

# Primjena antikoagulansa u bolesnika s fibrilacijom atrijska: primjer Opće bolnice Zadar

---

Markulin, Luka

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:315880>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Luka Markulin

**PRIMJENA ANTIKOAGULANSA U BOLESNIKA S  
FIBRILACIJOM ATRIIJA: PRIMJER OPĆE BOLNICE ZADAR**

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc.dr.sc. Aleksandar Knežević, dr.med. specijalist farmakolog i internist,  
subspecijalist kardiolog

Specijalistički rad obranjen je dana 30.05.2019. godine u Zagrebu na Farmaceutsko-  
biokemijskom fakultetu pred povjerenstvom u sastavu:

- 1) doc.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić
- 2) doc.dr.sc. Aleksandar Knežević
- 3) prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 51 list.

## Predgovor

Specijalistički rad izrađen je u Općoj bolnici Zadar u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“.

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Aleksandru Kneževićuna ukazanom povjerenju, poticajima i korisnim savjetima tijekom izrade specijalističkog rada.

Hvala mojoj ženi i sinovima na strpljenju i podršci.

## Sažetak

### Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je prikazati odnos između fibrilacije atrijske, cerebralnog infarkta, intracerebralnog krvarenja, gastrointestinalnog krvarenja i lijekova. Pretpostavka je da bolesnici s fibrilacijom atrijske koji su liječeni NOAK-ima imaju manje cerebralnih infarkata u odnosu na bolesnike koji su liječeni varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom ili nisu uopće uzimali neki od navedenih lijekova.

### Ispitanici i metode

Opservacijsko retrospektivno istraživanje provedeno je u Općoj bolnici Zadar. Obuhvaćeni su bolesnici primljeni na bolničko liječenje u OB Zadar od 01.09.2016. do 31.08.2017. s dijagnozama (MKB–10) I63 Cerebralni infarkt (Infarctus cerebri), I61 Intracerebralno krvarenje i K92 Ostale bolesti probavnog sustava.

Svi bolesnici koji su u anamnezi i/ili u trenutku prijema imali fibrilaciju atrijske uključeni su u istraživanje. Uključeni su bolesnici koji su prije hospitalizacije bili na u terapiji NOAK-om, varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom te oni koji nisu uzimali ni jedan od navedenih lijekova.

Iz istraživanja su isključeni oni bolesnici koji u anamnezi i/ili u trenutku prijema nisu imali fibrilaciju atrijske iako su primljeni s dijagnozom cerebralnog infarkta, intracerebralnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja.

Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije koja je dostupna elektronskim putem. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score izračunat je za sve bolesnike uključene u istraživanje pomoću alata

mobilne aplikacije Mediatel Baza lijekova. Statistička obrada podataka napravljena je u Microsoft Office Excel-u i u R-u.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice Zadar.

## Rezultati

U istraživanje je uključeno 107 sudionika od kojih 78 bolesnika s dijagnozom cerebralnog infarkta I63, 20 bolesnika s dijagnozom intracerebralnog krvarenja I61 i 9 bolesnika s dijagnozom krvarenja iz gastrointestinalnog sustava K92. U istraživanju je ukupno 32 bolesnika koristilo varfarin u terapiji FA, 11 je koristilo neki od NOAK-a, 18 je koristilo acetilsalicilnu kiselinu, a 46 bolesnika nije koristilo ni jedan od navedenih lijekova. Za bolesnike koji su u terapiji imali lijek varfarin analizirani su podaci o vrijednosti INR-a. INR prilikom prijema manji od 2 imalo je 56% bolesnika, 28% bolesnika imalo je INR u terapijskom rasponu od 2 do 3,5, a 16% ih je imalo INR veći od 3,5. U ovom istraživanju analizirani su također i ishodi liječenja bolesnika s obzirom na promatrane komplikacije FA (cerebralni infark, intracerebralno i gastrointestinalno krvarenje). Smrtni ishod tijekom hospitalizacije zabilježen je u 25 bolesnika, a ne smrtni ishod, odnosno oporavak u 82 bolesnika. Bolesnici s intracerebralnim krvarenjem imaju veću vjerojatnost smrtnog ishoda nego oporavka.

## Zaključak

Prema rezultatima ovog rada, u kojem je ispitivano liječenje varfarinom u prevenciji moždanog udara bolesnika s fibrilacijom atrijske, svega njih 28% je imalo optimalan učinak lijeka. Ishodi liječenja "outcomes", u bolesnika koji su na antikoagulacijskoj terapiji zbog

kronične FA pokazali su nezadovoljavajuću razinu kvalitete liječenja. Analizirana je učestalost ishemijskog moždanog udara prema terapiji koju su bolesnici uzimali, ali i nuspojava liječenja praćenjem intracerebralnih i gastrointestinalnog krvarenja, kao najčešćih nuspojava ove terapije. Zaključak je da u uvjetima svakodnevnog rada u OB Zadar primjena varfarina u prevenciji CVI nije opravdana zbog loše reguliranog INR-a te prednost ima primjena NOAK-a.

## Summary

### Objectives

The aim of this study is to show the relationship between atrial fibrillation, cerebral infarction, intracerebral bleeding, gastrointestinal bleeding and drugs. The assumption is that patients with atrial fibrillation treated with NOAC's have less cerebral infarction than those treated with warfarin, acetylsalicylic acid or have not at all taken any of these drugs.

### Patients and Methods

Observational retrospective study was conducted at the Zadar General Hospital. Patients were admitted to hospital care at Zadar GH from 01.09.2016. until 31.08.2017. with diagnosis (MKB-10) I63 Cerebral Infarction (Infarctus cerebri), I61 Intracerebral Haemorrhage and K92 Other Gastrointestinal Disorders.

All patients who had an atrial fibrillation and / or at the time of admission were involved in the study. Patients who were used NOAC, warfarin, acetylsalicylic acid and those who did not take any of these drugs before hospitalization were included to the study.

Patients who did not have atrial fibrillation at the history and / or at the time of admission were excluded from the study although they were diagnosed with cerebral infarction, intracerebral bleeding or gastrointestinal bleeding.

Data are collected from medical documentation available electronically. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score was calculated for all patients involved in the study using the Mediatelly Baza lijekova. Statistical data processing is done in Microsoft Office Excell and in R.

The study was approved by the Ethics Committee of the Zadar General Hospital.



## Results

The study included 107 participants, of whom 78 were diagnosed with cerebral infarction I63, 20 patients with intracerebral bleeding I61 and 9 patients with bleeding diagnoses from the gastrointestinal tract K92. In the study, a total of 32 patients used warfarin in FA therapy, 11 used NOAC, 18 used acetylsalicylic acid, and 46 patients did not use any of these drugs. For patients who had drug treatment with warfarin, data on INR values were analyzed. INR was less than 2 in 56% of patients, 28% had INR in the therapeutic range of 2 to 3.5, and 16% had INRs greater than 3.5. This study also analyzes the outcome of treating patients with regard to the observed FA complications (cerebral infarction, intracerebral and gastrointestinal bleeding). Mortality during hospitalization was recorded in 25 patients, recovery in 82 patients. Patients with intracerebral bleeding are more likely to experience fatal outcome than recovery.

## Conclusion

According to the results of this study, where treatment with warfarin was used to prevent stroke in patients with atrial fibrillation, 28% of them had the optimal drug effect. The results of treatment outcomes in patients with anticoagulant therapy due to chronic FA have shown an unsatisfactory level of treatment quality. The incidence of ischemic stroke was evaluated according to the therapy given by the patients, but also the side effects of treatment by monitoring intracranial and gastrointestinal bleeding as the most common side effects of this therapy. The conclusion is that under the conditions of daily work in Zadar General Hospital the application of warfarin to ICV prevention is not justified because of a poorly regulated INR and the advantage is NOAC's use.

## Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja .....	1
1.1. Uvod i epidemiološki podaci.....	1
1.2. Fibrilacija atriya .....	2
1.2.1. Čimbenici rizika i uzroci nastanka FA .....	2
1.2.2. Mehanizam nastanka FA .....	3
1.2.3. Klinički pristup bolesniku s FA.....	4
1.2.4. Liječenje bolesnika s FA .....	4
1.3. Moždani udar.....	4
1.3.1. Karakteristike moždanog udara u bolesnika s FA .....	5
1.3.2. Moždani udar u bolesnika na varfarinu.....	6
1.4. Važnost antikoagulacijske terapije u bolesnika s FA .....	6
1.4.1. Procjena rizika od MU i krvarenja.....	6
1.4.2. Antitrombocitna terapija .....	9
1.4.3. Antikoagulacijska terapija .....	10
1.4.4. Novi oralni antikoagulansi (NOAK).....	13
2. Cilj istraživanja .....	16
3. Ispitanici i metode.....	17
4. Rezultati .....	19
4.1. Demografski podaci sudionika istraživanja.....	19
4.2. Medicinski podaci sudionika istraživanja.....	20
4.3. Terapija fibrilacije atriya .....	21
4.4. Ishodi liječenja u bolesnika na varfarinu.....	23
4.5. Konačni ishodi liječenja .....	25
5. Rasprava.....	28
6. Zaključak.....	33
7. Literatura.....	34
8. Popis skraćenica koje su upotrebljavane u radu.....	40
9. Životopis pristupnika .....	42

# 1. Uvod i pregled područja istraživanja

## 1.1. Uvod i epidemiološki podaci

Fibrilacija atrijska (FA) je najčešći dugotrajni poremećaj srčanog ritma u starijoj populaciji i vodeći je uzrok moždanog udara (MU) i tromboembolijskih događaja s pet puta većim rizikom u odnosu na opću populaciju (1). Obzirom na značajan negativan utjecaj ove bolesti na zdravstveno stanje bolesnika, kao i na sam zdravstveni sustav, potrebno je poznavati farmakološke mogućnosti liječenja. Osnovni ciljevi liječenja su kontrola simptoma FA, smanjenje rizika od tromboembolijskih događaja, posebice MU te prevencija kardiomiopatije uzrokovane aritmijom (2). Epidemiološki podaci pokazuju da je MU jedan od vodećih uzroka smrti i dugoročnog invaliditeta. U našoj zemlji MU je drugi uzrok smrtnosti. Prema podacima Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), u Republici Hrvatskoj MU doživi 12 000 do 13 000 ljudi godišnje. Po stopi smrtnosti od MU smo iznad razine Europske unije (EU) (3). Zbog toga Smjernice za liječenje FA preporučuju upotrebu oralne antikoagulantne terapije kod svih bolesnika s FA, osim ako imaju nizak rizik od MU na temelju CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ljestvice ili imaju kontraindikacije za antikoagulantnu terapiju (4). Dugo vremena za to su se rabili oralni antikoagulansi koji djeluju preko čimbenika koagulacije ovisnim o K vitaminu, u svakodnevnoj praksi najviše varfarin. Međutim, dugotrajna antikoagulacija varfarinom iziskuje često praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika koji ga koriste te prilagođavanje doze uz prisutan rizik od neželjenih ozbiljnih komplikacija kao što su cerebralni infarkt (kao posljedica subdoziranja) te gastrointestinalnog i hemoragijskog krvarenja (kao posljedica predoziranja). U posljednjih desetak godina u Hrvatskoj su na tržištu tri oralna antikoagulansa koji nisu antagonisti vitamina K (NOAK): izravni inhibitor trombina- dabigatran, te dva inhibitora čimbenika Xa - rivaroksaban i apiksaban. Odobreni su za stavljanje u promet u svrhu prevencije MU-a u bolesnika s nevalvularnom FA na

temelju velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja faze III. Njihov brz nastup djelovanja, predvidivi antikoagulacijski učinci, primjena fiksnih doza te izostanak neophodnih rutinskih laboratorijskih praćenja prednosti su koje nude bolesnicima naspram varfarina. Smjernice Europskog kardiološkog društva preferiraju u gotovo svih bolesnika s FA i indikacijom za oralnu antikoagulacijsku terapiju NOAK ispred antagonista vitamina K (VKA). Indikacija za VKA postoji samo u slučaju mehaničkog zalistka ili u slučaju umjerene do teške stenoze mitralnog zalistka (4,5).

## **1.2. Fibrilacija atrijska**

Fibrilacija atrijska je brzi, nepravilni atrijski ritam. Obilježena je kaotičnim kružnim lutanjem višestrukih malih valova depolarizacije kroz atrij. U mnogim slučajevima uzrok nastanka i održavanju FA je odašiljanje impulsa iz nekog ektopičnog žarišta (obično su to plućne vene). U FA atriji se ne kontrahiraju, atrioventrikulski (AV) provodni sustav je zasut mnoštvom električnih impulsa što rezultira neusklađenim prijenosom impulsa i nepravilnim ritmom ventrikula. Frekvencija ventrikula je obično u raponu od 110 do 160 u minuti (7).

### **1.2.1. Čimbenici rizika i uzroci nastanka FA**

Čimbenici rizika za nastanak FA su dob, hipertenzija, koronarna bolest, zatajivanje srca, valvularna bolest, adipozitet, dijabetes i kronična bubrežna bolest. Prema literaturnim podacima pojavnost i prevalencija FA rjeđa je u žena. Međutim, žene imaju veći rizik od nastanka MU, posebno u starijoj životnoj dobi čak i u slučaju optimalne antikoagulacijske terapije. Rizik od cerebralnog krvarenja jednak je kod muškaraca i žena (6).

U pacijenata koji boluju od FA tegobe se mogu manifestirati kao zaduha, palpitacije, bol u prsištu, vrtoglavica ali isto tako može se samo javljati osjećaj aritmije ili slabije podnošenje fizičkog napora. Također, FA može biti i potpuno asimptomatska.

Reverzibilna i prolazna FA se često javlja “nakon kardiokirurškog zahvata, akutnog infarkta miokarda, plućne embolije ili hipertireoze”(6). Adipozitet, odnosno pretilost i metabolički sindrom pozitivno djeluju na nastanak FA budući da povećan indeks tjelesne mase uzrokuje povećanje stijenke arterija, a dokazano je i smanjenje lijevog atrija nakon značajnijeg smanjenja tjelesne mase (7).

Općeprihvaćeno je mišljenje kako je skroman unos alkohola kardioprotektivan, a prekomjerno pijenje ima štetne posljedice za kardiovaskularni sustav. Poznata je FA nakon ekscesivnog pijenja alkohola kaosindrom blagdansskog srca(eng. "holiday heart syndrome"). Međutim, i redoviti skromniji unos alkohola također može povećati rizik od FA. Patofiziološki mehanizmi odgovorni za vezu između alkohola i FA mogu uključivati izravnu toksičnost i doprinos alkohola pretilosti, poremećaju disanja i hipertenzije (8).

### **1.2.2. Mehanizam nastanka FA**

Patofiziološki mehanizmi nastanka FA složeni su i višestruki. Patološke promjene koje prethode nastanku FA su “promjene u ekstracelularnom matriksu, funkciji fibroblasta i masnih stanica, promjene u ionskim kanalima, promjene miocita, endotelne i vaskularne promjene te promjene autonomnog živčanog sustava” (6). Klinička stanja u podlozi nastanka FA od kojih su neka već navedena u prethodnom poglavlju o čimbenicima rizika nastanka su hipertenzija, koronarna bolest i periferna bolest arterija, ateroskleroza, starenje, srčano popuštanje, genetski čimbenici, dugotrajna FA, dilatacija atrija. Njihove posljedice imaju proaritmčki mehanizam u smislu promjena i smetnja u provođenju impulsa, profibrotski i proinflamatorni odgovor na upalu, međustanične promjene u provođenju impulsa. Dugotrajna FA dovodi do remodeliranja miokarda te promjena u strukturi miocita i provodljivosti, odnosno mijenjaju se njegova stanična i tkivna elektrofiziološka svojstva (6,7).

### 1.2.3. Klinički pristup bolesniku s FA

Obzirom na pojavnost, podjela FA je sljedeća:

**Paroksizmalna FA** – kratkotrajna, često prestaje spontano ili uz primjenu lijeka do sedam dana od nastanka. Može se javljati višekratno.

**Perzistentna FA** – duljeg trajanja, ne prestaje spontano, javlja se kod bolesnika koji su već imali paroksizmalnu FA. Za konverziju je potreban lijek ili elektrokardioverzija.

**Dugotrajna FA** – traje do 12 mjeseci, može se donijeti odluka o konverziji u sinusritam

**Permanentna FA** – trajna FA koja se ne konvertira u sinus ritam već se samo kontrolira srčana frekvencija

Radi odabira antikoagulacijske terapije bitna je podjela FA na **valvularnu** i **nevalvularnu** FA. Valvularna FA odnosi se na bolesnike s umjetnim zaliscima, a nevalvularna FA na bolesnike s intaktnim srčanim zaliscima(1,4).

### 1.2.4. Liječenje bolesnika s FA

Osnovni ciljevi liječenja FA su prevencija tromboembolije odnosno redukcija rizika za nastanak MU te kontrola ritma tj. održavanje sinusnog ritma i kontrola srčane frekvencije. Oba pristupa, i kontrola ritma i kontrola frekvencije prema smjernicama trebaju trajnu antikoagulacijsku terapiju radi prevencije cerebrovaskularnog inzulta (CVI).

## 1.3. Moždani udar

Moždani udar je akutno neurološko zbivanje koje nastaje kao posljedica poremećaja moždane cirkulacije te premale opskrbe dijelova mozga kisikom i hranjivim tvarima. Svjetska zdravstvena organizacija za MU navodi da je “klinički sindrom definiran kao naglo nastali

žarišni ili, rjeđe, globalno neurološki deficit koji traje dulje od 24 sata ili dovodi do smrti, a može se objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem". Posljedica je oštećenje dijelova mozga i oštećenje funkcija kojima upravlja oštećeni dio mozga. U oštećenom dijelu mozga živčane stanice su trajno oštećene što znači kako ne postoji mogućnost njihova oporavka ili zamjene (9).

Postoje dva glavna tipa MU:

- a) oko 85% moždanih udara su **ishemijski** koji mogu biti posljedica tromboze (stvaranje ugruška u oštećenoj arteriji koja mozak opskrbljuje krvlju) ili embolije (otkidanje komadića ugruška koji je nastao na drugom mjestu a krvnom strujom doputuje i začepi moždanu arteriju),
- b) oko 15% moždanih udara su **hemoragijski**: intracerebralni hematoma nastaje kada se krv iz krvne žile izlije u okolno tkivo mozga, a subarahnoidalno krvarenje nastaje kada se krv izlije u likvorske prostore oko mozga(10).

### 1.3.1. Karakteristike moždanog udara u bolesnika s FA

Ishemijski moždani udar može se javiti u bolesnika s FA kao početna manifestacija FA ali i usprkos odgovarajućoj antitrombotskoj profilaksi. Kod takvih pacijenata, srčana embolija- embolija (grč.), začepljenjekrvne žiletrombom; izaziva zastoj u cirkulaciji i prehrani tkiva (ishemiju)(11) koja najčešće potječe iz lijevog atrija je čest uzrok ishemijskog moždanog udara.

FA povezana je s teškim ishemijskim udarima i "duljim" prolaznim ishemijskim napadima (TIA, engl. Transient Ischemic Attack; poremećaj funkcije mozga koji nastaje zbog privremenog manjka u opskrbi mozga krvlju)nego što je to slučaj kod embolija povezanih s bolešću karotida, vjerojatno zbog embolizacije većih čestica kod FA (12).Kako se krvna

opskrba brzo uspostavlja, moždano tkivo ne odumire, kao što se događa pri moždanom udaru. Prolazni ishemijski napad je često rani znak upozorenja na moždani udar. Kao rezultat toga, bolesnici s FA koji dožive ishemijski moždani udar imaju lošiju prognozu (više invaliditeta, veću smrtnost) od onih koji imaju ishemijski moždani udar u odsutnosti FA (13). "Dulje" TIA-e tipične zabolesnike s FA American Heart Association također smatra moždanim udarima (14). Osim što uzrokuje simptomatski moždani udar s velikim deficitom, FA je također povezana s tihim cerebralnim infarktima i TIA-ima (15).

### **1.3.2. Moždani udar u bolesnika na varfarinu**

Bolesnici s FA koji su doživjeli ishemijski moždani udar za vrijeme dok su u svojoj antikoagulantnoj terapiji koristili varfarin najčešće su imali subterapijsku koncentraciju lijeka (INR manji od 2). Kada ishemijski moždani udar nastane u terapijskom rasponu (INR između 2 i 3), često je riječ o posljedici arterijske bolesti, a ne kardioembolijskoj etiologiji. Tada se preferira povećanje ciljnog INR-a na 2,5 do 3,5 umjesto uključivanja antitrombotične terapije. Poznato je da antitrombotična terapija povećava glavno krvarenje (posebno krvarenje u mozgu) a korist je mala. Sama acetilsalicilna kiselina nudi neadekvatnu zaštitu s rizikom od MU koji iznosi 10% godišnje (16) i treba biti ograničena na bolesnike koji odbijaju bilo koji oblik oralne antikoagulantne terapije. (6).

## **1.4. Važnost antikoagulacijske terapije u bolesnika s FA**

### **1.4.1. Procjena rizika od MU i krvarenja**

Bolesnici s FA koji imaju antikoagulacijsku terapiju obično imaju lakši ishemijski moždani udar s nižom stopom smrtnosti u usporedbi s bolesnicima s FA koji su doživjeli MU, a koji nisu bili antikoagulirani. Iz toga se može zaključiti kako je antikoagulacija značajno smanjila vjerojatnost teškog MU zbog embolije lijevog atrija, tako da su preostali MU možda nastali iz



cerebralnih arterija ili drugim mehanizmima (17). Potreba za tromboprofilaksom treba biti dio obrade svakog bolesnika, bez obzira na tip FA. Aktualne Smjernice ističu važnost procjene rizičnih čimbenika bodovnom listom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc(engl. akronim *congestive heart failure or left ventricular dysfunction, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled) – vascular disease, age 65–74, sex category (female)*). Ovakav način bodovanja omogućuje preopoznavanje “zaista niskorizičnih pacijenata” s FA u kojih se mogu razviti moždani udar ili tromboembolija, a ujedno se i smanjuje rizik nepotrebnog liječenja (1,4). Moždani udar, TIA ili sistemska embolija te dob iznad 75 godina smatraju se visoko rizičnim faktorima, a ostali se opisuju kao klinički relevantni nisko rizični faktori. Maksimalni rezultat je 9 jer godine mogu iznositi 0,1 ili 2 boda (tablica 1).

Tablica 1. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc bodovanje

<b>Rizični čimbenik</b>	<b>Bodovi</b>
Kongestivno srčano zatajivanje/disfunkcija LV -a	1
Hipertenzija	1
Dob ≥ 75 godina	2
Diabetes mellitus	1
Moždani udar/TIA/tromboembolija	2
Vaskularna bolest (raniji IM, periferna arterijska bolest, plak u aorti)	1
Dob 65-74	1
Spol ( ženski spol)	1
<b>Maksimalan broj bodova</b>	<b>9</b>

Za bolesnika s nevalvularnom FA zbroj bodova  $\geq 2$  smatra se visokim rizikom i snažnom indikacijom za antikoagulacijsku terapiju (tablica 2). Više studija je pokazalo dobit antikoagulacijske terapije koja višestruko smanjuje prisutan rizik (slika 3) za gotovo sve bolesnike s CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  (18,19).

Tablica 2. Preporučena terapija ovisno o bodovima CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ljestvice (1)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score	Preporučena antikoagulantna terapija
0	ASK ili bez terapije (radije bez terapije)
1	ASK ili oralna antikoagulacija (radije or. antikoag.)
≥2	Oralna antikoagulacija (varfarin, dabigatran, apixaban ili rivaroxaban)

Tablica 3. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score i vjerojatnost MU (1)

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score	Prilagođena vjerojatnost MU (% u godinu dana)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Osim procjene rizika za MU, treba procijeniti i rizik krvarenja. U tu svrhu postoji sustav bodovanja HAS-BLED (engl. akronim *hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly*) koji "omogućava kvalitetnu procjenu rizika od krvarenja" te što je još važnije, "usmjerava liječnika na korekciju čimbenika koji su potencijalno ispravljivi"(4). Kod bolesnika s HAS-BLED ≥ 3 potreban je oprez, redovita kontrola i po mogućnosti ispravljanje potencijalno ispravljivih čimbenika rizika za krvarenje (tablica 4). HAS-BLED se ne treba koristiti kako bi

se bolesniku isključila antikoagulantna terapija, već kao smjernica liječniku do bolje regulacije čimbenika rizika koji su uključeni u bodovanje (20).

Tablica 4. HAS-BLED bodovanje

<b>Slovo</b>	<b>Klinički čimbenici</b>	<b>Bodovi</b>
<b>H</b>	Hipertenzija	1
<b>A</b>	Nenormalna funkcija bubrega ili jetre	1 ili 2
<b>S</b>	Moždani udar	1
<b>B</b>	Sklonost krvarenju	1
<b>L</b>	Labilan INR (ako uzima VKA)	1
<b>E</b>	Stariji	1
<b>D</b>	Lijekovi (zajedno ASK) ili alkohol	1 ili 2
<b>Maksimalan broj bodova</b>		<b>9</b>

„Hipertenzija“ se definira kao nekontrolirani krvni tlak, npr. sistolički > 160 mmHg. „Nenormalna funkcija bubrega“ definirase kao prisutnost kronične dijalize ili transplantacije bubrega ili serumskog kreatinina  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ . „Nenormalna funkcija jetre“ definira se kao kronična bolest jetre (npr. ciroza) ili biokemijski dokaz o znatnom poremećaju jetrenih enzima (npr. bilirubin 2×povišen iznad normalne granice, zajedno s AST/ALT/ALP 3×iznadnormalne granice itd.). „Krvarenje“ se odnosi na raniju anamnezukrvarenja i/ili predispoziciju za krvarenje, npr. trombocitopenija, anemija itd. „Labilan INR“ – misli se na nestabilan, viši ili niži INRu odnosu prema terapijskom opsegu (npr. < 60%). „Lijekovi ili alkohol“ – misli se na istodobnu upotrebu lijekova kao što su antiagregacijski lijekovi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi itd. ili zloupotreba alkohola.

#### **1.4.2. Antitrombotična terapija**

Pod antitrombotičnom terapijom prvenstveno se misli na acetilsalicilnu kiselinu (ASK) koja antitrombotično djelovanje ostvaruje preko acetiliranja enzima ciklooksigenaze (COX) koja posreduje u nastanku faktora (tromboksan A<sub>2</sub>) trombotičnoga sljepljivanja i vazokonstrukcije.

Kao profilaktička terapija daje se dnevno u dozi od 75 do 325 mg. Laboratorijske kontrole INR kod davanja ASK nisu potrebne, ali treba napomenuti da usporedba antikoagulantne terapije i antitrombocitne terapije daje jasnu prednost antikoagulantnoj terapiji u učinkovitom smanjenju rizika od tromboembolije. Dokazi ne podupiru uporabu ASK-e kao monoterapije za prevenciju tromboembolijskih događaja u bolesnika s FA (21).

### 1.4.3. Antikoagulacijska terapija

**Varfarin** kao antagonist vitamina K najstariji je antikoagulacijski lijek. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi 30 - 40 sati, a vrijeme potrebno za terapijski efekt i vraćanje na normalu je 3 – 5 dana. Uobičajena dnevna doza je 2,5 – 10 mg, a kod bolesnika s FA liječenje je trajno. Međutim, varfarin zahtijeva kontinuirani laboratorijski nadzor. Stupanj antikoagulantnog efekta u ovih bolesnika određuje se vrijednošću **INR**-a, laboratorijskog parametra čiji se izračun bazira na protrombinskom vremenu ispitanika, ali uključuje i osjetljivost reagensa koji se koristi u testiranju:

$$\text{INR} = \text{PR}^{\text{ISI}}$$

INR= International Normalised Ratio; PR (Protrombin Ratio) = protrombinski omjer; ISI (International Sensitivity Index) = mjera osjetljivosti reagensa

**Ciljani INR kojim se najbolje uravnotežuje rizik između za krvarenje s jedne strane te rizika za tromboemboliju s druge strane nalazi se između 2 i 3**, nešto iznad 3 kod bolesnika s mehaničkim valvulama te nešto ispod 2 kod nekih azijata. Međutim, rijetko kad INR ostaje stabilan kod određenog bolesnika kroz dulji period. Veća je vjerojatnost da će se njegova vrijednost mijenjati ovisno o prehranbenim čimbenicima, promjenama u medikacijskoj terapiji te uzimanje dodataka prehrani i bezreceptnih pripravaka, promjenama u crijevnoj funkciji zbog kroničnih bolesti ili zbog djelovanja lijekova (kao što su antibiotici, nesteroidni protuupalni lijekovi i sl.) te u konačnici ovisno o bolesnikovom pridržavanju dobivenih uputa za uzimanje lijekova, njihovo praćenje te savjeta za prehranu (22).

Zbog svih ovih čimbenika, za procjenu stabilnosti antikoagulacijske terapije varfarinom pratimovrijeme u terapijskom rasponu (**TTR = time in therapeutic range**). TTR je postalo uobičajena vrijednost u kliničkim ispitivanjima koja predstavlja postotak vremena u kojem INR ostaje u ciljnom rasponu (22).

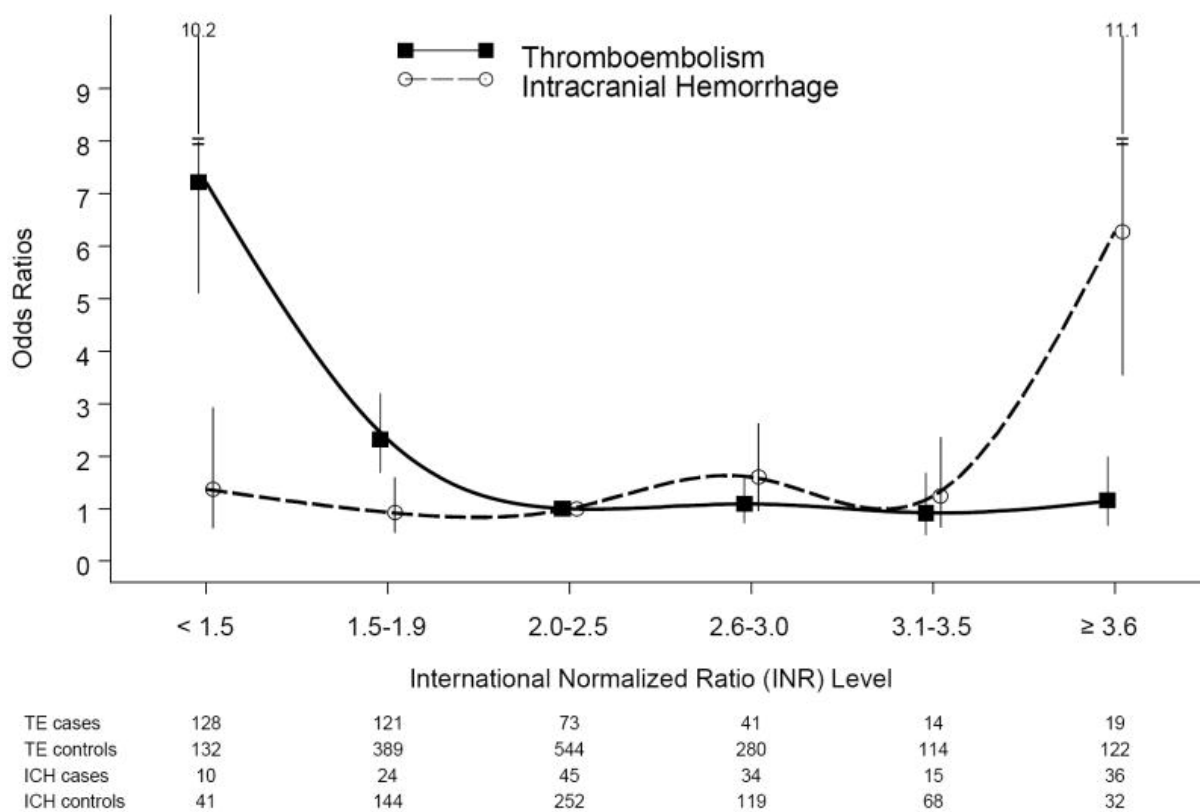
TTR smo u ovom radu računali **tradicionalnom metodom i Rosendaal metodom**. Tradicionalna metoda uzima aritmetičku sredinu svih mjerenja INR-a, dok Rosendaal metoda uzima vremensku učestalost INR mjerenja pretpostavljajući da su promjene između mjerenih vrijednosti linearne (23).

Postotak provedenog vremena u terapijskom rasponu (TTR) za bolesnike na varfarinu važan je čimbenik rizika za velika krvarenja. Prema važećim Europskim smjernicama za liječenje FA **optimalna antikoagulacija varfarinom smatra se u slučaju kadje TTR jednak ili veći od 70% ukupnog vremena u terapiji** uz INR između 2 i 3 (4).

Singer i Chang napravili su studiju slučaj-kontrola (case-control study) na uzorku od preko 9000 bolesnika s nevalvularnom FA iz ATRIA sudije koji su koristili varfarin kako bi ispitali odnos vrijednosti INR-a te vjerojatnosti tromboembolije (TE) i intrakranijalnog krvarenja (ICH) u odnosu na INR 2.0-2.5. Zabilježeno je 396 slučajeva TE i 164 slučaja ICH. Vjerojatnost za TE bila je mala i stabilna pri  $INR > 1,8$ , a značajno se povećava pri nižem INR-u;  $OR = 3,72$  (95% CI: 2,67-5,19 na INR 1,4-1,7). Vjerojatnost za ICH značajno se povećala pri  $INR > 3,5$ ;  $OR = 3,56$  (95% CI: 1,70-7,46, na INR 3,6-4,5).

Relativni vjerojatnost za ICH bila je konstantno niska pri  $INR < 3,6$ . Nije bilo dokaza o nižem riziku za ICH na razinama  $INR < 2,0$  (24). Omjer rizika između tromboembolije i krvarenja u odnosu na INR prikazan je na slici 1. INR je podijeljen u šest skupina zbog jednostavnijeg prikaza.

Slijedom ovakvih podataka, u istraživanju koje će biti prikazano dalje u ovom radu kao ciljni raspon INR-a uzet je raspon između 2 i 3,5.



Slika 1. Omjer rizika između tromboembolije i krvarenja u odnosu na INR (24)

Prije razvoja NOAK-a ispitivanja su bila usmjerena na omjer rizika varfarina i antitrombocitnih lijekova. U randomiziranim kontroliranim istraživanjima i meta-analizama, varfarin se pokazao učinkovit u prevenciji moždanog udara kod bolesnika s AF, osobito u onih sa znatno povećanim rizikom od moždanog udara. Također, pokazao je superiornost nad acetilsalicilnom kiselinom u sprječavanju moždanog udara (25).

Iako je varfarin dokazao učinkovitost u prevenciji MU kod bolesnika s FA veliki je broj njegovih nedostataka. To su brojne interakcije s hranom i lijekovima, spori početak i

prestanak djelovanja, teško dostižan terapijski cilj i relativno velik rizik od krvarenja što rezultira potrebom za stalnim nadziranjem učinka i modifikacijom doze (26).

#### 1.4.4. Novi oralni antikoagulansi (NOAK)

Zbog navedenih nedostataka varfarina razvijeni su novi oralni antikoagulansi koji se sve češće koriste kao alternativa varfarinu., Inhibitor trombina, **dabigatran**inhibitori Xa faktora, **rivaroksaban** i **apiksaban** lijekovi su u Hrvatskoj trenutno dostupni za prevenciju tromboembolijskih incidenata u bolesnika s FA. Inhibitor faktora Xa **edoksaban** registriran je ali još uvijek nije dostupan. Europske smjernice preferiraju NOAK u odnosu prema antagonistima vitamina K u većine bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijai strogo pridržavanje odobrenih indikacija. Svi NOAK imaju sličnu preporuku. Nema izravnih usporedbi te stoga nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se jedan NOAK preferirao u odnosu prema drugomu (1,4).

U novijoj literaturi, ti antikoagulansi se često nazivaju direktnim oralnim antikoagulansima (engl. direct-acting oral anticoagulants DOAC's) zbog njihovog relativno brzog početka djelovanja. Ovaj brzi početak antikoagulantnog učinka, kao i relativno kratki poluživot (14-17 sati za dabigatran, tipično <10 sati za inhibitore Xa), primjena fiksnih doza te izostanak neophodnih rutinskih laboratorijskih praćenja prednosti su koje nude bolesnicima u odnosu na varfarin. Osim toga, NOAK su se pokazali jednako dobri kao varfarin u prevenciji MU, a povezani su s manjom učestalošću nuspojava kao što su intrakranijalna krvarenja (27).

Sve registracijske studije NOAK-a temelje se na usporedbi varfarina i pojedinog lijeka. Studija RE-LY procjenjivala je dugotrajnu antikoagulantnu terapiju bolesnika s FA randomiziranih na varfarin i **dabigatran**. Rezultati su pokazali smanjenje rizika hemoragijskog moždanog udara, no zabilježena je nešto veća stopa gastrointestinalnih krvarenja (28). **Rivaroksaban** kao direktni inhibitor faktora Xa uspoređivan je s varfarinom za sprječavanje MU i embolizma u bolesnika s FA u studiji ROCKET-AF. Ishod je pokazao

da je rivaroksaban bio jednako dobar u prevenciji MU i sistemske embolije (SE). Stope krvarenja bile su slične kao s varfarinom ali manje fatalne (29). **Apiksaban** je ispitan za prevenciju MU u usporedbi s varfarinom u studiji ARISTOTLE kod bolesnika s FA i najmanje jednim dodatnim rizikom za moždani udar. Apiksaban je bio bolji od varfarina u odnosu na primarni rezultat SE. Također, pokazao je nižu stopu većih krvarenja uključujući intrakranijalno krvarenje te stopu smrtnosti (30). Studija ENGAGE AF-TIMI 48 uspoređivala je selektivni inhibitor faktora Xa **edoksaban** u dvije doze s varfarinom u bolesnika s FA koji su imali umjereno velik rizik od tromboembolije. Ukupna krvarenja, intrakranijalna i gastrointestinalna krvarenja bilo je rjeđe s manjom dozom, a s većom dozom je zabilježeno češće gastrointestinalno krvarenje. Stope smrtnosti i većih krvarenja pokazale su sigurnost edoksabana naspram varfarinu (31). Prilikom primjene svih NOAK-a vrijedi kako treba pristupiti oprezno naročito u bolesnika s većim brojem komorbiditeta te oštećenom bubrežnom funkcijom. Sve studije su pokazale jednaku, a u nekim slučajevima i bolju zaštitu od krvarenja i MU u usporedbi s varfarinom u liječenju bolesnika s ne-valvularnom fibrilacijom atrijske.

Osim navedenih registracijskih studija koja su randomizirana klinička ispitivanja uz definiranu metodologiju, protokole i unaprijed određene statističke analize, važna su i istraživanja iz kliničke prakse koja bolje oslikavaju „realan život“ jer se dolazi do podataka o ishodima liječenja na bolesnicima koji inače ne bi zadovoljili uključne kriterije u strogo definiranim uvjetima kliničkih istraživanja (32). Kako bi se bolje razumjela učinkovitost NOAK-a i svih štetnih događaja povezanih s njima u odnosu na varfarin za prevenciju MU i SE, napravljeno je i više meta analiza. Sustavni pregled koji su 2013. objavili Bruins, Slot i Berge uključivao je 10 randomiziranih, kontroliranih ispitivanja u razdoblju od 1950.-2013. Koristili su različite izvore podataka (Cochrane knjižnica, Medline, Embase itd.). U pregled su uključili podatke 40000 bolesnika s potvrđenom dijagnozom FA. Randomizirani su u



skupine varfarin (INR 2,0-3,0) i bilo koji inhibitor Xa (apiksaban, betriksaban, edoksaban, idraparinuks ili rivaroksaban). Promatrane su incidencije MU (ishemijski i hemoragijski) i SE s naglaskom na krvarenja. Na temelju analize 10 pokusa, ukupni omjer vjerojatnosti (OR) bio je 0,78 (95% (CI), 0,69-0,89), što ukazuje na postojanje statistički značajnog smanjenja MU ili SE s inhibitorima faktora Xa u usporedbi s varfarinom u bolesnika s FA. Što se tiče nuspojava, u skupini s inhibitorom faktora Xa zabilježeno je značajno smanjenje krvarenja s omjerom vjerojatnosti 0,89 (95% CI, 0,81-0,98) (33).

Meta-analiza usporedbe NOAK-a s varfarinom za prevenciju MU i embolijskih događaja u bolesnika s FA u kojoj su Hicks i sur. pregledali podatke koristeći različite izvore podataka (Medline, EMBASE) obuhvatila je ukupno 12 studija s ukupnom populacijom od preko 77000 sudionika za ishode od MU i SE te krvarenja. Sveukupno, NOAK su pokazali smanjenje MU ili SE u usporedbi s varfarinom (OR=0,85(95% CI, 0,75 do 0,98)), 52% smanjenje intrakranijalnog krvarenja (OR=0,48(95% CI, 0,40 do 0,57)) i 14% smanjenje smrtnosti (OR=0,86(95% CI 0,82 do 0,91)). Ova studija pratila je također pojavnost intrakranijalnog krvarenja, MU i SE u bolesnika koji su prešli na varfarin 30 dana nakon završetka studije. Pokazao se povećan rizik od MU ili embolije (OR=2,60(95% CI, 1,61 do 4,18)) i povećanje intrakranijalnog krvarenja (OR=2,19(95% CI, 1,42 do 3,36)). Općenito, NOAK su pokazali superiornost prema varfarinu u sprječavanju MU ili SE, kao i smrtnosti u bolesnika s FA. Prijelaz na varfarin nakon ispitivanja pokazao je povećanje rizika od MU i krvarenja (27).

## **2. Cilj istraživanja**

Cilj ovog istraživanja je prikazati odnos između fibrilacije atrijske, cerebralnog infarkta, intracerebralnog krvarenja, gastrointestinalnog krvarenja i lijekova. Pretpostavka je da bolesnici s fibrilacijom atrijske koji su liječeni NOAK-ima imaju manje cerebralnih infarkta u odnosu na bolesnike koji su liječeni varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom ili nisu uopće uzimali neki od navedenih lijekova.

### 3. Ispitanici i metode

Opservacijsko retrospektivno istraživanje provedeno je u Općoj bolnici Zadar. Obuhvaćeni su bolesnici primljeni na bolničko liječenje u OB Zadar od 01.09.2016. do 31.08.2017. s jednom od dijagnoza (MKB–10): I63 Cerebralni infarkt (Infarctus cerebri), I61 Intracerebralno krvarenja i K92 Ostale bolesti probavnog sustava (gastrointestinalno krvarenje).

Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije koja je dostupna elektronskim putem. Analizirani su osnovni podatci o bolesniku (dob, spol), status u prijemu, propisani lijekovi u terapiji prilikom prijema, laboratorijski podatci (INR u trenutku prijema i vrijednosti INR-a u promatranom razdoblju), povijest bolesti, dijagnoza po otpustu, status po otpustu (oporavak ili smrt) te otpusno pismo.

Svi bolesnici koji su u anamnezi i/ili u trenutku prijema imali FA uključeni su u istraživanje. Uključeni su bolesnici koji su prije hospitalizacije bili na terapiji NOAK-om, varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom te oni koji nisu uzimali ni jedan od navedenih lijekova.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score izračunat je za sve bolesnike uključene u istraživanje pomoću alata mobilne aplikacije Mediatelly Baza lijekova (34).

Iz istraživanja su isključeni oni bolesnici koji u anamnezi i/ili u trenutku prijema nisu imali FA iako su primljeni s dijagnozom cerebralnog infarkta, intracerebralnog krvarenja ili gastrointestinalnog krvarenja.

Statistička obrada podataka napravljena je u Microsoft Office Excell-u i u R-u (35). Tipovi promatranih varijabli bili su kvalitativni (npr. spol, dijagnoza, FA u anamnezi, FA prilikom prijema, lijekovi) i kvantitativni (npr. dob, INR u prijemu). Mjerne skale (ljestvice) bile su omjerne i nominalne. Za metode deskriptivne statistike korišten je Excell, a induktivna

statistika napravljena je u R-u. T-test smo koristili za usporedbu aritmetičkih sredina dviju populacija (36). Hi-kvadrat test smo koristili za testiranje statističke nezavisnosti dviju varijabli. Pritom smo provodili Fisherovu varijantu hi-kvadrat testa (tzv. egzaktni test) jer smo imali relativno male uzorke podataka za smrt i ne-smrt i tzv. očekivane frekvencije u hi-kvadrat testu su manje od 5. P-vrijednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice Zadar na 19. sjednici održanoj 28. rujna 2018. godine Ur. broj: 02-9199/18-7/18.

## 4. Rezultati

U promatranom razdoblju od godine dana hospitalizirano je 378 bolesnika s dijagnozom **cerebralnog infarkta I63**, 85 bolesnika s dijagnozom **intracerebralnog krvarenja I61** i 63 bolesnika s dijagnozom **krvarenja iz gastrointestinalnog sustava K92**. Pregledom medicinske dokumentacije ukupno 526 bolesnika, a na temelju uključnog kriterija koji je bio postojanje fibrilacije atrijske u istraživanje je uključeno 107 bolesnika.

### 4.1. Demografski podaci sudionika istraživanja

U tablici 4 prikazana je raspodjela sudionika obzirom na spol. Uključeno je 48 muških i 59 ženskih bolesnika.

Tablica 5. Raspodjela sudionika obzirom na spol

<b>spol</b>	<b>n (broj)</b>	<b>% (postotak)</b>
<b>muški</b>	48	44,86
<b>ženski</b>	59	55,14
<b>ukupno</b>	107	100,00

Prosječna dob sudionika bila je 79 (SD= $\pm$  8,28) godina. Najviše sudionika bilo je u dobnoj skupini od 75 ili više godina, njih 82 što je očekivano obzirom da incidencija FA raste sa životnom dobi. Struktura sudionika prema dobi prikazana je u tablicama 6 i 7.

Tablica 6. Raspodjela sudionika prema životnoj dobi

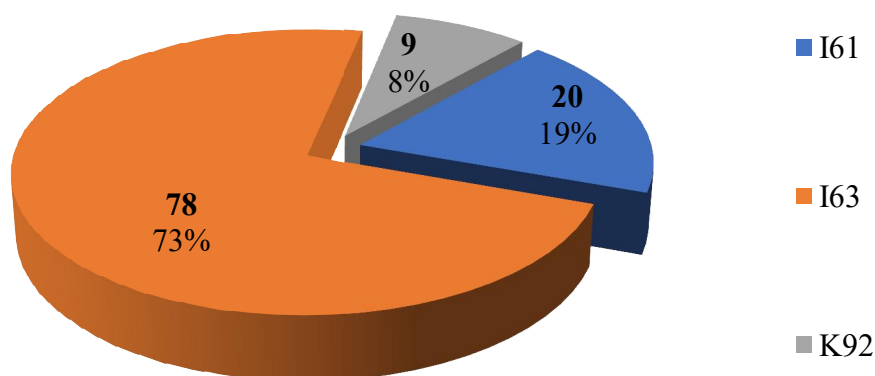
dob	n	%
≤64	5	4,67
65-74	20	18,69
≥75	82	76,64
ukupno	107	100,00

Tablica 7. Prosječna dob sudionika

n	prosjek	SD	medijan	min	max
107	79,27	8,28	80	52	94

#### 4.2. Medicinski podaci sudionika istraživanja

S dijagnozom cerebralnog infarkta I63 uključeno je 78 bolesnika, s dijagnozom intracerebralnog krvarenja I61 20 bolesnika te s dijagnozom gastrointestinalnog krvarenja K92 9 bolesnika. Bolesnici uključeni u istraživanje prikazani prema dijagnozama prikazani su na slici 2.



Slika 2. Prikaz bolesnika uključenih u istraživanje prema dijagnozama

Uključni kriterij u istraživanje bilo je postojanje FA u anamnezi, prilikom prijema u bolnicu ili u oba slučaja. FA u anamnezi imalo je 80 bolesnika, FA pri prijemu 96, a 69 bolesnika imalo je FA i u anamnezi i pri prijemu (tablica 8).

Tablica 8. Postojanje FA kod bolesnika uključenih u istraživanje

	<b>da</b>	<b>ne</b>	ukupno
FA u anamnezi	80	27	107
FA u prijemu	96	11	107
FA u anamnezi i pri prijemu	69	48	107

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score izračunat je za sve bolesnike uključene u istraživanje za procjenu tromboembolijskog rizika. Njegova vrijednost može se kretati od 0 do 9. Upravo zbog procijenjene raspodjele rizika prema dobi u tom alatu i struktura sudionika po dobi u ovom istraživanju (tablica 6) podijeljena je u tri skupine: 64 godine i mlađi, između 65 i 74 godine, te 75 godina i stariji. Medijan CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scora bio je 5 s rasponom od 2 do 7.

Tablica 9. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score sudionika istraživanja

	<b>medijan</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>prosjeak</b>	<b>SD</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	5	2	7	4,68	1,26

### **4.3. Terapija fibrilacije atrijske**

U našem uzorku prva skupina bolesnika, njih 78 s dijagnozom cerebralnog infarkta sastojala se od 17 bolesnika koji su u terapiji imali ASK, 4 bolesnika koji su u terapiji FA imali neki od NOAK-a, 21 bolesnik koji je u terapiji imao varfarin te 36 bolesnika koji u terapiji nisu imali ništa od prethodno navedenih lijekova. U ovoj skupini bilo je 49 žena i 29 muškaraca.

Druga skupina bolesnika, njih 20 s dijagnozom intracerebralnog krvarenja sastojala se od 1 bolesnika koji je u terapiji imao ASK, 2 bolesnika koji su u terapiji FA imali neki od NOAK-a, 9 bolesnikakoji su u terapiji imali varfarin te 8 bolesnika koji u terapiji nisu imali ništa od prethodno navedenih lijekova.

Treća skupina bolesnika, njih 9 s dijagnozom gastrointestinalnog krvarenja sastojala se od 5 bolesnika koji su u terapiji FA imali neki od NOAK-a, 2 bolesnika koji su u terapiji imali varfarin i 2 bolesnika koji nisu imali ništa odprethodno navedenih lijekova. U ovoj skupini niti jedan bolesnik nije koristio ASK.

Niti jedan bolesnik uključen u istraživanje nije istovremeno koristio dva različita lijeka u terapiji FA. Od ukupno 46 bolenika koji nisu uzimali ništa od navedenih lijekova 6 bolesnika je svojevolumno prestalo uzimati preporučenu antikoagulacijsku terapiju ili je nije ni uzimalo. Za ostale možemo pretpostaviti da nisu znali da imaju FA. Odnos korištenih lijekova i dijagnoza zbog kojih su hospitalizirani ispitanici istraživanja tj. koji lijek češće koincidira s kojom dijagnozom, prikazan je u tablici 10.

Tablica 10. Odnos između lijeka i dijagnoze

lijek za FA	dijagnoza			ukupno
	I61	I63	K92	
ASK	1	17	0	18
NOAK	2	4	5	11
varfarin	9	21	2	32
ništa	8	36	2	46
ukupno	20	78	9	107

I63= cerebralni infarkt; I61= intracerebralno krvarenje; K92= krvarenje iz gastrointestinalnog sustava

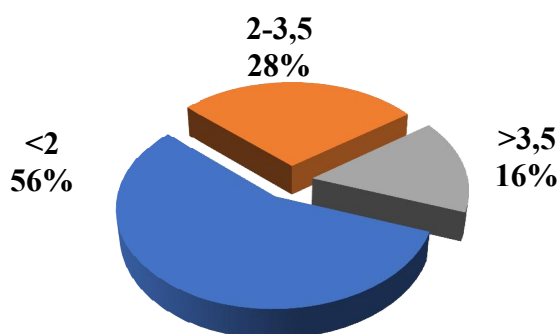


Testirali smo hipotezu da su ove varijable nezavisne. Hi-kvadrat test nezavisnih varijabli pokazao je  $p < 0,001$ , a Fischerovim testom vjerojatnosti dobivena je vrijednost  $p = 0,002$ . Time ovu hipotezu uvjerljivo odbacujemo. Znači, postoji povezanost između dijagnoze i lijekova. Napominjem kako ovo nije dokaz uzročno posljedične veze već samo povezanost.

Iz tablice 10 vidljivo je da je četvero od 11 bolesnika na NOAK-u (36%) imalo cerebralni infarkt (I63), nasuprot 21 od 32 (65%) bolesnika na varfarinu. Dakle, **pitanje imaju li bolesnici na varfarinu više cerebralnih infarkta u odnosu na one koji u terapiji imaju neki od NOAK-a načelno ima odgovor da**. Međutim, ova vrijednost  $p < 0,001$  odnosi se na čitavu distribuciju. Dakle, njome nije testiran samo odnos varfarina i NOAK-a već odnos svih lijekova (ASK, NOAK, varfarin i ništa) nasuprot svim trima dijagnozama. Dakle, općenito smo odbacili hipotezu da tip lijeka ne ovisi o dijagnozi, i obrnuto, ne samo za ova dva lijeka (varfarin i NOAK) i jednu dijagnozu (I63).

#### 4.4. Ishodi liječenja u bolesnika na varfarinu

U istraživanju je ukupno 32 bolesnika koristilo varfarin u terapiji FA. Za bolesnike koji su u terapiji imali lijek varfarin analizirani su podaci o vrijednosti INR-a prilikom prijema u bolnicu (slika 3). INR prilikom prijema manji od 2 imalo je 56% bolesnika, nešto više od četvrtine bolesnika (28%) imalo je INR u terapijskom rasponu od 2 do 3,5, a 16% ih je imalo INR veći od 3,5.



Slika 3. INR kod prijema za bolesnike na varfarinu (n=32)

Prosječan INR prilikom prijema iznosio je  $2,32 \pm 1,56$ . Međutim, medijan vrijednosti bio je 1,75 s tim da je najmanja zabilježena vrijednost bila 0,94, a najviša 8,40. Ovdje je bitno znati da je granica detekcije trenutno dostupnih laboratorijskih testova u centralnom laboratoriju Opće bolnice Zadar takva da nije moguće odrediti INR viši od 8,40 pa su u ovom istraživanju sve vrijednosti preko 8,40 računane kao 8,40. U tablici 11 prikazane su vrijednosti INR-a prilikom prijema u bolnicu.

Tablica 11. Izmjerene vrijednosti INR-a prilikom prijema u bolnicu

	prosjeak	medijan	SD	min	max
INR	2,32	1,75	1,56	0,94	8,40

Očekivano, pokazalo se postojanje razlike u prosječnim INR vrijednostima bolesnika primljenih u bolnicu ovisno o dijagnozi zbog koje su hospitalizirani. Tako je **prosječna vrijednost INR-a bila niža kod bolesnika s cerebralnim infarktom nego kod onih s intracerebralnim i gastrointestinalnim krvarenjem**. Iz tablice 12 vidimo razlike u vrijednostima INR prilikom prijema. Kod bolesnika s cerebralnim infarktom čak 18 od 21 bolesnika na varfarinu imalo je INR manji od 2, dok je u skupini s intracerebralnim krvarenjem 66% bolesnika bila unutar terapijskog raspona, a 33% iznad 3,5.

Tablica 12. Prosječan INR prilikom prijema obzirom na dijagnozu

dijagnoza	INR prosjek	<2	2-3,5	>3,5
I61	3,62	0	6	3
I63	1,65	18	2	1
K92	3,47	0	1	1

I63= cerebralni infarkt; I61= intracerebralno krvarenje; K92= krvarenje iz gastrointestinalnog sustava

Prosječno vrijeme provedeno u terapijskom rasponu TTR izračunato na tradicionalan način kao aritmetička sredina zbroja svih vrijednosti dobivenih mjerenjem je  $27,82 \pm 23,01$ , a Rosendaal metodom koja računa postotak dana provedenih unutar terapijskog raspona u odnosu na ukupan broj dana prosječan TTR je  $34,36 \pm 29,67$  (tablica 13.).

Tablica 13. Vrijeme provedeno u terapijskom rasponu za bolesnike na varfarinu

	Tradicionalna metoda	Rosendaal metoda
prosjeak	27,82	34,36
medijan	32,50	38,10
raspon	0-79,6	0-96,0
SD	23,01	29,67

Analiza dobivenih rezultata ovim dvjema metodama za izračun vremena provedenog u terapijskom rasponu **nije pokazala postojanje statistički značajne razlike među ovim metodama** (tablica 14).

Tablica 14. Razlika izračuna TTR tradicionalnom i Rosendaal metodom

	t	df	p
TTR metode (CI=95%)	-0,9864	58,389	0,328

#### 4.5. Konačni ishodi liječenja

U ovom istraživanju analizirani su ishodi hospitalizacija bolesnika s obzirom na promatrane komplikacije FA (cerebralni infarkt, intracerebralno i gastrointestinalno krvarenje). Smrtni ishod tijekom hospitalizacije zabilježen je u 25 bolesnika, a ne smrtni ishod, odnosno

oporavak u 82 bolesnika. Hi kvadrat testom analizirana je veza između dijagnoze i smrtnog ishoda. **Pokazalo se da postoji značajna veza između dijagnoze i smrti**( $p < 0,001$ ). Bolesnici s dijagnozom intracerebralnog krvarenja (I61) većinom umiru (13 umrli, 7 živi), dok oni s cerebralnim infarktom (I63) i gastrointestinalnim krvarenjem (K92) velikom većinom ne umiru (67 živi naspram 11 umrli i 8 živi naspram jednom umrlom). U tablici 15 prikazani su ishodi liječenja prema dijagnozama.

Tablica 15. Odnos ishoda liječenja obzirom na dijagnozu hospitalizacije

dijagnoza	smrt		ukupno
	da	ne	
I61	13 (65%)	7	20
I63	11 (14%)	67	78
K92	1 (11%)	8	9
ukupno	25	82	107

I63= cerebralni infarkt; I61= intracerebralno krvarenje; K92= krvarenje iz gastrointestinalnog sustava

Analizirana je povezanost između korištenih lijekova i smrtnog ishoda te TTR i smrtnog ishoda za bolesnike na varfarinu mjereno dvjema metodama. Dobiveni podatci ispitani su Welch-ovim testom (Welch Two Sample t-test). Pokazalo se kako **nema statistički značajne razlike između korištenih lijekova u prevenciji komplikacija FA i smrtnog ishoda**. Također, pokazalo se kako **nema statistički značajne razlike u aritmetičkim sredinama TTR mjerenja kod onih koji su umrli i onih koji nisu**, bez obzira radi li se o tradicionalnoj metodi mjerenja ili Rosendaal metodi. Rezultati su prikazani u tablici 16.

Tablica 16. Odnos TTR i korištenog lijeka sa smrtnim ishodom

	t	df	p
TTR tradicionalna metoda	0,9405	20,481	0,3576
TTR Rosendaal	1,1295	19,616	0,2723
lijekovi i smrt	1,1295	19,616	0,2723

## 5. Rasprava

U opservacijskom retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je 107 bolesnika koji su u vremenskom razdoblju od 01.09.2016. do 31.08.2017. bili hospitalizirani u OB Zadar. Bilo je uključeno 78 bolesnika s dijagnozom cerebralnog infarkta I63, 20 bolesnika s dijagnozom intracerebralnog krvarenja I61 i 9 bolesnika s dijagnozom krvarenja iz gastrointestinalnog sustava K92.

Više studija koje su procjenjivale spol kao nezavisnu varijablu kod bolesnika s FA pokazale su kako žene imaju blago veći postotak MU nego muškarci. U retrospektivnoj kohortnoj studiji iz 2012. koja je obuhvatila 100.000 bolesnika s FA (medijan praćenja od 1,2 godine) utvrđeno je da je rizik od ishemijskog moždanog udara umjereno veći kod žena (6,2 naspram 4,2 posto godišnje; omjer rizika 1,18; 95% CI; 1.12-1.24) (37). Slične rezultate pokazala je i meta-analiza objavljena dvije godine kasnije. Žene s FA imaju 1,31 puta veći rizik od muškaraca za MU, pri čemu se najveći rizik javlja kod žena u dobi od 75 godina. Zaključak je kako sveobuhvatnu procjenu rizika od MU treba napraviti u svih bolesnika, uključujući i spol kao čimbenik rizika (38). U našem istraživanju sudjelovalo je 44,86% muškaraca i 55,14% žena. 77% ih je bilo preko 75 godina. Od 78 koliko ih je imalo ishemijski moždani udar (I63) 49 su bile žene, a 29 su bili muškarci. Svi ovi rezultati slični su podacima u prije navedenim analizama (tablice 5,6,7).

Najveću brigu kod antitrombotske i antikoagulacijske terapije zadaje povećan rizik od krvarenja koja zahtijevaju hospitalizaciju. Bodovi na CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ljestvici sudionika našeg istraživanja kretali su se između 2 i 7, medijan je bio 5. Ove vrijednosti koje su sve  $\geq 2$  svrstavaju svih 107 sudionika našeg istraživanja u visoko rizičnu populaciju za MU (tablica 9). Intrakranijalno krvarenje (ICH) je najopasnija komplikacija krvarenja budući da je

vjerojatnost smrtnosti ili kasnije velike invalidnosti znatno veća od krvarenja na drugim mjestima(39). To se pokazalo i u ovom istraživanju gdje je 65% bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem (cerebralno krvarenje I61 doživjelo 20 sudionika) umrlo, dok je s ishemijskim moždanim udarom umrlo 14% bolesnika, a od gastrointestinalnog krvarenja 11% bolesnika (tablica 15).

Prosječan INR prilikom prijema u našem istraživanju iznosio je  $2,32 \pm 1,56$ . Medijan vrijednosti bio je 1,75 s tim da je najmanja zabilježena vrijednost bila 0,94, a najviša 8,4. Među ispitanicima na varfarinu koji su doživjeli intracerebralno krvarenje 33% ih je imalo  $INR > 3,5$ , dok je 66% bilo u terapijskom rasponu. Nadalje, 86% sudionika koji su doživjeli cerebralni infarkt (I63; ishemijski MU) imalo je  $INR < 2$ , što znači da su bili subdozirani, odnosno nisu bili adekvatno antikoagulirani varfarinom (tablica 11). Bolesnici s FA koji su doživjeli ishemijski moždani udar za vrijeme dok su u svojoj antikoagulantnoj terapiji koristili varfarin najčešće su imali subterapijsku koncentraciju lijeka (INR manji od 2). Ishemijski moždani udar koji je nastao u terapijskom rasponu (INR između 2 i 3(3,5)), vjerojatno je posljedica arterijske bolesti, a ne kardioembolijske etiologije.

U istom razdoblju provedeno je i istraživanje u kojem je analiziran TTR u dvije grupe pacijenata u Zadarskoj županiji. Prva grupa sastojala se od pacijenata čiju terapiju su kontrolirali specijalisti transfuziologije, a drugu grupu su činili pacijenti čiju terapiju su kontrolirali liječnici obiteljske medicine (primarna zdravstvena zaštita). U prvoj grupi bilo je 265 pacijenata ( muškarci 54,3% i žene 45,75%), a u drugoj grupi 3424 pacijenata (muškarci 54,2% i žene 45,8%). Prosječan broj mjerenja INR-a bio je 4,39 u prvoj grupi i 8,57 u drugoj grupi. Najčešća indikacija za varfarin bila je prevencija MU u FA, 152 pacijenata u prvoj grupi i 1201 pacijent u drugoj grupi. TTR je bio 64,47% naspram 27,98%. Rezultati za grupu

pacijenata čiju terapiju varfarinom su vodili obiteljski liječnici prikazani su niže u tablicama 13 i 14.

Tablica 13. Podaci o ispitanicima čiju terapiju su vodili liječnici obiteljske medicine

Ukupan broj sudionika	3424
Prosječna dob sudionika	72,46±13,3
Prosječan broj mjerenja	8,57±5,6
Prosječan broj TTR	3,62±3,8 (16,41%)

Tablica 14. Raspodjela pacijenata po dijagnozama

Dg	N	%*	TTR $\geq$ 70%	%
I48	1201	35,1	335	27,89
I80	95	2,8	20	21,05
Z95	34	1,0	7	20,58
Ukupno sudionika	3424	/	362	/

I48 =fibrilacija atriya i undulacija; I80=flebitis i tromboflebitis; Z95= prisutnost srčanih i krvnožilnih usadaka (implantata) i presađenih dijelova; %\* je izračunat na ukupan broj ispitanika

Ovi rezultati pokazuju da terapija varfarinom nije optimalna u analiziranim grupama, pogotovo kada je provode obiteljski liječnici. Uzimajući u obzir troškove ambulantnih posjeta i izračuna INR-a s potencijalno malom koristi od ovakve terapije varfarinom može se zaključiti da u analiziranoj populaciji pacijenata, posebno onoj vođenoj od obiteljskih liječnika, optimalan tretman pružaju NOAK-i usprkos njihovoj višoj cijeni (40).TTR za grupu pacijenata koju je vodila primarna zdravstvena zaštita od 27,98% sličan je TTR-u u našem istraživanju: prosječan TTR izračunat tradicionalnom metodom bio je 27,82%.



Izraelsko kohortno istraživanje koje je uključilo oko 11000 bolesnika pokazalo je nižu incidenciju moždanih udara u bolesnika liječenih varfarinom koji su postigli TTR  $\geq$  60% ali bez statistički značajno niže incidencije intrakranijalne hemoragije i veću kliničku korist nego u onih s TTR <60% (41).

Retrospektivna kohortna studija iz Švedske napravljena na podacima iz nacionalnih registara u bolesnika s FA kojima je propisan NOAK ili varfarin između prosinca 2011. i prosinca 2014., isključujući bolesnike s mitralnom stenozom ili mehaničkom valvulom pokazala je kako su rizici za sveukupni moždani udar ili sistemsku emboliju bili slični kod NOAK-a i varfarina. NOAK-i su bili povezani sa značajno nižim rizikom od smrtnosti, većih krvarenja i intrakranijalnog krvarenja ali s većim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Vrijeme provedeno u terapijskom rasponu (TTR) za varfarin bilo je niže (prosječno 55-65%) nego što je prosjek u švedskoj općoj skrbi gdje je TTR > 70% (42).

U Falamićevom hrvatskom randomiziranom kontroliranom istraživanju čiji ispitanici su bili bolesnici na varfarinu u ruralnom području pokazalo se kako je u kontrolnoj neinterventnoj grupi bolesnika na varfarinu medijan TTR-a bio 31,2% (43). U našem istraživanju u bolesnika na varfarinu medijan TTR-a bio je 32,5 (tradicionalna metoda) odnosno 38,1 (Rosendaal metoda) što je pokazatelj loše antikoagulacije, ali je slično kao i kod Falamića.

U našem istraživanju u skupini od 32 bolesnika koji su imali varfarin u terapiji dobro reguliranu antikoagulacijsku terapiju s vrijednostima INR-a od 2 do 3,5 imalo je 9 bolesnika (28%). Poznato je kako je u Zadarskoj županiji u promatranom razdoblju dvije trećine bolesnika na antikoagulacijskoj terapiji uzimalo varfarin, a trećina njih neki od NOAK-a (44). Iz prikazanih podataka vidljivo je kako je omjer hospitaliziranih bolesnika s FA i CVI (ishemijskim MU, I63) bio 1 naspram 8 gledajući one koji su uzimali NOAK u odnosu na varfarin. Kako je poznato da je njihova učinkovitost u prevenciji CVI-a podjednaka, proizlazi

da bolesnici liječeni varfarinom nisu bili optimalno antikoagulirani te time nisu mogli izbjeći nastanak tromboembolijskog CVI-a. U isto vrijeme u hospitaliziranih bolesnika s GI krvarenjem bilo je više onih koji su u terapiji imali NOAK što je u skladu s literaturnim podacima, ali i poznatim podacima o neoptimalnoj regulaciji INR-a u bolesnikakoji uzimaju varfarin (44).

## 6. Zaključak

Najozbiljnija komplikacija FA je arterijska tromboembolija. Najčešći tromboembolijski događaj je ishemijski moždani udar. Poznavanje rizika za MU i njegovih potencijalnih komplikacija važno je iz razloga boljeg odabiranja pacijenata koji će imati korist od antikoagulacijskog liječenja u prevenciji tromboembolija.

Ishodi liječenja “outcomes”s obzirom na promatrane komplikacije u bolesnika koji su na antikoagulacijskoj terapiji zbog kronične FA pokazali su nezadovoljavajuću razinu kvalitete liječenja. Cilj ovog istraživanja bio je prikazati odnos između fibrilacije atrijske, cerebralnog infarkta i lijekova.

Analizirana je učestalost ishemijskog i neishemijskog moždanog udara prema terapiji koju su bolesnici uzimali, ali i nuspojava liječenja praćenjem gastrointestinalnog krvarenja, kao najčešće nuspojave ove terapije. Pretpostavka je bila da bolesnici s fibrilacijom atrijske koji su liječeni NOAK-ima imaju manje cerebralnih infarkta u odnosu na bolesnike koji su liječeni varfarinom, acetilsalicilnom kiselinom ili nisu uopće uzimali neki od navedenih lijekova. Analizirani podaci o jednogodišnjem liječenju u OB Zadar pokazali su da je ova teza potvrđena podacima iz “realnog života”.

Zaključak je da u uvjetima svakodnevnog rada u OB Zadar primjena varfarina u prevenciji CVI nije opravdana zbog loše reguliranog INR-a te prednost ima primjena NOAK-a uz prihvatljiv rizik od GI krvarenja, odnosno da bi aktivnu ulogu u praćenju antikoagulacije varfarinom trebao imati farmaceut u sklopu antikoagulacijske ambulante ili nečeg sličnog gdje bi ishodi liječenja, odnosno vrijeme provedeno u terapijskom rasponu za lijekove uske širine kakav je varfarin bilo zadovoljavajuće.

## 7. Literatura

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, i sur. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Cardiol.* 2014;64:e1-e76.
2. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, i sur. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation* 2014; 129:2371.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Svjetski dan moždanog udara. 2018. Available at: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-mozdanog-udara/> Accessed November 1, 2018.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i sur. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38): 2893-2962.
5. Sažetak opisa svojstava lijeka: Martefarin 3mg tablete. Available at: <http://www.almp.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete/14513/Accessed> January 17, 2019.
6. Lovrić Benčić M. Fibrilacija atrijska – najčešća postojana aritmija. *Medicus.* 2016; 25(2 Kardiologija danas):167-176.
7. Šmalcelj A, Buljević B. Poremećaji ritma i provođenja. U: Vrhovac B. ur. *Interna Medicina.* 2008; 471-473.
8. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Dec 13;68(23):2567-2576.

9. Malojčić B, Brnar V. Cerebrovaskularne bolesti U Brinar V.ur. *Neurologija za medicinare*. 2009; 167-192.
10. Yan LL, Li C, Chen J. i sur. Stroke. U Prabhakaran D. ur. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. Chapter 9. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525151/doi: 10.1596/978-1-4648-0518-9](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525151/doi:10.1596/978-1-4648-0518-9) Accessed January 21, 2019.
11. Hrvatski Leksikon. Available at: <https://www.hrleksikon.info/definicija/embolija.html> Accessed January 21, 2019.
12. Harrison MJ, Marshall J. Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes. *Stroke* 1984; 15:441.
13. 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.
14. Easton JD, Saver JL, Albers GW, i sur. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009; 40:2276.
15. Hylek EM, Go AS, Chang Y, i sur. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019.

16. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004; 35:948
17. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:39.
18. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125:2298
19. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GY. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107:584
20. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012; 126:860-865.
21. Bernat R. Farmakoterapija fibrilacije atrijske. *Medicus*. 2010; 19(2): 203-214.
22. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69(3):236-9.
23. Reiffel J. Time to Revisit the Time in the Therapeutic Range. *J Atr Fibrillation*. 2017;9(5):1569.
24. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation?: the ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(4):297-304.

25. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, i sur. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288:2441–2448
26. Šalek Zupančić S, Buljević B. Antitrombocitni lijekovi, antikoagulansi i fibrinolitici U Vrhovac B. ur. *Interna Medicina*. 2008; 292-299
27. Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016; 3(1)279
28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, i sur. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
29. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, i sur. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, i sur. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, i sur.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
32. Knežević A. Rivaroksaban u kliničkoj praksi za prevenciju moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. *Medix* 2017; 126: 151 – 6.
33. Bruins SKM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin. *Cochrane Database*. 2013; 8:165–167.
34. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of 2010 ESC Guidelines for the

- management of atrial fibrillation-developed with special contribution of European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14 (10): 1385-1413.
35. The R Project for Statistical Computing. Available at: <https://www.r-project.org/> Accessed January 02, 2019.
  36. Welch BL. The generalization of Student's problem when several different population variances are involved. *Biometrika*. 1947; 34(1-2): 28-35
  37. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3522.
  38. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GY, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM* 2014; 107:955.
  39. Fang MC, Go AS, Chang Y i sur. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007; 120(8):700-5
  40. Knezevic A, Nadinic M, Uzovic Frakin I. Comparison of a warfarin medication therapy adherence in coagulation clinic with usual medical care. WCP2018; Poster session 2-3:52.
  41. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB. i sur. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: Experience from the real world. *Heart Rhythm*. 2018; 10:1016
  42. Friberg L, Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2017 Sep 23; 4(2)



43. Falamić S, Lucijanić M, Hadžiabdić MO. i sur. Pharmacist's interventions improve time in therapeutic range of elderly rural patients on warfarintherapy: a randomized trial.*Int J Clin Pharm.* 2018 Oct;40(5):1078-1085.
44. Knežević A, Markulin L, Nadinić M, Užović Frakin I. Profilaksa moždanog udara u bolesnika s fibrilacijom atriya u Općoj Bolnici Zadar. *Cardiol Croat* 2018; 13:437.

## 8. Popis skraćenica koje su upotrebljavane u radu

CVI	cerebrovaskularni inzult
dF	stupanj slobode
DOAC	direktni oralni antikoagulans
EU	Europska unija
FA	fibrilacija atrijska
GI	gastrointestinalno krvarenje
HZJZ	Hrvatski Zavod za javno zdravstvo
INR	međunarodni normalizirani omjer (engl. International Normalised Ratio)
MU	moždani udar
NOAK	novi oralni antikoagulans
OV	omjer vjerojatnosti (engl. OD ratio)
Sd	standardna devijacija
SE	sistemska embolija
OB Zadar	Opća bolnica Zadar
PV	protrombinsko vrijeme
RH	Republika Hrvatska
TIA	prolazni ishemijski napad (engl. Transient Ischemic Attack)

TTR vrijeme u terapijskom rasponu (engl. Time in Therapeutic Range)

VKA antagonist vitamina K