

UDK 615.273.015
COBISS.SR-ID 259928844

ISSN 0350-2899. - God. 42, br. 4 (2017), str. 224-235.

JEDNOGODIŠNJE PRAĆENJE KVALITETA ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM I ANALIZA UTICAJA NA KVALITET ANTIKOAGULACIJE

A YEARLONG MONITORING OF THE QUALITY OF ORAL ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ANALYSIS OF ITS INFLUENCE ON THE QUALITY OF ANTICOAGULATION

Ivana Arandelović, Anastasija Raščanin, Mila Bastać, Dušan Bastać

INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", KOSANČIĆEV VENAC BR 16, ZAJEČAR

Sažetak: CILJ ISPITIVANJA: odrediti broj bolesnika koji imaju optimalan nivo antikoagulantnog efekta jednogodišnjim praćenjem vrednosti PT/INR u posmatranoj grupi ispitanika i koji faktori, komorbiditeti i ehokardiografski parametri su udruženi sa efikasnošću oralne antikoagulantne terapije (OAKT). MATERIJAL I METODE: Ovom longitudinalnom, prospektivnom studijom je obuhvaćeno konsektivnih 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom na OAKT. Na acenokumarolu je bilo 68/87 (78%) bolesnika a na varfarinu 19/87 (22%). Razvijeni su originalni kriterijumi za kvalitet antikoagulisnosti. Odlična antikoagulisnost je da u toku godinu dana 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude ≥ 2 (analogno vremenu u terapijskom opsegu -TTR >60-85% vremena). Dobra antikoagulisnost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT /INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena) dok je slaba antikoagulisnost: 0-2 izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR <50%). REZULTATI RADA: U toku praćenja od godinu dana, na osnovu sukcesivnih vrednosti PT/INR, ukupno 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom je klasifikovano u tri grupe: grupa A - odlična kontrola-kvalitet antikoagulantnog efekta N=14/87 (16%); grupa B - dobar kvalitet antikoagulacije N=24/87 (28%); grupa C - slab kvalitet antikoagulacije N=49/87 (56%). Srednja vrednost CHA₂DS₂-VASc skora (rizik tromboembolizma) je bila nešto viša u grupi C (A=3,3, vs B=3,4 Vs C=3,6) dok je rizik od krvavljenja- HAS-BLED skor ≥ 3 bio statistički značajno niži u grupi C (A-28,6 vs B-32 vs C-22,6%). U individualnoj distribuciji u sve tri grupe dominiraju gojazni bolesnici (A-57%, B-56%, C-48%) i predgojazni (A-35%, B-36%, C-39%) bez stat značajne razlike. ($\chi^2= 0.487$). Najviši nivo glikemije je bio u grupi C (C-6,5 versus A i C=5,8 mmol/L) gde je bilo i statistički značajno više dijabetičara (C=31% versus A-21% vs B 12,5 %). Analizom ehokardiografskih parametara nađena je statistički značajno viši indeks mase miokarda (LVMI) u grupi C - LVMI=134 vs A =110 g/m² (A vs C, p=0,039) i B=117 g/m² B vs C, p=0,042). ZAKLJUČAK: Odličan kvalitet antokoagulantnog efekta terapije dikumaroloskim preparatima u cilju prevencije tromboembolizma je u toku jednogodišnjeg praćenja bio samo u 16% bolesnika, a dobar u 28%. Nažalost dominira slaba kontrola antikoagulacije u čak 56% bolesnika. Od kliničkih faktora koji su povezani sa slabim antikoagulantnim efektom značajni su prisustvo hiperglikemije i dijabeta. Ehokardiografski određena težina hipertrofije leve komore je statistički značajno povezana sa slabim antikoagulantnim efektom. Ipak je loša komplikacija verovatno glavni razlog loše antikoagulisnosti.

Ključne reči: atrijalna fibrilacija, oralna antikoagulantna terapija, tromboembolizam, hipertrofija leve komore, dijabetes melitus, gojaznost.

Summary: OBJECTIVE: The aim of the study is to determine the number of patients with an optimal level of anticoagulant effect by monitoring the values of prothrombin time (PT) and International normalized ratio (INR) in the observed group of patients, and also to see which factors, co-morbidities and echocardiographic parameters are associated with the effectiveness of oral anticoagulant therapy (OAC). METHODS: This longitudinal, prospective study included 87 consecutive patients with atrial fibrillation on the OAC; 68/87 (78%) patients were treated with acenocoumarol, while 19/87 (22%) were treated with warfarin. Criteria for excellent quality of anticoagulation were that during one year 5 to 7 measured values of PT / INR be ≥ 2 (analogous to TTR > 60-85% of time). Good anticoagulation is defined as 3 to 4 values of PT INR to be in the therapeutic range for one-year monitoring (analogous to Time in Therapeutic Range-TTR 50 to 60% of the time). Poor anticoagulation is defined to be 0-2 of the measured INR in the therapeutic range (analogous to TTR <50%). RESULTS: During one-year follow-up, based on the successive values of PT and INR, 87 patients with atrial fibrillation were classified into three groups: group A - excellent control of the anticoagulant effect N = 14/87 (16%), group B - good control of anticoagulation N = 24/87 (28%), group C - poor control of anticoagulant effect N = 49/87 (56%). CHA₂DS₂-VASc thromboembolism score was slightly higher in group C (A = 3.3, vs B = 3, 4 Vs C = 3.6) while the risk of bleeding -HAS-BLED score was statistically significantly lower in group C (B = 32% vs A 28.6% versus C 22.6%). In individual distribution, all three groups were dominated by obese patients A-57%, B-56%, C-48%) and overweight (A-35%, B-36%, C-39%) without statistically significant difference. ($\chi^2 = 0.487$). The highest level of glycaemia was in group C with poor quality of anticoagulation (C-6,5 versus A and C=5,8 mmol/L). Also, group C has statistically significant number of diabetic patients (C=31% versus A-21% vs B 12,5%). The most important echocardiographic parameter was LV myocardial mass index (LVMI). LVMI was found in group C (LVMI=134g/m²) with the highest value and statistically significantly higher than the values of the other two groups ($p < 0,05$). CONCLUSION: Excellent quality of anticoagulant effect of chronic therapy with dicoumarol preparations in order to prevent thromboembolism was in only 16% of patients and good quality was in 28% at the one-year follow-up. Unfortunately, poor control of anticoagulation in as much as 56% of patients is predominant. Hyperglycaemia and diabetes mellitus were the most important clinical factors significantly associated with poor effectiveness of oral anticoagulant therapy (OAK). Echocardiographically determined level of left ventricular hypertrophy was statistically significantly associated with poor effectiveness of oral anticoagulation. Poor patient compliance was still probably the main reason of poor quality of oral anticoagulation therapy.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulant therapy, thromboembolism, left ventricular hypertrophy, diabetes mellitus, obesity.

UVOD

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća hronična aritmija [1].

Učestalost javljanja atrijalne fibrilacije povećava se sa starošću, ima prevalencu 5–10% kod osoba preko 60 godina i više od 15% kod osoba preko 80 godina. AF se prezentuje različitim simptomima a oko 30% pacijenata su asimptomatski [2].

Kliničke manifestacije atrijalne fibrilacije kreću se od potpuno asimptomatske aritmije otkrivene slučajno pri rutinskom odlasku kod lekara, preko aritmije sa minimalnim, problematičnim, onesposobljavajućim ili katastrofalnim simptomima, do hronične aritmije koja takođe

može davati minimalne ili onesposobljavajuće simptome, što klasifikuje težinu simptoma AF prema EHRA skoru [2]. AF je udružena sa petostrukim povećanjem rizika od tromboemboljskog moždanog udara a 1,5 put je veći rizik od fatalnog moždanog udara [3, 4, 5].

Atrijalna fibrilacija (AF), prema nivou rizika za tromboembolizam zahteva uvođenje dugotrajne oralne antikoagulantne terapije (OAKT) najčešće dikumarolskim preparatima, to jest antagonistima vitamina K (VKA). Predstavnicima ove grupe lekova su acenokumarol, varfarin, i retko fenpropion [6, 7]. Odluka o uvođenju OAKT donosi se na osnovu opšte prihvaćenog CH₂DS₂VASc skora [2, 8]. Prikazana je u tabeli 1.

TABELA 1 CHA₂DS₂-VASc skor: Klinički faktori rizika za moždani udar, tranzitorni ishemički atak i sistemski embolizam

TABLE 1. CHA₂DS₂-VASc scor: Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack and systemic embolism

CHA ₂ DS ₂ -VASc SKOR faktori rizika	POENI
Kongestivna srčana slabost Znaci/simptomi srčane slabosti ili smanjenje eejekcione frakcije leve komore	1
Hipertenzija Krvni pritisak veći od 140/90mmHg u mirovanju u najmanje 2 merenja ili pri antihipertenzivnoj terapiji	1
Stariji od 75 god	2
Diabetes mellitus Glukoza našte veća od 125mg/dl (7 mmol/L) ili pri terapiji oralnih hipoglikemicima i/ili insulinom	1
Raniji moždani udar, tranzitorni ishemički atak ili tromboembolizam	2
Vaskularna bolest Raniji infarkt miokarda, periferna arterijska bolest ili aortni plak	1
Starost između 65-74 godine	1
Ženski pol	1

Oralna antikoagulantna terapija (OAKT, OAC) signifikantno redukuje rizik od moždanog udara za više od 68% [9].

Mada antikoagulantna terapija povećava rizik od krvarenja, ona obezbeđuje opšti benefit za pacijenta i pokazala se efikasna u smislu cene i efektivnosti [2, 3, 9]. OAKT je preporučena Vodičima za pacijente sa umernim i visokim rizikom za moždani udar koji nemaju kontraindikacije (TABELA 2). Takođe, korišćenje direktnih, pravilnije ne-vitamin K oralnih antikoagulansa (NOAK, NOAC) sve više se uvećava, ali bez velikih studija praćenja dugotrajnog lečenja [10, 11].

Antitrombocitni lekovi su ranije bili preporučeni za pacijente sa niskim rizikom za moždani udar (CHA₂DS₂-VASc skor =1), ali postoje neki dokazi o neefikasnosti aspirina. Efektivni tretman sa VKA zahteva monitoring protrombinskog vremena (PT) i izračunavanje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) i prema njemu stalno podešavanje terapijske šeme. Internacionalne serije bolesnika ukazuju na veliki broja pacijenata (više od 50%) bez uvedene antikoagulantne terapije [2, 6, 7, 12]. Kontrola frekvence i ritma je paralelni važan aspekt u lečenju atrijalne fibrilacije. [2, 5].

Paroksizmalna, perzistentna i permanentna forma aritmije zahtevaju različiti terapijski pristup. Patofiziološki gledano, procesi električnog i anatomskog remodelovanja

miokarda prvenstveno leve pretkomore dovode do sklonosti za nastanak tromba, prvenstveno aurikule leve pretkomore i do oštećenja mehaničke funkcije pretkomora i komora. Podrazumeva se zaključak da terapija mora biti prilagođena svakom pacijentu pojedinačno u zavisnosti od sledećih faktora: da li pacijent ima simptome, koliko su ozbiljni simptomi i kolika je mogućnost vraćanja u sinusni ritam. Glavni ciljevi terapije su: prevencija tromboembolizma, kontrola komorskog odgovora, vraćanje u sinusni ritam i njegovo održavanje, kao i prevencija recidiva AF [1, 2]. Merenje protrombinskog vremena krvi (PT) i određivanje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) aktuelnog PT prema svedoku daje meru optimalnog antikoagulantnog efekta kada je INR od 2,0 do 3,0.

HAS-BLED skor [13] (TABELA 2) je razvijen zbog procene rizika od krvarenja 2010 godine na 3978 pacijenata, koji vrši stratifikaciju rizika na nizak skor 0-2 boda i visok rizik 3-9 za krvarenje. On nalaže oprez sa OAKT uz smanjenje rizika od krvarenja redovnom kontrolom INR, lečenjem hipertenzije, isključivanje komedikacije i alkohola, zaštita blokatorima protonske pumpe, ali ne isključuje uvođenje antikoagulantne terapije, osim u slučaju kontraindikacija (TABELA 3).

TABELA 2 HAS-BLED skor za procenu jednogodišnjeg rizika major krvarenja kod bolesnika sa AF na antikoagulantnoj terapiji
TABLE 2. HAS-BLED scor estimates one year risk of major bleedding for patients with atrial fibrillation on anticoagulation therapy

AKRONIM	FAKTORI RIZIKA	BODOVI
H	Hipertenzija: (neregulisana, >160 mmHg sistolni pritisak)	1
A	Abnormalna funkcija bubrega: hronična hemodijaliza, trnsplantiran bubreg , s-kretininCr >200 μ mol/L ; Abnormalna funkcija jetre: Cirrhosis hepatis ili Bilirubin >2 x normal ili AST/ALT/Alkalna Fosfataza>3 x Normal	1 ili 2
S	Moždani udar, predhodni moždani udar u anamnezi	1
B	Krvarenje: Predhodno veliko major krvarenje ili predispozicija za krvarenje	1
L	LABILNI INR: Nestabilne/visoke INR vrednosti ili Vreme u terapisjkom opsegu < 60%	1
E	STARIJI od 65 godina	1
D	LEKOVI Upotreba lekova koji predisponiraju na krvarenje(Antitrombocitni, Nesteroidni antireumatici) ILI ALKOHOL-Predhodni alkoholizam (\geq 8 pića/nedeljno)	1 ili 2

U novom ESC vodiču za AF [2] proširen je broj rizik faktora za krvarenje u antikoagulisanih pacijenata sa AF i podeljeni su na promenjive (koji mogu da se modifikuju - hipertenzija, labilni INR, lekovi, ekces alkohola) na potencijalno promenjive (anemija, oštećenje funkcije jetre i bubrega, trombocitopenija ili oštećenja funkcija trombocita) i nepromenjive (starost, predhodno veliko krvarenje i predhodni

moždani udar, bolesnici na hemodijalizi ili sa transplantiranim bubregom, ciroza jetre, maligniteti i genetski faktori). Dodati su i biomarkeri za rizik od krvarenja: Hs-Troponin, Faktor diferenciranja rasta-15 (Growth differentiation factor-15) i procenjena brzina glomerulske filtracije-eGFR ili klirens kreatinina-CrCl.

TABELA 3 Relativne kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju
TABLE 3 Relative contraindication for anticoagulation therapy

	RELATIVNE KONTRAIKACIJE ZA ANTIKOAGULANTNU TERAPIJU
1	VISOK RIZIK OD KRVARENJA
2	PREDHODNO KRVARENJE
3	VISOK RIZIK OD POVREĐIVANJA
4	NEKOMPLIJANTNOST PACIJENTA
5	ODBIJANJE PACIJENTA DA UZIMA LEK
6	BEZ PARTICIPACIJE PACIJENTA U KONTROLI PT/INR
7	LABILNI INR
8	HRONIČNO PREKOMERNO UZIMANJE ALKOHOLNIH PIĆA
9	CH2DS2VASc skor \leq 1 ILI ALTERNATIVNO UZIMANJE ANTITROMBOCITNIH LEKOVA

MATERIJAL I METODE RADA

Ovom longitudinalnom, prospektivnom studijom je obuhvaćeno konsektivnih 87

bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom na OAKT. Na acenokumarolu je bilo 68/87 (78%) bolesnika a na varfarinu 19/87 (22%). Predhodno su

isključeni bolesnici koji su bili na nedikumarolskim, novim antikoagulantnim lekovima (NOAK, NOAC). Vreme u terapijskom opsegu (TTR) nije moglo da se izračuna kod većine ispitanika metodom Rosendaal [14], niti alternativnom metodom iz ROCKET AF studije [15] zbog malog broja merenja u toku godinu dana oko 7 zbog nesaradnje pacijenata. Zato je razvijena i korišćena originalna klinička metoda-aproksimacija, na osnovu kliničkih kriterijuma vrednosti INR. Kriterijumi za odličnu antikoagulisnost je bio da u toku godinu dana većina vrednosti tj. 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude ≥ 2 (analogno TTR $>60-85\%$ vremena). Dobra anti-koagulisnost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT INR tokom praćenja od godinu dana budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena). Slaba antikoagulisnost je definisana da 0-2 izmerene vrednosti INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR $<50\%$).

Svim bolesnicima su u toku godinu dana praćenja uz rutinske kliničke i laboratorijske parametre, određivani indeks telesne mase (BMI), obim struka, merenje krvnog pritiska, EKG i ehokardiografija. Ehokardiografsko ispitivanje je vršeno na aparatu Toshiba Xario CV i GE-Vivid 7 dimension. Sistolna funkcija je predstavljena ejekcionom frakcijom leve komore. Ejekciona frakcija je normalna ukoliko je veća od 50%, granična (mid range) od 40-49%

i snižena ukoliko je manja od 40 %. Dijastolna funkcija je najbolje reprezentovana odnosom transmitralne E brzine i srednje brzine e' mitralnog anulusa na tkivnom Doppleru-E/e'. Taj odnos E/e' može da bude normalan, graničan i povišen. Takođe je praćena i masa leve komore i dijametar leve pretkomore. Masa leve komore je automatski dobijana kombinovanim merenjem M-mod/Bmod formulom po Teicholzu uz indeksiranje na telesnu površinu (indeks mase miokarda leve komore-LVMI). Referentne vrednosti za hipertrofiju leve komore jesu: LVMI $>95 \text{ g/m}^2$ za ženski pol a LVMI $>115 \text{ g/m}^2$ za muški pol. Dijametar leve pretkomore je dobijen kombinovanim direktnim merenjem M-mod/B mod sa normalnim vrednostima: $<38 \text{ mm}$ za ženski pol i $<40 \text{ mm}$ za muški pol. Volumen indeks leve pretkomore (LAVI) nije svima rađen i ti podaci nisu prikazani.

REZULTATI:

U toku praćenja od godinu dana, na osnovu sukcesivnih vrednosti PT/INR, 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF) je klasifikovano u tri grupe: grupa A - odlična kontrola - kvalitet antikoagulantnog efekta N=14/87 (16%), grupa B - dobra kontrola - kvalitet antikoagulacije N=24/87 (28%), grupa C - slaba kontrola - kvalitet antikoagulantnog efekta N=49/87 (56%) što je prikazano u Tabeli 3 i grafikonu 1.

TABELA 3. Osnovne kliničke i laboratorijske karakteristike kod 87 pacijenata podeljenih u 3 grupe prema kvalitetu antikoagulantne terapije

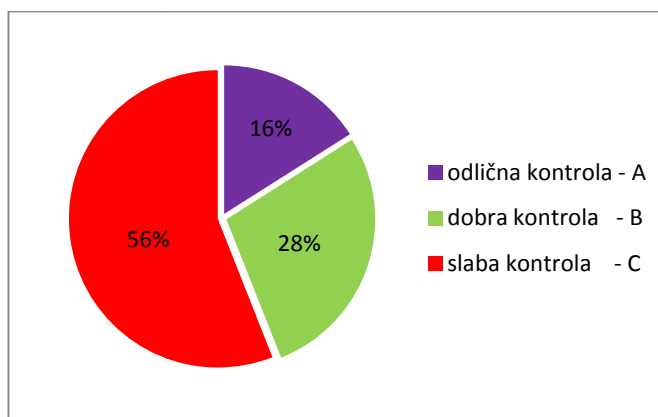
TABLE 3. Baseline clinical and laboratory characteristics of 87 patients divided in 3 groups according to quality of anticoagulation therapy

KARAKTERISTIKA	STEPEN KVALITETA ANTIKOAGULACIJE		
	ODLIČAN GRUPA A n=14/87(16%)	DOBAR GRUPA B n=24/87(28%)	SLAB GRUPA C n=49/87 (56%)
UKUPAN BROJ PTS AF N=87 (100%)			
Polna struktura M/Ž	7/14 (50%)	8/25 (32%)	27/49(55%)
	7/14 (50%)	17/25(68%)	22/49(45%)
Starost u godinama	69.4±8	70±7.3	71±7.3
CHA ₂ DS ₂ -VASc skor	3,3±1,4	3,4±1,2	3,6 ±1,1
HASBLED skor	3.2±0.8	3.2±0.6	2.92±0.8
BMI (kg/m ²)	29,8	30,9	30,9
Glikemija (mmol/L)	5,8	5,8	6,5
Diabetes mellitus 2	12%	12%	31%
Sistolni pritisak mmHg	132±13	140±21	135±16
Diastolni pritisak mmhg	77±9	80±9	79±16

Prevalenca cerebrovaskularnih inzulta na početku praćenja bila je 7/102 (6,9 %).
Prevalenca velikih-major krvarenja bila je

2/102 (1,9 %) u oba slučaja gastrointestinalna (melena).

Grafikon 1. Antikoagulacioni odgovor na terapiju.
Chart 1. Anticoagulation response on therapy.

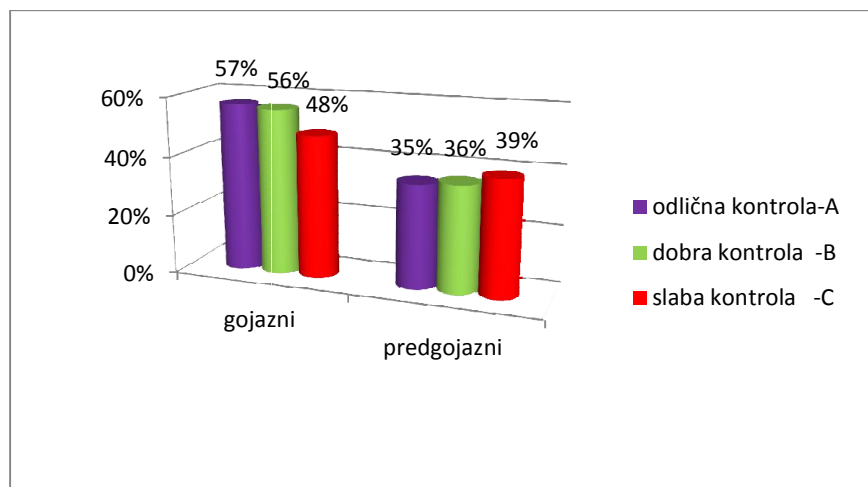


Starost i polna struktura nisu značajno uticali na kvalitet antikoagulacije (Tabela 3). Srednja vrednost CHA₂DS₂-VAsc skor-a za rizik tromboembolizma je bila nešto viša u grupi C (A=3,3, vs B=3,4 Vs C=3,6) ali bez statističke razlike, dok je srednja vrednost rizika od krvavljenja HASBLED skora bila nešto niža u grupi C ali bez statističke razlike. Međutim u individualnoj distribuciji, broj osoba sa povišenim rizikom za krvarenje (HAS-BLED>3) bio je statistički značajno najniži u grupi C sa

slabim kvalitetom antikoagulacije (A 28,6% vs B=32% vs C22,6%, p<0,05).

Srednja vrednost indeksa telesne mase (BMI) je bila nešto niža u grupi A (29,8 kg/m²) ali bez statističke razlike u odnosu na grupe B i C (30,9 kg/m² identično). U individualnoj distribuciji (Grafikon 3) u sve tri grupe dominiraju gojazni bolesnici (A-57%, B-56%, C-48%) i predgojazni (A-35%, B-36%, C-39%) bez statistički značajne razlike. ($\chi^2 = 0.487$, NS).

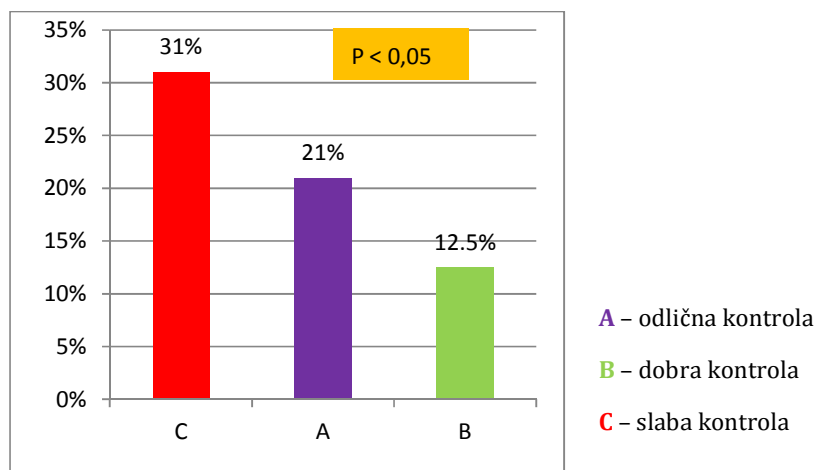
Grafikon 2. Uticaj BMI na efekat antikoagulacione terapije.
Chart 2. Influence of BMI on the effect of anticoagulation therapy.



Najviši nivo glikemije je bio u grupi C sa slabim kvalitetom antikoagulacije (C=6,5 versus A i C=5,8mmol/L) gde je bilo i statistički značajno

više dijabetičara (C=31% versus A=21% vs B 12,5 %). (Grafikon 3)

Grafikon 3. Uticaj prisustva Diabetes mellitus tip 2 efekat antikoagulacione terapije.
Chart 3. Influence of Diabetes mellitus typ 2 presence on the effect of anticoagulation therapy.



Analizom ehokardiografskih parametara (Tabela 4) utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u parametrima sistolne i dijastolne funkcije među ispitivanim grupama. Jedino je nađen statistički značajno viši indeks mase miokarda (LVMI) koji reprezentuje stepen

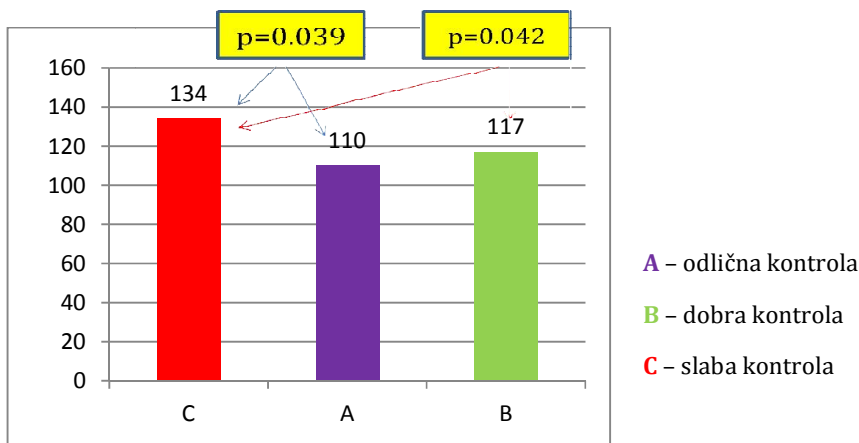
hipertrofije miokarda leve komore u grupi C-sa slabim kvalitetom antikoagulacije u odnosu na grupe A i B (C-LVMI=134g/m² vs A=110; A vs C, p=0,039; B=117 g/m², B vs C (p=0,042) što je prikazano na Grafikonu 4.

Tabela 4 Ehokardiografski parametri kod 87 pacijenata podeljenih u 3 grupe prema kvalitetu antikoagulantne terapije

TABLE 3. Echocardiographic parameters of 87 patients divided in 3 groups according to quality of anticoagulation therapy

KARAKTERISTIKA	STEPEN KVALITETA ANTIKOAGULACIJE			Statistička značajnost (p)
	ODLIČAN GRUPA A, n=14,	DOBAR GRUPA B, n=24	SLAB GRUPA C, n=49	
UKUPAN BROJ PTS AF N=87 (100%)				
Indeks mase miokarda leve komore-LVMI (g/m ²)	110 ± 36	117 ± 22	134 ± 34	A vs C, p=0,039 B vs C, p=0,042 A vs B, NS
Ejeksiona frakcija leve komore EF (%)	58 ± 9	57 ± 12	54 ± 14	NS
Dijastolna funkcija odnos E/e'	10,2 ± 3,0	11,7 ± 4,8	12,8 ± 5,0	NS

Grafikon 4. Analiza ehokardiografskih parametara mase miokarda leve komore.
Chart 4. Analysis of echocardiographic parameters which representing left ventricular myocardial mass.



DISKUSIJA

S obzirom da postoje dokazi da vođenje oralne antikoagulantne terapije (OAKT) striktno po vodiču dovodi do poboljšanja ishoda, jako je važno insistirati na kvalitetu antikoagulacije uz maksimalnu participaciju pacijenta, koji je adekvatno edukovan [16, 17].

Posebno je važno ne podceniti pacijente koji imaju samo jedan rizik faktor za moždani udar, (CHA₂DS₂-VASc skor = 1) pošto opservacioni podaci kohortnih studija iz "stvarnog života - real world life" pokazuju da takvi pacijenti imaju više moždanih udara, sistemskih embolizacija i veći mortalitet u odnosu na one sa uvedenom OAKT [18]. Ipak zbog superiornosti Ne-vitamin-K-oralnih antikoagulansa (NOAK-a) u odnosu na antagoniste vitamina K (VKA), posebno zato što daju stalno optimalnu antikoagulaciju bez potrebe podešavanja doze, NOAK lekovi treba da budu prva linija antitrombotskog tretmana kod većine pacijenata sa AF koji imaju jedan dodatni rizik faktor za moždani udar [18].

Vreme u terapijskom opsegu (TTR) nije moglo da se izračuna kod većine ispitanika najčešće korišćenom metodom Rosendaala [14], jer nisu imali dovoljno veliki broj merenja INR u toku godinu dana (12 odnosno jednom mesečno) kao ni alternativnom metodom iz ROCKET AF studije [15]. Zato je kreirana i korišćena naša originalna klinička aproksimacija na bazi kliničkih kriterijuma za kvalitet antikoagulacije. Kriterijum za odličnu antikoagulisnost je bio da u toku godinu dana 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude ≥ 2 (analogno vremenu u

terapijskom opsegu -TTR >60-85% vremena). Dobra antikoagulisnost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT /INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena) dok je slaba antikoagulisnost: 0-2 izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR <50%). Ova metoda procene ima mana ali je jedini mogući aproksimativni metod u svakodnevnoj praksi, dok bolesnici ne shvate značaj redovnog određivanja efekta OAKT putem merenja PT/INR jednom mesečno ili češće u slučaju nepostizanja ciljnih vrednosti od 2,0 do 3,0.

Standardni TTR, mera kontrole dikumarolske antikoagulacije, zavisi od uticaja dnevnih varijacija INR vrednosti većine dana praćenja [14]. Zato je preporuka da se vreme u terapijskom opsegu (TTR) izračunava po metodi ROCKET AF studije koja bolje reflektuje uticaj na promenu doze leka nego Rosendaal metod [15]. Naša originalna i jednostavna metoda pogodna je za brzu orijentaciju u svakodnevnoj praksi ali ipak treba da se evaluira na većem broju ispitanika i dužim praćenjem.

U toku praćenja od godinu dana, na osnovu sukcesivnih vrednosti PT/INR ukupno 87 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom 38 bolesnika ili 44% je imalo relativno dobar kvalitet antikoagulacije. Najmanja Grupa A je imala odličan kvalitet antikoagulantnog efekta N=14/87 (16%). U Grupi B kvalitet antikoagulacije je bio dobar u 24 bolesnika ili 28%. Najveća grupa C od 49 bolesnika (56%) imala je slab kvalitet antikoagulantnog efekta sa visokim rizikom za tromboembolijske komplikacije. Nelson WW i saradnici [19] su u velikoj studiji za 12 meseci praćenja na oko

23000 pacijenata našli srednji TTR=67%, sa samo 19% pacijenata koji su imali slab kvalitet antikoagulacije. Upoređivanjem naših podataka sa ovom velikom studijom, 56% naših pacijenata ili 2,9 puta više ima slab kvalitet antikoagulacije. Naši pacijenti ne kontrolišu PT/INR dovoljno često, obično na 1,5 do 2 meseca, pa zato i nemaju šansu da se postignu ciljne vrednosti INR titriranjem doze VKA. Unos hrane koja sadrži visok nivo vitamina K takođe je doprinoseći faktor. Nelson WW i saradnici [19] su logističkom regresionom analizom određivali udruženost komorbiditeta i TTR. Oni nalaze da su faktori udruženi sa slabim kvalitetom antikoagulacije: hipertenzija (41,7%), dijabetes mellitus tip 2 (24,1%), srčana insuficijencija (11,7%) i predhodni moždani udar (11,1%). Mi ne nalazimo povezanost lošeg kvaliteta antikoagulacije sa hipertenzijom i srčanom insuficijencijom, ali u našem istraživanju dijabetes mellitus tip 2 je najvažniji komorbiditet, statistički značajno udružen sa slabom koagulacijom. Podgrupa C ima čak 31 % dijabetičara prema 24% u studiji Nelsona WW i saradnika (C=31% versus A-21% vs B 12,5 %). Hong KS i saradnici [20] u studiji objavljenoj 2017 godine u 16 Korejanskih centara na 1230 bolesnika sa AF i predhodnim moždanim udarom, praćenjem oko 27 meseci našli su srednji TTR 49,1%. Ni jedan od ovih centara nije postigao TTR>60% kao terapijski cilj [20]. Čak 42% su imali slab kvalitet antikoagulacije (a već su preležali moždani udar) dok je u našoj studiji sa slabim kvalitetom bio nešto veći broj bolesnika (56%) ali je bilo samo 6,9% pacijentata sa moždanim udarom.

Iranska studija Frasada BF i saradnika [21] objavljuje srednju vrednost TTR=55% a slab kvalitet antikoagulacije ima 38% pacijenata. Jedini su proučavali uticaj ko-medikacije na INR i našli da je prediktor slabog kvaliteta antikoagulacije konkurentna upotreba više od 4 leka (OR=2,06)

Melamed OC i saradnici [22] jednogodišnjim praćenjem na 906 pacijenata nalaze slab kvalitet antikoagulisnosti grubo u 2/3 (66%) ispitanika. Srednji TTR je bio 48,6%. Oni nalaze da je slab kvaliteta antikoagulacije povezan sa ženskim polom, odmaklom starošću pacijenata i komorbiditetima. Od komorbiditeta srčana insuficijencija povezana je sa slabim kvalitetom antikoagulacije (OR=1,63), dok nema statistički značajne povezanosti sa dijabetesom što se razlikuje od naših podataka. Takođe nema

uticaja hipertenzije na slab kvalitet antikoagulacije, saglasno sa našom studijom a što je suprotno studiji Nelsona WW i saradnika [19]. Melamed OC i saradnici [20] takođe uključuju i neadekvatnost lekara u vođenju OAKT terapije kao važan faktor u slabom kvalitetu antikoagulacije (bez sertifikata za vođenje OAKT, OR=1,41).

U najvećoj studiji na 34346 bolesnika sa AF i novouvedenim varfarinom [23] nađeno je da vrednosti INR<2,0 dovode do povećanog relativnog rizika ne samo za tromboembolijske komplikacije TIA (relativni rizik RR=8) i ishemični moždani udar (RR=7,6) već i za akutni koronarni sindrom (RR=7,9) [23].

Auricula, veliki švedski nacionalni registar za atrijalnu fibrilaciju i antikoagulaciju [24] korišćen je za procenu doziranja VKA i kvalitet antikoagulacije putem TTR na 18391 sa AF. Oni su dobili jedne od najboljih rezultata uopšte u svetu sa srednjim TTR od 76,2%, što je mnogo više nego u pomenutim prospektivnim i randomizovanim studijama i registrima. Frekvencija tromboembolijskih komplikacija i velikih krvarenja je bila niska, respektivno 1,7% i 2,6% na godinu lečenja. Nije nađena korelacija između tromboembolijskih komplikacija i starosti pacijenata, kao što su to našli Melamed OC i saradnici [22], već sa velikim krvarenjima. Korišćenje Auricula programa doziranja VKA može da posluži za obrazac postizanja dobre antikoagulisnosti za druge ustanove koje se bave ovim problemom [24]. U najveću meta-analizu studija sa VKA u AF analizom baza podataka MEDLINE, CENTRAL and EMBASE godine uključeno je 68 studija od 1990-2013 godine [25]. Pacijenti su proveli 61% vremena u terapijskom opsegu INR (TTR) dok je 25% imalo slab kvalitet antikoagulacije a 14% je bilo sa INR iznad>3,0. Oko 57% tromboembolijskih komplikacija se desilo kod INR<2,0 a 42% hemoragijskih komplikacija kod INR >3,0. Pacijenti na VKA u AF često imaju INR van terapijskog ranga. Dok se tromboembolijski i hemoragijski događaji nažalost dešavaju i u pacijenata u terapijskom opsegu 2,0 do 3,0, ipak pacijenti sa INR<2,0 čine većinu pacijenata sa tromboembolizom. Analogno tome pacijenti sa INR>3,0 čini najveći broj sa hemoragijom. Vođenje OAKT van kliničkih studija ili van bolnica je udruženo sa slabijim kvalitetom antikoagulacije, posebno u periodu pri uvođenju OAKT. Pacijenti u Evropi imaju bolju kontrolu INR nego u Severnoj Americi. Antagonisti

vitamina K (VKA) su efektivni oralni antikoagulantni lekovi koji se titriraju do dostizanja uskog terapijskog ranga od INR 2-3. što je nekada teško postići [24]. Vreme u terapijskom opsegu TTR od $\geq 65\%$ je uobičajeno prihvaćeno kao definicija stabilnosti INR [26]. Postoji heterogenost u podacima vezanim za kvalitet OAKT u pogledu definicije za odličan, dobar i slab kvalitet antikoagulacije. U našoj studiji mi smo koristili načešće korišćen kriterijum TTR $\geq 60\%$ [20] dok neki autori smatraju da je to $\geq 65\%$ [26] ili $\geq 70\%$ [24]. U stvarnom životu, van studija, retko se postižu ovi standardi što povećava mogućnost tromboembolijskih komplikacija i velikih krvarenja. Postoje jaki dokazi da je apsolutni benefit od OAKT veći što je veći tromboemboliski rizik prema CH₂DS₂-VASc skor, pa u celom kontekstu NOAK lekovi imaju veći klinički benefit u poređenju sa VKA posebno u najrizičnijih pacijenata [10, 11, 27].

Postizanje odličnog kvaliteta antikoagulacije mora biti zadatak u svih bolesnika sa AF i CH₂DS₂-VASc skorom 2 i više (nekad i 1) posebno u najrizičnijim podgrupama bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i komorbiditetima: dijabetičarima, hipertenzivnim pacijentima sa srčanom insuficijencijom i preležanim moždanim udarom i TIA [2, 19].

CH₂DS₂-VASc skor (rizik tromboembolizma) je bio nešto viši u grupi C (A=3,3, vs B=3,4 Vs C=3,6) dok je rizik od krvavljenja HAS-BLED skor >3 bio u individualnoj distribuciji statistički značajno niži u grupi C (B=32% vs A 28,6% vs C 22,6). U literaturi nismo našli da je neko radio ovake komparacije ali je logičan nalaz pošto veći rizik prema CH₂DS₂-VASc nosi teže postizanje cilnog INR.

Gojaznost i predgojaznost je dominirala u individualnoj distribuciji u sve tri grupe ali bez statistički značajne povezanosti sa kvalitetom antikoagulacije, što je u skladu sa podacima iz literature. Jedino može da se konstatuje da je metabolički sindrom češće udružen sa atrijskom fibrilacijom, ali bez upliva na stepen kvaliteta antikoagulacije što je nedavno pokazano u studiji Raščanin A. i saradnici [28].

U dostupnoj literaturi do sada niko nije analizirao udruženost ehokardiografskih parametara sa kvalitetom antikoagulantnog efekta OAKT. U našoj studiji dobijen je statistički značajno viši indeks mase miokarda (LVMI) u

grupi C sa slabim kvalitetom antikoagulacije -C-LVMI=134 g/m² vs A =110 vs B 117 (A vs C, p=0,039; B vs C (p=0,042), ali nismo našli povezanost sa srednjim vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Ovo se može objasniti pretpostavkom da ti pacijenti sa hipertrofijom miokarda u sklopu hipertenzivnog srca i slabim kvalitetom antikoagulacije imaju duže trajanje i teži stepen hipertenzije što bi trebalo posebno istraživati. Udruženost hipertenzije i slabog kvaliteta antikoagulacije je dokazana u velikim studija [19].

Mnogo faktora je udruženo sa slabom kontrolom INR, odnosno slabim kvalitetom antikoagulacije: Pacijenti lečeni ambulantno; oni sa novouvedenim VKA; mlađi i stariji odmakle dobi; nekomplikantni za terapiju i merenje INR; nepridržavanje saveta o izbegavanju hrane bogate vitaminom K; Uzimanje više od 4 leka uz OAKT; Nivo edukacije lekara primarne i sekundarne zdravstvene zaštite; Takođe multipli organski i mentalni komorbiditeti su udruženi sa nižim TTR najčešće hipertenzija, dijabetes melitus, srčana insuficijencija. Ipak jedan od najvažnijih faktora su genetski faktori [26]. Klinički prediktori su dostupni za analizu ali oni mogu objasniti ipak samo 10% varijanse koja leži iza loše kontrole INR. Zato genetski faktori polimorfizam CYP2C9 i/ili VKORC1 i neki drugi geni imaju veliki udeo u slabom kvalitetu antikoagulacije [26].

Kao što se vidi iz svega gore navedenog u literaturi postoji heterogenost u podacima vezanim za kvalitet antikoagulantne terapije i rizik faktore i prediktore slabog kvaliteta antikoagulacije. Razne studije analiziraju različite grupe faktora, jedne uzimaju manji a druge veći broj rizik faktora i prediktora te ne postoji konzistentnost u ovakvim nalazima. Bilo bi poželjno da velike propektivne studije urade sveobuhvatno praćenje ovih faktora. Lekari treba da ohrabre pacijente da intenziviraju marljivost u redovnom uzimanju leka i kontroli INR kada koriste antagoniste vitamina K (VKA) i da razmotre prelazak na nove antikoagulantne, Ne-Vitamin-K antagoniste u prvom redu dabigatran i rivaroksaban kao terapijske opcije u bolesnika sa AF gde je labilan INR ili loša komlijansa u kontroli INR [10, 11, 26, 27].

ZAKLJUČAK:

Odličan i dobar kvalitet antikoagulantnog efekta hronične terapije antagonistima vitamina K u cilju prevencije

tromboembolizma je u toku jednogodišnjeg praćenja bio samo kod 44% bolesnika. Nažalost dominira slab kvalitet antikoagulacije kod čak 56% bolesnika. Od kliničkih faktora koji su povezani sa slabim antikoagulantnim efektom značajni su prisustvo hiperglikemije i dijabetesa. Ehokardiografski određena težina hipertrofije leve komore je statistički značajno povezana sa slabim antikoagulantnim efektom. Klinički

prediktori su lako dostupni za analizu ali oni mogu objasniti ipak samo 10% varijanse koja leži iza loše kontrole INR. Zato genetski faktori polimorfizam CYP2C9 i/ili VKORC1 imaju veliki udeo u slabom kvalitetu antikoagulacije. Glavni razlog za slabiji kvalitet antikoagulacije, u odnosu na zemlje zapadne Evrope uz genetske faktora jeste loša komplijansa pacijenata.

LITERATURA:

- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893–2962.
- Potpara TS, Lip GY. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015; 58(2):177-194.
- Quinn GR, Severdija ON, Chang Y, and Singer DE. Contemporary Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Low to Moderate Risk of Stroke After Guideline-Recommended Change in Use of the CHADS to the Wide Variation in Reported Rates of Stroke Across Cohorts of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017; 135(3):208-219.
- Allan V, Banerjee A, Shah AD, Patel R, Denaxas S, Casas JP, Hemingway H. Net clinical benefit of warfarin in individuals with atrial fibrillation across stroke risk and across primary and secondary care. *Heart.* 2017; 103(3): 210-218.
- Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141 (suppl 2):e44S–e88S.
- Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, Hylek EM. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2014; 129: 1407–1414.
- Katz DF, Maddox TM, Turakhia M, Gehi A, O'Brien EC, Lubitz SA, et al. CHA₂DS₂-VASc Score for Thromboembolic Risk Assessment: Analysis From the National Cardiovascular Data Registry's Outpatient Practice Innovation and Clinical Excellence Atrial Fibrillation Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(5). Available from: pii: e003476. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003476.PMID: 28506981
- Mazurek M, Shantsila E, Lane DA, Wolff A, Proietti M, Lip GYH. Guideline-Adherent Antithrombotic Treatment Improves Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Community-Based Darlington Atrial Fibrillation Registry. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92: 1203-1213.
- Ziriklik AJ, Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Thrombolysis.* 2017; 43(3):365-379.
- Chen ST, Patel MR. Comparison of anticoagulant therapy for atrial fibrillation - novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jan 12. pii:S0033-0620 (18)30024-0. doi: 10.1016/j.pcad.2018.01.005. Epub 2018 Jan 12.
- Brandes A, Overgaard M, Plauborg L, Dehlendorff C, Lyck F, Peulicke J et al. Guideline adherence of antithrombotic treatment initiated by general practitioners in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Danish survey. *Clin Cardiol.* 2013;36:427-32.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236–239.
- Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lokhnygina Y, Patel MR. Alternative Calculations of Individual Patient Time in Therapeutic Range While Taking Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: Available from: e001349 doi: 10.1161/JAHA.114.001349)
- Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace.* 2015; 17: 1777-1786.
- Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY; Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105: 912-920.
- Potpara TS, Dages N, Mujovic N, Vasic D, Asanin M, Lip GYH. Decision-Making in Clinical Practice: Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and a Single Additional Stroke Risk Factor. *Adv Ther* 2017; 34: 357–377
- Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J. Impact of Comorbidities and Patient Characteristics on International Normalized Ratio Control Over Time in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 112: 509-512.
- Hong KS, Kim YK, Bae HJ, Nam HS, Kwon SU, Bang OY et al. Quality of Anticoagulation with Warfarin in Korean Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: A Multicenter Retrospective Observational Study. *J Clin Neurol* 2017; 13(3): 273-280.
- Farsad BF, Abbasizari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016; 10(9): FC04-FC06.

22. Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, Vinker S. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care*. 2011; 17(3): 232-237.
23. Nelson WW, Wang L, Baser O, Damaraju CV, Schein JR. Out-of-range INR values and outcomes among new warfarin patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 53–59.
24. Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011; 32(18): 2282-2289.
25. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thrombosis Journal* 2014;2:14 Available from: [http:// www.thrombosisjournal.com /content/12/1/14](http://www.thrombosisjournal.com/content/12/1/14)
26. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thrombosis Journal*. 2016 Jun 13; 14: 14. Available from: [http://www.thrombosisjournal.com/ content/12/1/14doi:10.1186/s12959-016-0088-y](http://www.thrombosisjournal.com/content/12/1/14doi:10.1186/s12959-016-0088-y). eCollection 2016. DOI 10.1186/s12959-016-0088-y
27. Potpara TS, Lip GY. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 58(2):177-94.
28. Raščanin A, Arandelović I, Bastać M, Bastać D. Uticaj metaboličkog sindroma na strukturne anomalije, sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore određivanu ehokardiografijom u bolesnika sa atrijskom fibrilacijom. *Timočki medicinski glasnik* 2017; 42(3): 132-138.