zbrojem 9 (40). Svi bolesnici sa zbrojem  $\geq 2$  čine skupinu velikog tromboembolijskog rizika u kojoj je primjena antikoagulantnog liječenja obavezna (40).

Značenje dviju sastavnica CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava procjene dodatno je naglašeno. Naime, najznačajnijim pretkazateljima tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF označeni su dob  $\geq 75$  godina i prethodni tromboembolijski događaj. Te su značajke bolesnika u sustavu procjene tromboembolijskog rizika označene s po 2 boda (40). Stoga, postojanje već jednog od navedena dva čimbenika rizika, unatoč nepostojanju drugih sastavnica CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava procjene, svrstava bolesnike u skupinu velikog rizika (40).

Prema rezultatima framinghamskog istraživanja rizik moždanog infarkta u bolesnika s nAF se mijenja u rasponu većem od 20 puta, od 0,5% godišnje u bolesnika mlađih od 65 godina bez strukturne bolesti srca i/ili čimbenika srčanožilnog rizika do 24% godišnje u osamdesetogodišnjaka, čak i u slučaju nepostojanja drugih srčanih bolesti i/ili čimbenika tromboembolijskog rizika (69). No, iako se većina tromboembolijskih komplikacija vezanih uz nAF događa upravo bolesnicima  $\geq 75$  godina, novijim kliničko-epidemiološkim istraživanjima je zabilježeno značajnije povećanje učestalosti tromboembolijskih događaja i u dobi od 65-74 godine (40,62). Stoga je, u cilju bolje procjene rizika, ovoj skupini bolesnika u novom - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - sustavu dodijeljen 1 bod pa, i u slučaju nepostojanja drugih čimbenika, bolesnici te dobi pripadaju skupini umjerenog rizika u kojoj tromboprofilaksa varfarinom ima prednost pred primjenom acetilsalicilne kiseline (40,62).

Drugi nezavisni čimbenik tromboembolijskog rizika je preboljeli ishemijski moždani infarkt ili prolazni ishemijski napadaj. Bolesnici s nAF koji su preboljeli ishemijski moždani infarkt ili drugi tromboembolijski događaj imaju 10-20%-tni rizik za nastajanje novog ishemijskog

moždanog infarkta tijekom naredne 1 do 2 godine (64). Dakle, preboljeli ishemijski moždani infarkt, i u slučaju nepostojanja drugih čimbenika tromboembolijskog rizika, odgovara tromboembolijskom riziku predstavljenom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbrojem  $\geq 6$  (40,64). Istodobno, antikoagulantno liječenje u tih bolesnika smanjuje vjerojatnost ponavljanja ishemijskog moždanog infarkta za oko 80-90% (64).

Novije istraživanje Yu i suradnika je pokazalo da je preboljeli ishemijski moždani infarkt najjači čimbenik u prilog odluke o propisivanju antikoagulantnog liječenja (70). Razvidno je da i liječnici i bolesnici prilikom donošenja odluke o primjeni trombopofilakse najviše uvažavaju upravo taj podatak te da se za primjenu varfarina odlučuju u strahu od vrlo vjerojatnog ponavljanja tromboembolijskog događaja s, mogućim, težim kliničkim posljedicama.

U našem je istraživanju preboljeli tromboembolijski događaj pozitivno korelirao s predhospitalnim propisivanjem antikoagulansa. Začudujuće, taj podatak nije imao istu snagu pri izboru trombopofilaktičkog liječenja prilikom otpusta bolesnika s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta. Naime, tek oko 1/3 tih bolesnika je pri otpustu s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta, unatoč nepostojanju kontraindikacija, dobila preporuku za primjenu varfarina. Nasuprot tomu, visoka životna dob – suprotno znanstveno utemeljenim stavovima – prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta nije imala utjecaja na propisivanje antikoagulansa, a prilikom otpusta s liječenja je, štoviše, negativno korelirala s tom odlukom.

Dobrobit primjene antikoagulansa u bolesnika starije dobi pokazali su rezultati niza kliničkih istraživanja. U istraživanju poznatom pod akronimom BAFTA (engl. *The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*) praćenjem ishoda 973 bolesnika s nAF u dobi  $\geq 75$  godina, zabilježen je povoljan omjer sigurnosti i učinkovitosti varfarina primijenjenog u dozama primjerenim održavanju terapijskih vrijednosti protrombinskog indeksa, u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu primijenjenu u standardnoj dnevnoj dozi od 75 mg (35). Rezultati tog istraživanja nepobitno su pokazali da je u sprječavanju ishemijskog moždanog infarkta varfarin primijenjen u dozi primjerenom održavanju terapijskih raspona protrombinskog indeksa više nego dvostruko učinkovitiji od acetilsalicilne kiseline; istodobno, između dviju terapijskih mogućnosti nije zabilježena razlika rizika za nastajanje značajnih - velikih, smrtonosnih i intrakranijalnih – krvarenja (35). Naime, godišnji rizik za nastajanje takvih

krvarenja bio je 0,5% u bolesnika liječenih varfarinom i 0,4% u bolesnika liječenih acetilsalicilnom kiselinom.

U istraživanju ATRIA (od engl. *AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*) također je zabilježeno značajno smanjenje apsolutnog rizika za pojavu ishemijskog moždanog infarkta u bolesnika liječenih varfarinom; dobit je bila još izrazitija u bolesnika  $\geq 85$  godina i onih s velikim tromboembolijskim rizikom (71).

Metaanaliza 11 kliničkih istraživanja, uključujući i istraživanje BAFTA, pokazala je izrazitu premoć antikoagulantnog liječenja u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu i placebo u smanjenju ishemijskih moždanih infarkta u ukupnoj skupini i podskupini bolesnika  $\geq 80$  godina (34). Zanimljivo je opažanje te metaanalize da se dobit nije značajno mijenjala s povećanjem dobi bolesnika dok se, istodobno, dobit od primjene acetilsalicilne kiseline značajno smanjivala njihovim starenjem. Štoviše, učinak acetilsalicilne kiseline u bolesnika  $\geq 80$  godina bio je jednak učinku placeba (34). Iz toga je razvidno da tromboprolifaktička primjena acetilsalicilne kiseline u bolesnika visoke životne dobi nije znanstveno utemeljena.

U više od 90% bolesnika s nAF ugrušak nastaje u aurikuli lijeve pretkljetke (12,14). Duljim trajanjem aritmije mijenja se struktura i funkcija aurikule što rezultira stazom krvi i povećanim rizikom za nastajanje ugruška. Unatoč slabljenju mehaničke funkcije, tijekom pojedinih srčanih ciklusa aurikula se može učinkovito kontrahirati i izbaciti ugrušak u arterijski krvotok; posljedica je tromboembolija, u pravilu u arterijski sustav mozga. Naime, u bolesnika s nAF koji ne primjenjuju tromboembolijsku profilaksu embolizacija u moždane arterije je gotovo 10 puta češća nego u druge segmente arterijskog krvotoka (22,60).

Ipak, unatoč trajnosti aritmije tromboembolijske komplikacije u bolesnika s nAF nastaju tek povremeno, sporadično, u nepredvidivim vremenskim intervalima, što upućuje na mogućnost da ugrušci u aurikuli lijeve pretkljetke nisu trajno prisutni. Transezofagusnim ultrazvučnim pregledom srca neposredno nakon ishemijskog moždanog infarkta ugrušci u aurikuli lijeve pretkljetke su potvrđeni u samo 20-40% bolesnika, a u bolesnika s nAF koji su toj pretrazi bili podvrgnuti prije planirane električne ili farmakološke kardioverzije u oko 10% (14). Transezofagusnim ehokardiografskim praćenjem je pokazano da antikoagulantno liječenje uz održavanje terapijskih raspona protrombinskog indeksa već za 3 tjedna uzrokuje nestajanje postojećih i onemogućava stvaranja novih ugruškova (14).

Dakle, najznačajnija mjera za sprječavanje tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s nAF je primjena trajnog antikoagulantnog liječenja uz održavanje terapijskih raspona protrombinskog indeksa. Najučinkovitije vrijednosti protrombinskog indeksa u cilju sprječavanja moždanih infarkta i istodobnog izbjegavanja liječenjem uzrokovanih moždanih krvarenja izražene INR-om u rasponu su od 2-3 (40). Uz vrijednosti INR <2 rizik ishemijskog moždanog infarkta se značajno povećava. Unatoč tomu, istraživanje grupe japanskih autora je pokazalo nestajanje ugruška u 71% bolesnika s vrijednostima INR-a u rasponu od 1,5-2 (72). U preostalih 29% bolesnika nije postignuto potpuno otapanje tromba, no ni u jednog od nedovoljno antikoaguliranih bolesnika nije zabilježen tromboembolijski događaj. Na temelju tih opažanja autori su zaključili da je antikoagulantno liječenje niskog intenziteta učinkovito u liječenju i sprječavanju nastajanja ugrušaka u bolesnika s nAF. Štoviše, INR u rasponu od 1,5-2 savjetuju bolesnicima s povećanim rizikom krvarenja (72).

U našem je istraživanju 35,5% bolesnika koji su prije doživljenog moždanog infarkta primjenjivali varfarin imalo INR u rasponu od 1,5-1,9. Smatramo, stoga, da subterapijske vrijednosti INR bolesnicima s nAF ne pružaju primjerenu zaštitu od tromboembolijskih komplikacija te u tom slijedu nismo suglasni s preporukom japanskih autora (72).

Dakako, antikoagulantno liječenje nema potpunu - 100%-tnu - učinkovitost. Očekivano je stoga da će određeni postotak bolesnika, pa i u slučaju terapijskih raspona protrombinskog indeksa, doživjeti tromboembolijski incident. U našem smo istraživanju pojavu ishemijskog moždanog infarkta zabilježili u 16,4% bolesnika s vrijednostima INR  $\geq 2$ . Jedan od mogućih uzroka nepotpune zaštite je nestalnost vrijednosti INR-a, koja u razdobljima između dva mjerenja može biti i izvan terapijskih raspona; takve vrijednosti protrombinskog indeksa nekad potraju dovoljno dugo za nastajanje ugruška. Također, istodobno postojanje više čimbenika rizika, progresivno njihovom broju i jačini, povećava protrombotski potencijal pa u određenom postotku bolesnika ugrušak nastaje i u slučaju trajno prisutnih terapijskih raspona protrombinskog indeksa (61).

U svezi s tim opažanjima značajno je da su moždani infarkti nastali u bolesnika s terapijskim vrijednostima INR značajno slabijeg intenziteta te da ih karakterizira bolji klinički tijek i ishod u odnosu na moždane infarkte nastale tijekom uzimanja acetilsalicilne kiseline ili u bolesnika koji nisu primjenjivali tromboprolifaktičko liječenje (38). Težina ishemijskog moždanog infarkta je pritom u negativnoj korelaciji 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 2-3 zabilježen je manji akutni volumen moždanog oštećenja, manji konačni volumen moždanog oštećenja i manji akutni NIHSS zbroj (engl. *The National institutes of health stroke scale*) (38). Moguće tumačenje ovih opažanja su manja veličina embolusa, pojačana rana spontana fibrinoliza i smanjeno širenje tromba u bolesnika s terapijskim vrijednostima protrombinskog indeksa (38).

Značajno je, također, da primjena varfarina praćena terapijskim ili vrijednostima INR većim od terapijskih, nije rezultirala većom učestalošću prijelaza ishemijskih u hemoragijske infarkte (38).

Naši rezultati da je prilikom nastajanja ishemijskog moždanog infarkta 83,7% bolesnika liječenih varfarinom imalo vrijednosti INR niže od terapijskih, sukladni su rezultatima Gladstone i suradnika prema kojima 90% bolesnika koji su doživjeli ishemijski moždani infarkt unatoč uzimanju antikoagulansa u trenutku nastajanja moždanog infarkta nije imalo primjerene vrijednosti protrombinskog indeksa (73). Štoviše, sistematskim pregledom 67 istraživanja o primjeni antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF je pokazano da su bolesnici koji uzimaju varfarin gotovo 50% vremena njegove primjene izvan terapijskih raspona (74). 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 antikoagulantnog liječenja (75). U tom slijedu je pokazano da se kvaliteta antikoagulantnog liječenja 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 (65).

Većina istraživanja je pokazala da je najčešći uzrok neprimjenjivanja trajnog antikoagulantnog liječenja u bolesnika s nAF strah od životno ugrožavajućeg krvarenja u probavni, spolno-mokraćni te, napose, u središnji živčani sustav (76). Zato je u cilju brze procjene rizika krvarenja i prepoznavanja bolesnika s možebitnom kontraindikacijom za primjenu antikoagulansa oblikovan jednostavan bodovni sustav poznat pod akronimom HAS-BLED (40,66). Preklapanja nekih sastavnica tog i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc sustava rezultiraju najvećim zbrojevima, time i najvećom opasnosti od krvarenja, upravo u bolesnika s velikim



tromboembolijskim rizikom što, dakako, može biti razlog neprimjenjivanja antikoagulantnog i primjenjivanja manje učinkovitog antiagregacijskog liječenja.

U tom je slijedu potrebno naglasiti da su posljedice mogućeg krvarenja uzrokovano primjenom antikoagulansa i posljedice tromboembolijskih komplikacija uzrokovani 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% (40,66). Istodobno se moždani infarkt sa smrtnim ishodom ili trajno onesposobljavajućim posljedicama bilježi u 2,2% do 15,2% bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom (40).

Također, vrijednosti  $CHA_2DS_2-VASc$  i HAS-BLED zbrojeva nisu jednako značajne prilikom odlučivanja o primjeni antikoagulantnog liječenja. Povećanje tromboembolijskog rizika ( $CHA_2DS_2-VASc$  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  $CHA_2DS_2-VASc$  zbroja, značajno nadvladavaju vjerojatnost i težinu mogućeg krvarenja pa i u slučaju vrijednosti HAS-BLED zbroja  $>3$  (40). Primjerice u bolesnika s  $CHA_2DS_2-VASc$  zbrojem  $\geq 6$  godišnji rizik ishemijskog moždanog infarkta je  $\geq 10\%$ , dok je istodobno rizik životno ugrožavajućeg, napose, moždanog krvarenja  $<1\%$  (40). Stoga u tek neznatnog broja bolesnika rizik krvarenja i njegovih posljedica značajno nadvladava tromboembolijski rizik i predstavlja jasnu kontraindikaciju za antikoagulantno liječenje; u toj su skupini, primjerice, bolesnici koji su tijekom uzimanja varfarina doživjeli teško, životno ugrožavajuće, moždano krvarenje.

Osobit utjecaj na povećanje rizika intrakranijalnog krvarenja imaju intenzitet antikoagulantnog učinka (INR  $>3,5$  je, napose u starijih od 80 godina, praćen 5 puta većim rizikom), neregulirane vrijednosti arterijskog tlaka i nestalnost vrijednosti protrombinskog indeksa (35,77). Velika klinička istraživanja i njihove metaanalize pokazale su da subterapijske vrijednosti protrombinskog indeksa (INR  $<2$ ) nisu praćene manjom učestalošću krvarenja u odnosu na terapijske vrijednosti, niti u podskupini bolesnika  $\geq 80$  godina, zbog čega takve vrijednosti protrombinskog indeksa nisu preporučljive u sprječavanju tromboembolijskih događaja u bolesnika s nAF (35,77).

Značenju koje liječnici pridaju kvaliteti reguliranja vrijednosti arterijskog tlaka prilikom izbora tromboprolifaktičkog liječenja u bolesnika s nAF svjedoče i rezultati našeg istraživanja prema kojem su neregulirane vrijednosti arterijskog tlaka jedan od 2 nezavisna pretkazatelja

nepropisivanja antikoagulantnog liječenja prilikom 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 (46). Nestalne vrijednosti protrombinskog indeksa (skokovi INR  $\geq 3,5$ ) uz slabo kontrolirane vrijednosti arterijskog tlaka najčešći su uzrok intrakranijskih krvarenja u bolesnika na antikoagulantnom liječenju (46).

U našem smo istraživanju veliki rizik krvarenja (HAS-BLED zbroj  $>3$ ) zabilježili u 7,3% bolesnika. Bolesnici s većim rizikom krvarenja bili su podjednako raspoređeni u skupinama koje su ili nisu primjenjivale antikoagulantno liječenje pa su, unatoč opažanju da je HAS-BLED zbroj u skupini bolesnika kojima antikoagulantno liječenje nije bilo propisano bio statistički značajno veći od istog u skupini bolesnika koji su te lijekove primjenjivali, obje skupine bolesnika imale prosječne vrijednosti HAS-BLED zbroja  $<3$ . Statistička raščlamba, štoviše, nije pokazala povezanost ove varijable s odlukom o primjenjivanju antikoagulantnog liječenja, niti prilikom prijama bolesnika, niti prilikom njihovog otpusta s liječenja, temeljem čega zaključujemo da se prilikom odlučivanja o načinu tromboprotivnog liječenja liječnici nisu vodili rizikom krvarenja procijenjenim HAS-BLED sustavom.

Ishemički moždani infarkt u bolesnika s nAF karakterizira značajno veća smrtnost, teži klinički tijek, sporiji oporavak te veći stupanj tjelesne i duševne onesposobljenosti u odnosu na infarkte u bolesnika sa sinusnim ritmom (4,6,7). Smrtnost bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom i nAF u našem je istraživanju bila 22,2%, što je više od 10%-tne smrtnosti zabilježene u istraživanju Collinsa i suradnika (78), a manje od smrtnosti te podskupine bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom zabilježene u istraživanju *The European Community Stroke Project*, u kojem je ona iznosila 33% (79).

Rezultati našeg istraživanja prema kojima su se nezavisnim pretkazateljima smrti bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom pokazali dob  $\geq 75$  godina i kongestivno popuštanje srca, sukladni su rezultatima niza ranijih istraživanja. U njima je pokazana povezanost akutnih oštećenja mozga, tako i ishemijskog moždanog infarkta, s oštećenjem i poremećajem funkcije lijeve klijetke (26,80,81). Štoviše, pokazano je da je uz visoku životnu dob bolesnika i težinu

neurološkog deficita, popuštanje srca najjači nezavisni predskazatelj rane smrtnosti bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom (26,80). Istodobno, naše istraživanje nije pokazalo povezanost CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zbroja, HAS-BLED zbroja i primjene antikoagulantnog liječenja sa smrtnim ishodom.

Patofiziološko tumačenje nastajanja sistoličke disfunkcije lijeve klijetke s posljedičnim kliničkim znacima popuštanja srca u bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom je povećanje tonusa simpatikusa (povećanje serumske koncentracije katekolamina) i povećana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (82). Povećani tonus simpatikusa uzrokuje prolazni spazam koronarnih arterija koji rezultira poremećajima (regionalne ili opće) kontraktilnosti i smanjenjem istisne frakcije lijeve klijetke (82). Ovaj je patofiziološki mehanizam najjače izražen u bolesnika s moždanim infarktima koji zahvaćaju inzularni korteks (81). Drugi neurohumoralni mehanizam popuštanja srca u bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom je povećana aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koja uz vazokonstrikciju uzrokuje i zadržavanje tekućine (82).

Ehokardiografskim praćenjem sistolička disfunkcija je zabilježena u 13-29% bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom (83). Unatoč privremenosti - sistolička funkcija lijeve klijetke se oporavlja već nakon nekoliko dana – ovaj je poremećaj povezan s težim oštećenjima mozga i težim neurološkim ispadima pa je u tom slijedu posredno povezan s većom ranom (bolničkom) smrtnošću (83).

Pojašnjenje lošijeg ishoda bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom i kliničkim znacima popuštanja srca, osobito uz permanentnu nAF, je istodobno postojanje niza čimbenika srčanožilnog rizika i oštećenja ciljnih organa (80,82). Bolesnici s nAF su u pravilu stariji, dugogodišnji hipertoničari i dijabetičari s već razvijenom - poznatom ili do tada asimptomatskom - bolešću srca (80,82). Upravo je nAF jedan od pokazatelja ishemijske bolesti, praćene kroničnom slabošću srca uslijed sistoličke i/ili dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke. U tih se bolesnika u pravilu bilježi trajno pojačana aktivnost neurohumoralnih mehanizama (simpatičkog sustava, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava) i njihova smanjena mogućnost prilagodbe na akutne promjene homeostatskih mehanizama (83). U tih bolesnika promjene hemodinamskih mehanizama uzrokovane akutnim oštećenjem mozga tijekom ishemijskog moždanog infarkta rezultiraju prijelazom do tada stabilnih (kompenziranih) kroničnih oblika ishemijske bolesti srca u nestabilne, akutne, simptomatske

oblike. U tom je slučaju nastajanje simptomatskih oblika srčane slabosti tek posredni pokazatelj težine moždanog infarkta i nepovoljnog (smrtnog) ishoda bolesnika.

Na kraju ističemo i neka od potencijalnih ograničenja našeg istraživanja. Zbog retrospektivnog oblika istraživanja nije bilo moguće točno procijeniti težinu ishemijskog moždanog infarkta temeljem neuroloških sustava procjene (primjerice NIHSS skalom) ili težine onesposobljenosti (primjerice Rankinovom skalom). Zbog istog razloga nije bilo moguće procijeniti utjecaj bolesnika na odluku o vrsti tromboprolifaktičkog liječenja prije i nakon preboljelog ishemijskog moždanog infarkta. Ipak, smatramo da ti nedostaci nisu utjecali na ispunjenje postavljenih ciljeva, niti na ispravnost zaključaka prikazanog istraživanja.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci ovog istraživanja su:

1. Najveći postotak bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom i nAF, unatoč velikom tromboembolijskom riziku, prije hospitalizacije zbog ishemijskog moždanog infarkta, suprotno smjernicama stručnih društava, nije primjenjivao antikoagulantno liječenje.
2. Najvećem postotku bolesnika s nAF prilikom otpusta s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta, unatoč apsolutnoj indikaciji za primjenu antikoagulantnog liječenja i nepostojanja jasnih kontraindikacija, antikoagulantno liječenje nije preporučeno.
3. Rizik krvarenja procijenjen HAS-BLED sustavom nije utjecao na odluku o primjenjivanju antikoagulantnog liječenja.
4. U većine bolesnika s nAF koji su tijekom primjene antikoagulantnog liječenja doživjeli ishemijski moždani infarkt zabilježene su vrijednosti INR-a niže od terapijskih.
5. Primijenjeno tromboprolaktičko liječenje, vrijednosti CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i HAS-BLED zbroja nisu neposredno korelirali sa smrtnim ishodom bolesnika s trajnom nAF liječenih zbog ishemijskog moždanog infarkta.

## **7. 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;55:469-73.
3. Šmalcelj A. Suvremeni pogled na fibrilaciju atrijske. *Medicus* 2003;12:101-7.
4. 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.
5. Markides V, Schulling RJ, Atrial fibrillation. Classification pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003;89:939-43.
6. Adlan A, Lip GY. Preventive measures of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Atrial Fibrill* 2012;2:1-12.
7. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, i sur. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
8. Eckstein J, Kuhne M, Oswald S, i sur. Mapping of atrial fibrillation – basic research and clinical applications. *Swiss Med Wkly* 2009;139:496-504.
9. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovas Res* 2002;54:230-46.
10. Capato R. Towards more effective technique for catheter ablation of atrial fibrillation: to aim electrical disconnection of pulmonary veins or not? *Eur Heart J* 2005;26:627-30.
11. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-16.
12. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-6.



13. Chen EW, Redberg RF. Echocardiographic evaluation of the patient with a systemic embolic event. U: Otto CM. ur. The practice of clinical echocardiography, third edition. Philadelphia: Saunders; 2007, str. 969-91.
14. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, i sur. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344:1411-20.
15. Donal E, Yamada H, Leclercq C, i sur. The left atrial appendage, a small, blind-ended structure: A review of its echocardiographic evaluation and clinical role. Chest 2005; 128:1853-62.
16. de Bruijn SF, Agema WR, Lammers GJ, van der Mall EE, i sur. Transesophageal echocardiography is superior to transthoracic echocardiography in management of patients of any age with transient ischaemic attack or stroke. Stroke 2006;37:2531-4.
17. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implication for the development of thrombus. Circulation 1991;84:223-31.
18. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339:342-4.
19. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: Clinical Features, specific cardiac disorders and prognosis. Curr Cardiol Rev 2010;6:150-61.
20. Lovrenčić-Huzjan A, Zavoreo I, Rundek T, i sur. Incidencija cerebrovaskularnih bolesti u Zagrebu tijekom prošloga desetljeća. Acta Clin Croat 2006;45:9-14.
21. Demarin V. Nanovije spoznaje u prevenciji, dijagnostici i liječenju moždanog udara u starijih osoba. Medicus 2005;14:219-28.
22. Warlow C, Sudlov C, Dennis M, i sur. Stroke. Lancet 2003;362:1211-24.
23. Mogensen UB, Olsen TS, Andersen KK, i sur. Cause-specific mortality after stroke: relation to age, sex, stroke severity and risk factors in a 10-year follow-up study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012; May 10 [Epub ahead of print]
24. Shiber JR, Fontane E, Adewale A. Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. Am J Emerg Med 2010;28:331-3.

25. Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, i sur. Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation. *Stroke Res Treatm* 2011;2011:1-5.
26. Wira CR, Rivers E, Martinez-Capolino C, i sur. Cardiac complication in acute ischaemic stroke. *West J Emerg Med* 2011;12:414-20.
27. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22:391-7.
28. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
29. Jhawar MB, Flaker G. Preventing stroke in atrial fibrillation patients – clinical utility of oral antikoagulants. *J Blood Med* 2012;3:1-13.
30. Pivac N. Antikoagulacijsko liječenje. U: Polić S, Lukin A, Bagatin J. urednici. *Odabarana poglavlja iz kardiovakularnog liječenja*. Split: Slobodna Dalmacija, 2008; 173-87.
31. Fox KAA, White H, Opie JJS, Gersh BJ, Opie LH. Antithrombotic agents: platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics. U: Opie LH, Gersh BJ. urednici. *Drugs for the heart*, 7. izdanje. Philadelphia: PA Saunders, 2009;319-24.
32. Poller L. International Normalized Ratio (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004;2:849-56.
33. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
34. 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.
35. 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.

36. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.
37. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patient. *Thromb Haemost* 2011;106:968-77.
38. Hannon N, Callaly E, Moore A, et al. Improved late survival and disability after stroke with therapeutic anticoagulation for atrial fibrillation: A population study. *Stroke* 2011;42:2503-8.
39. Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:319-28.
40. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. 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.
41. Fabijanić D. Rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu i klopidogrel U: Polić S, Lukin A, Bagatin J, urednici. *Odabrana Poglavlja iz kardiovaskularnog liječenja*. Split: Slobodna Dalmacija, 2008; 155-70.
42. Bergovec M, Vražić H. Antiagregacijska terapija. *Medicus* 2010;3:181-190.
43. 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.
44. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
45. Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151–6.
46. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. 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.
47. Connolly S, Pogue J, Hart R, i sur. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
  48. 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.
  49. 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.
  50. Božić I. Antikoagulantno liječenje u bolesnika s trajnom fibrilacijom atrijske – medicina utemeljena na dokazima i klinička praksa (Diplomski rad). Split: Medicinski fakultet; 2011, 46 str.
  51. Gross 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.
  52. Maeda K, Sakai T, Hira K, i sur. Physician' attitudes toward anticoagulant therapy in patient with chronic atrial fibrillation. *Intern Med* 2003;43:553-60.
  53. Ahmad Y, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: Where are we now? *Clin Med Insights Cardiol* 2012;6:65-78.
  54. Cabral KP, Ansell J. Oral direct factor Xa inhibitors for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:385-91.
  55. 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.
  56. 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.

57. 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.
58. Miller CS, Grandi SM, Shimony i sur. Meta – analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
59. 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.
60. 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.
61. 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
62. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' (CHADS<sub>2</sub> score): simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;103:683-5.
63. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, i sur. Impact of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med* 2012;125:603.
64. Asher CR, Klein AL. The ACUTE trial. Transesophageal echocardiography to guide electrical cardioversion in atrial fibrillation. *Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography*. *Cleve Clin J Med* 2002;69:713-8.
65. Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *Am Fam Physician* 2007;76:382-8.
66. 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.

67. 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.
68. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, et al. Relation of effective anticoagulation in patient with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey (NASIS)). *Am J Cardiol* 2010;105:411-6.
69. 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.
70. Yu HC, Tsai YF, Chen MC, Yeh CH. Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke* 2012;7:112-7.
71. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
72. Kimura M, Wasaki Y, Ogawa H, et al. Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Jpn Circ J* 2001;65:271-4.
73. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-40.
74. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effects of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155-65.
75. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5:749-54.
76. 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.

77. Cavallini A, Fanucchi S, Persico A. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Neurol Sci* 2008;29:266-8.
78. Collins TC, Petersen NJ, Menkle TJ, i sur. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality inpatients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol* 2003;56:81.
79. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, i sur. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
80. Caudrado-Godia E, Ois A, Roguer J. Heart failure in acute ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:202-13.
81. Putaala J, Curtze S, Hiltunen S, i sur. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* 2009;40:2698-703.
82. Oppenheimer SM. Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 1994;7:20-4.
83. Wang TD, Wu CC, Lee YT. Myocardial stunning after cerebral infarction. *Int J Cardiol* 1997;58:308-11.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja.** Procijeniti usklađenost propisivanja tromboprolaktičkog liječenja u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (nAF) prilikom prijama i otpusta s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta sa smjericama Europskog kardiološkog društva za postupanje s nAF.

**Metode.** U presječno retrospektivno istraživanje su uključeni svi bolesnici s otpusnom dijagnozom ishemijskog moždanog infarkta i nAF koji su u razdoblju od 1. studenog 2010. do 31. prosinca 2011. godine liječeni na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Težina tromboembolijskog (TE) rizika procijenjena je  $CHA_2DS_2-VASc$  sustavom, a rizik krvarenja HAS-BLED sustavom.

**Rezultati.** U istraživanje je uključeno 327 bolesnika, 143 (44%) muškaraca i 184 (56%) žena. Prije doživljenog ishemijskog moždanog infarkta 98,2% bolesnika je pripadalo skupini velikog tromboembolijskog rizika. Od tog broja liječeno je samo 179 (55%) bolesnika: 65,5% bolesnika s acetilsalicilnom kiselinom, 30,5% varfarinom, a 4% klopidogetrelom. Pritom je raniji tromboembolijski incident nezavisno 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% vrijednosti protrombinskog indeksa su bile niže od terapijskih. Smrtni ishod je zabilježen u 72 (22,2%) bolesnika; nezavisni predskazatelji smrtnosti bili su dob  $\geq 75$  godina (OR 1,93, 95% CI 1-3,6,  $P=0,039$ ) i kongestivno popuštanje srca (OR 9,67, 95% CI 5,3-17,7,  $P<0,001$ ). Prilikom otpusta s liječenja 56,5% bolesnika je dobilo preporuku za primjenu acetilsalicilne kiseline, 35,7% za primjenu varfarina, a 7,7% bolesnika otpušteno je bez tromboprolaktičkog liječenja. S nepropisivanjem antikoagulantnog liječenja nezavisno je korelirala dob bolesnika od 65-74 godine (OR 0,52, 95% CI 0,29-0,93,  $P=0,027$ ) i  $\geq 75$  godina (OR 0,53, 95% CI 0,31-0,91,  $P=0,22$ ).

**Zaključak.** Tromboprolaktičko liječenje u bolesnika s nAF hospitaliziranih zbog ishemijskog moždanog infarkta nije bilo sukladno njihovom tromboembolijskom riziku i trenutnim smjericama Europskog kardiološkog društva. Zabrinjavajuće je opažanje da unatoč nepostojanju kontraindikacija, 2/3 bolesnika s nAF pri otpustu s liječenja zbog ishemijskog moždanog infarkta nije dobilo preporuku za primjenu antikoagulansa.

## **9. SUMMARY**

## **Anticoagulant therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation admitted due to the ischemic stroke in relation to thromboembolic and bleeding risk**

**Aim.** Assess the concordance of the thromboprophylactic treatment in patients with nonvalvular atrial fibrillation (nAF) at the time of admission and discharge from treatment due to ischemic stroke with clinical guidelines of the European Society of Cardiology.

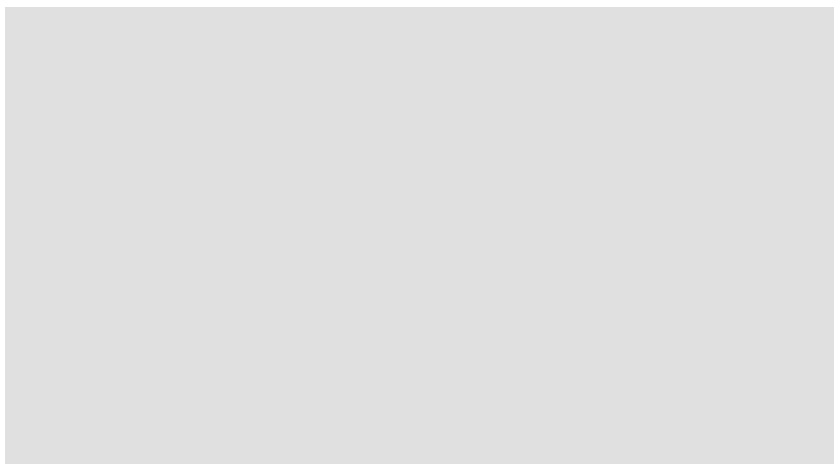
**Methods.** In the cross-sectional study conducted from November 1, 2010 to December 31, 2011 were included all patients treated at the Department of Neurology University Hospital Split because of ischemic stroke associated with nAF. The index of the thromboembolic risk (TE) has been established by the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, whereas the bleeding risk has been assessed by the HAS-BLED score.

**Results:** Among the 327 patients included into the research, 143 (44%) were male. 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). 83.7% of 55 patients who experienced ischemic stroke during anticoagulant treatment, had an INR values lower than therapeutic. 72 (22.2%) patients died; independent predictors of death were age  $\geq 75$  years (OR 1.93, 95% CI 1-3.6, P=0.039), and congestive heart failure (OR 9.67, 95% CI 5.3-17.7, P<0.001). At the time of discharge, 56.5% of patients received recommendation for use of acetylsalicylic acid, 35.7% for use of warfarin, while 7.7% of patients were discharge with no recommended therapy. At the time of discharge, age of 65-74 years (OR 0.52, 95% CI 0.29-0.93, P=0.027), and  $\geq 75$  years (OR 0.53, 95% CI 0.31-0.91, P=0.22) were independently correlated with warfarin non-administration.

**Conclusions.** Tromboprophylactic treatment at 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. Worrisome is the observation that, despite of non existence of clear contraindications, two thirds of discharged ischemic stroke patients did not receive recommendation for anticoagulant therapy.

## **7. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**



## **RADNO ISKUSTVO**

- 1995-2000 KB SPLIT (doktor medicine – pripravnik)
- 2000-2012 Poliklinika za internu medicinu i pedijatriju „Dr Rakić“  
(internist-kardiolog; ravnatelj ustanove)

## **ŠKOLOVANJE**

- 1988-1995 Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu; Studij u Splitu
- 2001-2006 specijalizacija iz interne medicine; KB Split, KBC Dubrava
- 2008-2010 uža specijalizacija iz kardiologije; KBC Split, KBC Dubrava

## **USAVRŠAVANJE**

- 2002-2004 poslijediplomski znanstveni studij „Klinička medicina“; MF Split
- 2005 poslijediplomski tečaj „UZ u kliničkoj praksi – UZ srca“; MF Split

## **MATERINJI JEZIK**

- hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- engleski jezik

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

- dopinški kontrolor pri Hrvatskom zavodu za toksikologiju i antidoping (HZTA)