

Ана М. Лончар

Дом здравља "Нови Београд", Београд, Србија

Квалитет антикоагулантне терапије пацијената са атријалном фибрилацијом у Дому здравља "Нови Београд"

Кључне речи:

време у терапијском опсегу, витамин К антагонисти, примарна здравствена заштита, невалвуларна атријална фибрилација, општа медицина

Сажетак

Увод. Ризик од možданог удара у пацијената са атријалном фибрилацијом (АФ) може се значајно умањити адекватном антикоагулантном профилактиком. Антагонисти витамина *K* представљају први и једини терапијски избор за већину наших пацијената, међутим, у свакодневној пракси тешко је постићи задовољавајући коагулациони статус, што повећава ризик од настанка нежељених догађаја - тромбоемболијских и хеморагијских.

Циљ рада. Проценили квалитет антикоагулантне терапије пацијената са атријалном фибрилацијом одређивањем времена у терапијском опсегу - *TTR* (*Time in therapeutic range*) и утврдили повезаност квалитета *INR* (*International normalized ratio*) контроле са појавом шлога, системских тромбоемболија и крварења.

Метод. Истраживањем по типу ретроспективне студије је обухваћено 198 пацијената Дома здравља "Нови Београд" са невалвуларном атријалном фибрилацијом који су регулисали *INR* у установи примарног нивоа здравствене заштите од јула 2014. до јануара 2016. године.

Резултати. Просечно време током кога су пацијенти имали *INR* у терапијском опсегу *TTR* (*Time in therapeutic range*), било је $61,21\% \pm 25,4\%$. Незадовољавајућа *INR* контрола дефинисана као $TTR < 65\%$ регистрована је код 43,5% испитаника. Током периода праћења није пријављен ниједан нови тромбоемболијски догађај, али су у 7,5% пацијената регистроване хеморагијске компликације. Компликације су биле учесталије у испитаника са лошијом *INR* контролом, али разлика није била статистички значајна ($\chi^2=1,195$ за *SSI*; $p=0,274$).

Закључак. Постигнут ниво регулације антикоагулантне терапије у Дому здравља "Нови Београд" са просечним временом у терапијском опсегу 61,21% иако испод препоручених вредности ($TTR \geq 65\%$), може се сматрати задовољавајућим јер није значајније одступао у односу на друге европске земље.



Увод

Атријална фибрилација је најчешћи дуготрајни поремећај срчаног ритма који сусрећемо у свакодневној клиничкој пракси, чија преваленција расте са старењем. Јавља се код сваке десете особе старије од 75 година¹ и представља снажан и независан фактор ризика за тромбоемболијске догађаје, првенствено исхемијски мождани удар. Сваки пети случај шлога удружен је са АФ и повезан је са лошијом прогнозом и већом стопом рецидива².

У свакодневном раду за процену ризика од можданог удара пацијената са АФ користимо CHA_2DS_2-VASc скор, који обухвата остале тромбоемболијске факторе ризика: срчану слабост, хипертензију, године живота, дијабетес, претходни исхемијски цереброваскуларни догађај, коронарну, периферну васкуларну болест и пол (Табела 1).

Табела 1. Процена ризика од можданог удара
Table 1. Estimate stroke risk

	CHA_2DS_2-VASc скор CHA_2DS_2-VASc score	Поени Points (max 9)
C	Конгестивна срчана инсуфицијенција и/или $EF < 40\%$ <i>Congestive heart failure or left ventricular systolic dysfunction $EF < 40\%$</i>	1
H	Хипертензија <i>Hypertension (blood pressure consistently above 140/90 mmHg or treated hypertension on medications)</i>	1
A	Године живота ≥ 75 <i>Age ≥ 75 years</i>	2
D	<i>Diabetes mellitus</i>	1
S	Исхемијски мождани инсульт/ TIA^*/TE^{**} <i>Stroke or TIA^* or thromboembolism in history</i>	2
V	Васкуларна болест (коронарна, периферна васкуларна болест, аортни плак) <i>Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, coronary artery disease, aortic plaque)</i>	1
A	Године живота 65-74 <i>Age 65-74 years</i>	1
Sc	Женски пол <i>Sex category (female gender)</i>	1

* TIA - транзиторни исхемијски атак, ** TE - системске тромбоемболије

* TIA - Transient ischemic attack ** TE - systemic thromboembolism

Израчунавањем CHA_2DS_2-VASc скором издвајамо пацијенте са малим ризиком за мождани удар (мушкарци са скором 0 и жене са скором 0-1) код којих није индикована тромبوпрофилактика, док су сви остали кандидати за примену оралне антикоагулантне терапије (АКТ)³. Адекватна орална антикоагулантна терапија смањује ризик од можданог удара за 65% и морталитет за 26% и далеко је ефикаснија од примене само аспирина (>50%) или двојне антиагрегационе терапије (>30%)⁴.

Прва терапијска линија у превенцији шлога код пацијената са АФ јесу антагонисти витамина K (VKA). Поред неоспорне користи, примена ових лекова са собом носи и низ неповољности: варијабилан одговор на дозу, узак терапијски опсег, потребу за честим лабораторијским контролама, интеракције са другим лековима и храном и повећан ризик од крварења. Одлука о укључивању АКТ је индивидуална за сваког пацијента и доноси се на основу процене корист / ризик од крварења.

Време у терапијском опсегу, односно TTR (*Time in therapeutic range*), мера је ефикасности и безбедности терапије VKA . Изражава се у процентима и представља однос времена током којег је INR у терапијском опсегу и укупног времена праћења. Најбољи резултати постижу се уколико је $TTR > 70\%$ према европским смерницама⁵, односно >65% према $NICE$ (*The National Institute for Health and Care Excellence*) смерницама⁶ за атријалну фибрилацију; ниже вредности указују на лошу контролу INR и повезане су са вишом стопом тромбоемболијских и хеморагијских компликација^{7,8,9}.

Циљ рада

Примарни циљ овог истраживања је да процени ниво INR контроле пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом у свакодневном раду лекара примарног нивоа здравствене заштите на основу времена у терапијском опсегу - TTR . Секундарни циљ јесте процена повезаности квалитета антикоагулантне терапије са демографским и клиничким карактеристикама испитаника и клинички значајним хеморагијским и тромбоемболијским исходима.

Метод

Истраживање је спроведено по типу ретроспективне студије у Дому здравља "Нови Београд". Прикупљени су подаци из електронске базе (*Heliant health*) за 661 пацијента са дијагностикованом атријалном фибрилацијом, који су се у периоду од 01.07.2014. до 31.01.2016. јављали на преглед у Интернистичку амбуланту. Од 661 прегледаних извештаја 503 су били на антикоагулантној терапији, од чега 492 на VKA . Невалвуларна атријална фибрилација

забележена је код 472 пацијента, од којих је 198 задовољило критеријуме за укључење у истраживање.

Из електронске базе преузети су подаци о демографским карактеристикама испитаника, хроничним болестима, вредности и време одређивања *INR*-а, врсти антикоагулантне терапије. Верификација компликација (крварења и тромбоемболизма) учињена је прегледом извештаја изабраних лекара и лекара специјалиста. Увидом у писане здравствене картоне извршена је допуна постојећих података (ехокардиографски налази, извештаји специјалиста са секундарног / терцијарног нивоа, отпусне листе и вредности *INR*-а који су недостајали у електронској бази).

У студију су укључени пацијенти са невалвуларном АФ (искључује присуство вештачке валвуле и тешке валвуларне болести срца), старости преко 18 година који су били најмање три месеца на антикоагулантној терапији *VKA* са циљаним *INR* вредностима између 2-3 и који су имали најмање четири забележене вредности *INR*-а, на основу којих су лекари Дома здравља "Нови Београд" одређивали дозу *VKA*. Из истраживања су искључени пацијенти код којих није постојала потпуна медицинска документација. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Дома здравља "Нови Београд".

Варијабле у истраживању

Време у терапијском опсегу - *TTR* рачунато је на основу Росендаловог (*Rosendaal*) метода линеарне интерполације. Овим методом израчунава се време током којег је пацијент имао *INR* у терапијском опсегу и дели се са укупним временом посматрања, подразумевајући да вредности *INR*-а између две анализе варирају линеарно¹⁰. На основу вредности *TTR*-а пацијенти су подељени у две групе:

- лоша *INR* регулација ($TTR < 65\%$),
- добра *INR* регулација ($TTR \geq 65\%$)

Из електронских и писаних здравствених картона прикупљени су и следећи подаци везани за: пол, старост, присуство коморбидитета (срчана слабост, дијабетес, хипертензија, коронарна, периферна васкуларна болест, претходни цереброваскуларни инсулт - *CVI*), врста антикоагулантне терапије, временски размак између одређивања вредности *INR*-а и вредности *INR*-а као и епизоде крварења или тромбоемболизма.

На основу ових података, за сваког пацијента одређен је тромбоемболијски ризик према CHA_2DS_2-VASc скору, тако што је један бод вреднован за присуство конгестивне срчане слабости или ејекционе фракције леве коморе $< 40\%$, хипертензије, дијабетеса, васкуларне болести, женског пола и године живота 65-74 а два бода за животно доба ≥ 75 година и претходни мождани удар.

Статистичка обрада података

Статистичка обрада података је рађена помоћу *SPSS* програма (верзија 15.0). За приказ података о испитаној популацији коришћене су мере централне тенденције - аритметичка средина и медијана и мере дисперзије - стандардна девијација и интерквартилно одступање (*IQR*). Ради идентификације предиктора лоше *INR* контроле коришћени су: Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест суме рангова, Краскал-Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест и χ^2 -тест. Ради утврђивања повезаности квалитета *INR* регулације и тромбоемболијског ризика, коришћен је тест корелације. Утицај квалитета *INR* контроле на појаву нежељених догађаја испитан је Ман-Витнијевим *U* и χ^2 тестом. Резултати су сматрани статистички значајним при вредностима $p < 0,05$.

Резултати

Истраживањем је обухваћено 198 испитаника чије је просечно животно доба било $76,07 \pm 7,79$ година. Највећи број испитаника био је старији од 75 година (61,6%), 29,45% у добу од 65 до 74 године, а 9% млађе од 65 година. Подједнако су били заступљени мушкарци и жене. Од коморбидитета, највећу преваленцију имала је артеријска хипертензија (95,5%), следе дијабетес (30,3%), васкуларна болест (16,7%) и срчана слабост (11,7%). Секундарна превенција можданог удара антикоагулансима спровођена је код 11,1% испитаника.

Просечна вредност CHA_2DS_2-VASc скору за испитану популацију била је $3,76 \pm 1,21$ (медијана 4, опсег 1-7). На терапији варфарином било је 60% пацијената, осталима је преписиван аценокумарол. Основне карактеристике испитане популације сажето су приказане у Табели 2.

Табела 2. Основне карактеристике испитаника

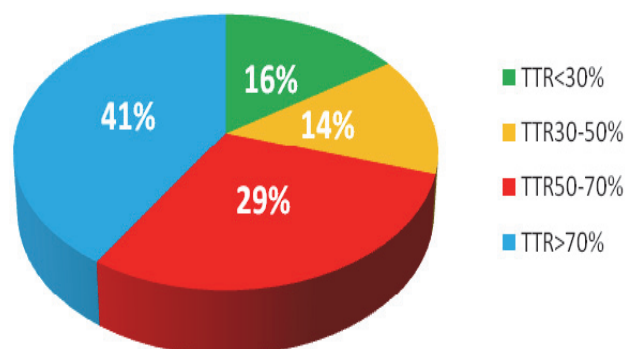
Table 2. Main characteristics of included patients

Обележје/посматрања <i>Parameter</i>	Пол/ Sex		Total
	Мушки <i>Male</i>	Женски <i>Female</i>	
<i>N (%)</i>	99 (50.0)	99 (50.0)	198 (100)
Старост /Age			
<i>Median (iqr)</i>	76.0 / 11.0	77.0 / 10.0	77.0 (11.0)
≤ 65 год./ years (%)	11 (5.5)	7 (3.5)	18 (9)
65-74 год./ years (%)	30 (15.2)	28 (14.2)	58 (29.4)
≥ 75 год. / years (%)	58 (29.3)	64 (32.3)	122 (61.6)
Конгестивна срчана слабост (%) <i>Congestive heart failure (%)</i>			
Не / No	82 (41.4)	93 (47.0)	175 (88.4)
Да / Yes	17 (8.6)	6 (3.0)	23 (11.6)
Артеријска хипертензија (%) <i>Hypertension (%)</i>			
Не / No	5 (2.5)	4 (2.0)	9 (4.5)
Да / Yes	94 (47.5)	95 (48.0)	189 (95.5)
Diabetes mellitus (%)			
Не / No	71 (35.9)	67 (33.8)	138 (69.7)
Да / Yes	28 (14.1)	32 (16.2)	60 (30.3)
Мождани удар (%) <i>Previous stroke (%)</i>			
Не / No	86 (43.4)	90 (45.5)	176 (88.9)
Да / Yes	13 (6.6)	9 (4.5)	22 (11.1)
Васкуларна болест (%) <i>Vascular disease (%)</i>			
Не / No	78 (39.4)	87 (43.9)	165 (83.3)
Да / Yes	21 (10.6)	12 (6.1)	33 (16.7)
Лек (%) / Medicament (%) <i>Anticoagulant (%)</i>			
Аценокумарол <i>Acenocoumarol</i>	44 (22.2)	35 (17.8)	79 (40)
Варфарин <i>Warfarin</i>	55 (27.7)	64 (32.3)	119 (60)
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> скор			
<i>Median /iqr</i>	3.0 / 1.0	4.0 / 1.0	4.0 / 1.0
N (%)			
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> score = 1	6 (3.0)	2 (1.0)	8 (4)
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> score = 2	14 (7.0)	2 (1.0)	16 (8.1)
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> score = 3	40 (20.2)	15 (7.6)	55 (27.8)
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> score = 4	23 (11.6)	50 (25.2)	73 (36.9)

<i>CHA₂DS₂-VASc</i> score = 5	11 (5.5)	19 (9.7)	30 (15.2)
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> score = 6	5 (2.5)	8 (4.1)	13 (6.6)
<i>CHA₂DS₂-VASc</i> score = 7	0	3 (1.6)	3 (1.6)
Просечно време праћења <i>Mean follow up time</i>			
Дани /Days	303.13	341.58	323.72

За 198 испитаника обрађене су 2.072 вредности *INR*-а (10,4 по пацијенту). Просечан интервал између два *INR* теста био је 30,2 дана. Период праћења испитаника кретао се од 94 до 510 дана, у просеку 323,7 дана (медијана 326).

Оптималан антикоагулантни ефекат дефинисан као *TTR* ≥ 65% постигнут је у 53,5% испитаника, осталих 46,5% није имало задовољавајућу регулацију антикоагулантне терапије. Просечна вредност времена у терапијском опсегу - *TTR* износила је 61,21% ± 25,4% (медијана 65,85%: *IQR* 44,13%-79,5%). Дистрибуција испитаника према вредностима *TTR*-а приказана је на Графикону 1.



Графикон 1. Дистрибуција испитаника према времену у терапијском опсегу

Figure 1. Patients distribution by TTR

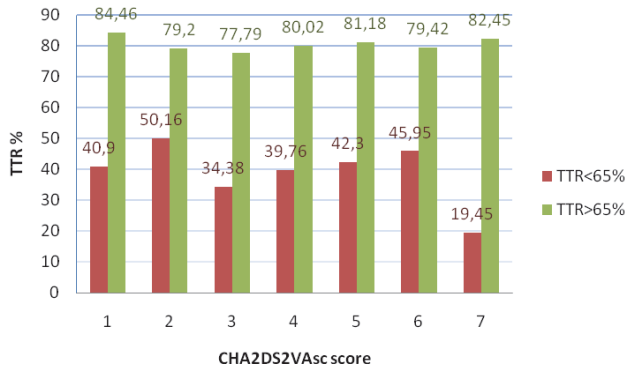
Испитаници млађи од 65 година (са просечним *TTR* 67,75%) и они који су већ преболели мождани удар (*TTR* 67,01%) имали су бољу регулацију *INR*-а, али ова предност није доказана као статистички значајна ($p=0,406$, односно $p=0,320$). Нешто лошију *INR* контролу имали су испитаници мушког пола (просечан *TTR* 60,83% vs 61,9%), старији од 75 година (*TTR* 60,14% vs 61,43% за године 65-74 vs 67,75% за млађе од 65), на терапији аценокумаролом (*TTR* 57,63% vs 63,58%), оболели од дијабетеса (*TTR* 58,60% vs 62,34%), хроничне срчане слабости (*TTR* 55,70% vs 61,94%) и васкуларне болести (*TTR* 58,62% vs 61,72%), али ова разлика такође није била статистички значајна (Табела 3).

Табела 3. Време у терапијском опсегу (TTR)

Table 3. Time in therapeutic range

Обележје посматрања <i>Parameter</i>	INR регулација <i>INR management</i>	Укупно (%) <i>Total</i> (%)	Просечан TTR (%) <i>Mean</i> TTR (%)	Вредност теста <i>Statistical test</i>	P	χ^2	P	
	Loša n (%)	Dobra n (%)						
N (%)	92 (46.5)	106 (53.5)	198 (100)	61.21				
Пол / Sex								
Мушкарци <i>Male</i>	43 (21.7)	56 (28.3)	99 (50.0)	60.83	z= -0.287	0.774 p>0.05	0.497	0.481 SSI / DF1 p>0.05
Жене <i>Female</i>	49 (24.7)	50 (25.3)	99 (50.0)	61.90				
Године живота / Age								
≤ 65 година/years	12 (6)	6 (3)	18 (9)	67.75	1.801	0.406	2.781	0.249 SS2 DF2
65-74 година / years	34 (17.2)	24 (12.1)	58 (29.3)	61.43				
≥ 75 година / years	60 (30.3)	62 (31.4)	122 (61.7)	60.14				
Конгестивна срчана слабост <i>Congestive heart failure</i>								
Не / No	81 (40.9)	94 (47.5)	175 (88.4)	61.94	z=-0.956	0.339	0.019	0.889 SSI DF1
Да / Yes	11(5.6)	12(6)	23 (11.6)	55.70				
Хипертензија <i>Hypertension</i>								
Не / No	4(2)	5 (2.5)	9 (4.5)	60.88	z=-0.45	0.964	0.016	0.901 SSI DF1
Да / Yes	88 (44.5)	101 (51)	189 (95.5)	61.22				
Diabetes mellitus								
Не / No	65 (32.8)	73(36.9)	138 (69.7)	62.34	z=-0.710	0.478	0.01	0.970 SSI DF1
Да / Yes	28 (14.1)	32 (16.2)	60 (30.3)	58.60				
Мождани удар <i>Previous stroke</i>								
Не / No	84 (42.4)	92 (46.5)	176 (88.9)	60.48	z=-0.995	0.320	1.015	0.314 SSI DF1
Да / Yes	8 (4)	14 (7.1)	22 (11.1)	67.01				
Васкуларна болест <i>Vascular disease</i>								
Не / No	15 (7.6)	18 (9.0)	33(16.6)	61.72	z=-0.582	0.560	0.016	0.899 SSI DF1
Да / Yes	77(38.9)	88(44.5)	165(83.4)	58.62				
CHA₂DS₂-VASc скор/score								
Media / iqr	4.0 / 1.0	4.0 / 2.0	4.0 / 1.0		-0.56	0.430		
Лек <i>Anticoagulant</i>								
Варфарин <i>Warfarin</i>	50(25.2)	69 (34.8)	119(60.1)	63.58	z=-1.588	0.112	2.372	0.124 SSI DF1
Аценокумарол <i>Acenocoumarol</i>	42(21.2)	37 (18.7)	79(39.9)	57.63				
Компликације <i>Adverse events</i>								
Крварења <i>Haemorrhage</i>	9 (4.5)	6 (3)	15 (7.5)	62.05	z=-1.767	0.077	1.195	0.274 SSI DF1
Без крварења <i>No adverse events</i>	83(42.0)	100 (50.5)	183 (92.5)	50.94				

Није доказана повезаност између тромбоемболијског ризика представљеног CHA_2DS_2VAsc скором и квалитета INR регулације ($r=-0,56$; $N=198$; $p=0,430$) (Графикон 2).



Графикон 2. Однос INR контроле и тромбоемболијског ризика

Figure 2. INR management and thromboembolic risk

Током периода праћења није регистрован ниједан нови тромбоемболијски догађај, али је код петнаест испитаника (7,5%) регистрован неки вид крварења: хематоми и конјунктивалне суфузије (34%), крварења из дигестивног тракта (28%), крварења из уринарног тракта (11%), респираторног тракта (22%) и интракранијално крварење (5%). Хеморагијске компликације су биле чешће у групи испитаника са $TTR < 65\%$ (9,8% vs 5,7%), али χ^2 -тестом није потврђена статистичка значајност (χ^2 1,195 за SSI ; $p=0,274$). Испитаници код којих су се јавили нежељени догађаји (укључујући и интракранијално крварење) имали су лошију INR контролу (медијана TTR 50,5%) у односу на групу код које нису регистрована крварења (медијана TTR 67%), али разлика није достигла статистичку значајност ($U=995,5$; $z=-1,767$; $p=0,077$).

Дискусија

Досадашња испитивања у другим европским земљама указују на тешкоће у постизању оптималне INR контроле, нарочито у свакодневној лекарској пракси. Нешто се бољи резултати постижу у специјализованим антикоагулантним клиникама и у строго контролисаним клиничким студијама ($ARISTOTLE^{11}$ - просечан TTR 66%; $RE-LY^{12}$ - TTR 64%).

У Сједињеним Америчким Државама је 2008. године спроведено национално истраживање¹³ о регулацији $INRa$, које је обухватило преко 130.000 пацијената са АФ када је просечна вредност времена у терапијском опсегу износила 53,7%.

У истраживањима спроведеним у европским земљама потврђене су следеће вредности просечног времена у терапијском опсегу за секундарни/терцијарни ниво: Турска 49,5%¹⁴, Шпанија 63,8%¹⁵, Португалија 65,3%¹⁶. Бројне студије које су испитивале INR регулацију на примарном нивоу здравствене заштите, дале су следеће резултате: Шпанија просечан $TTR=60,6\%$ ¹⁷, Немачка 68,1%¹⁸, Италија 56%¹⁹, Велика Британија 63,1%²⁰, док скандинавске земље годинама одржавају висок ниво регулације антикоагулантне терапије - Шведска 79,6%²¹, Финска 74%²².

Према недавном истраживању које је обухватило нашу и суседне земље (Албанија, Босна и Херцеговина, Бугарска, Хрватска, Румунија, Црна Гора) просечна вредност TTR износила је $49,5\% \pm 22,3\%$, а преваленција лоше контролисаних $70,5\%$ ²³ ($TTR < 65\%$). Ово истраживање је спроведено у установама секундарног и терцијарног нивоа здравствене заштите, док о регулацији антикоагулантне терапије на примарном нивоу у нашој земљи за сада нема података.

У нашем здравственом центру просечна вредност времена у терапијском опсегу TTR износила је 61,21%, а удео испитаника са лошом INR контролом ($TTR < 65\%$) био је 46,5%. Оптималну INR регулацију имали су испитаници млађи од 65 година и они који су већ имали можда удар. Ниједна демографска ни клиничка особина испитаника није се издвојила као предиктор лоше INR контроле, нити је статистички доказана повезаност квалитета регулације $INRa$ и појаве компликација (крварења). Испитаници код којих су се јавила крварења, половину времена праћења имали су INR ван терапијског опсега (просечан TTR 50,9%).

Регулација антикоагулантне терапије на примарном нивоу здравствене заштите омогућава бројне предности - чешће контроле INR -а и корекције доза до постизања жељених вредности, потпунији увид у навике, терапију и коморбидитете пацијената, али захтева даље побољшање. Будући да су нам за сада недоступни други методи (компјутерски програми за вођење АКТ, уређаји за самоконтролу $INRa$ у кућним условима), а да је шира примена нових антикоагулантних лекова ($NOAC$ - *Novel oral anticoagulants*) ограничена њиховом ценом, обучавање пацијената и лекара допринело би бољој контроли и примени антикоагулантне терапије.

За потпунији увид о регулацији АКТ на примарном нивоу здравствене заштите потребна су испитивања која би обухватила већи број испитаника и здравствених установа.

Закључак

Регулација антикоагулантне терапије са просечним временом у терапијском опсегу *TTR* 61,21% у нашој установи, иако субоптимална није се значајно разликовала од резултата постигнутих у другим европским земљама.

Потребно је побољшање и даље испитивање квалитета антикоагулантне терапије пацијената са атријалном фибрилацијом на примарном нивоу здравствене заштите. Едукација лекара и пацијената на нивоу примарне здравствене заштите допринела би бољој контроли и примени антикоагулантне терапије.

Ana M. Lončar

Health Center "Novi Beograd", Belgrade, Serbia

Quality of anticoagulation among patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Primary health care center "Novi Beograd"

Key words:

time in therapeutic range,
vitamin K antagonists,
primary health care,
nonvalvular atrial fibrillation,
general practice

Abstract

Introduction: The risk of stroke in atrial fibrillation (AF) can be significantly reduced by appropriate thromboembolic prophylaxis. Vitamin K antagonists (VKA) are the first and only therapeutic choice for majority of our patients; however, in daily practice it is difficult to achieve target coagulation status and patients are often exposed to an unnecessary risk of thromboembolic or bleeding complications.

Objective: The purpose of this study was to estimate the quality of anticoagulation in patients with atrial fibrillation in community practice, expressed as the time in the therapeutic range (TTR) and its relationship to clinical outcomes: stroke, systemic embolism and hemorrhage.

Method: This retrospective study included 198 patients with non-valvular atrial fibrillation, who were managed in the Primary health center "Novi Beograd" from September the 2014 to January the 2016.

Results: Average time in therapeutic range was 61.21% \pm 25.4%. Poorly managed INR defined as TTR <65% was registered in 43.5% of patients. During the follow-up period there were no new thromboembolic events, but in 7.5% of studied population a bleeding occurred. Complications were more common in patients with poor INR control, but the difference was not statistically significant ($\chi^2=1.195$, $p=0.274$ DF1).

Conclusion: The quality of INR control assessed by average time TTR of 61.21%, although below the recommended values (TTR>65%), can be regarded as good since it did not significantly differed from other European countries.

References

Литература

- Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. *Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications*. J Am Coll Cardiol, 2001;37:371-378.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri R, Totatto R et al. *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. Stroke. 2005;36:1115-1119.
- Gregory YH Lip. *Stroke prevention in Atrial Fibrillation*. Euro Heart Journal, 2017;38(1):4-5.
- Molteni M, Cimminiello C. *Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire*. Thrombosis Journal, Feb 2014;12:5.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M et al. *Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Eur Heart J .2016; 37 (38): 2893-2962.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation*. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. 2014.
- Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. *Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, October 2008;6(10):1647-1654.
- White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. *Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V*. Arch Intern Med. 2007 Feb;167(3):239-45.
- Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG et al. *Benefit of Oral Anticoagulation Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range*. Circulation, 2008;118:2029-2037.
- 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.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray J, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. N Engl J Med 2011; 365:981-992.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A and the RE-LY Steering Committee and Investigators. *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.
- Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, Hylek EM. *A National Assessment of Warfarin Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*. Circulation. 2014;129:1407-1414.
- Çelik A, İzci S, Kobat MA, Ateş AH, Çakmak A, Çakıllı Y, Yılmaz MB, Zoghi M. *The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR*. Anatol J Cardiol, 2016;16(8):595-600.
- Sánchez A, Martínez B, Fillat C. *Quality of Vitamin K Antagonist Anticoagulation in Spain: Prevalence of Poor Control and Associated Factors*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015 Sep;68(9):761-8.
- Pinho-Costa L, Moreira S, Azevedo C, Azevedo P, Castro E, Sousa H, Melo M. *APOLLO I: Anticoagulation control in atrial fibrillation*. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2015 May;34(5):337-45.
- Barriosa V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, Vargas D, García N. *Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study*. Rev Esp Cardiol, 2015;;68:769-76.
- Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kohlmann T, Wilke T. *The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation*. European Journal of Internal Medicine. March 2014;25(3):247-254.
- Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G, Gensini GF, Iori I, Buda S, Degli EE. *Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin-K antagonists treated-patients: an administrative databases analysis in a large Italian population*. Farmeconomia e percorsi terapeutici, 2011;12(2)53-59.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. *Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients*. Thromb Haemost. 2011;106(5):968-77.
- Björck F, Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Sjölander A. *Warfarin treatment quality is consistently high in both anticoagulation clinics and primary care setting in Sweden*. Thromb Res, 2015 Aug 22;136(2):216-20.
- Hallinen T, Soini EJ, Asseburg C, Kuosmanen P, Laakkonen A. *Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: retrospective registry study based on primary healthcare data*. BMJ Open 2014;4:e004071.
- Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljagic Z, Manola S, Music L, Musetescu R, Badila E, Mitic G, Paparisto V, Dimitrova ES, Polovina MM, Petranov SL, Djergo H, Loncar D, Bijedic A, Brusich S, Lip GY; BALKAN-AF Investigators. *Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan Region: The BALKAN-AF Survey*. Scientific Reports, Feb 2016;6:20432.

Примљен • Received: 09. 06. 2017.

Исправљен • Corrected: 16. 07. 2017.

Прихваћен • Accepted: 20. 07. 2017.