

**ANTIKOAGULANTNO LIJEČENJE
U BOLESNIKA S TRAJNOM FIBRILACIJOM ATRIIJA
– MEDICINA UTEMELJENA NA DOKAZIMA I KLINIČKA PRAKSA**

**ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION
– EVIDENCE BASED MEDICINE AND CLINICAL PRACTICE**

IVONA BOŽIĆ, VESNA ČAPKUN, DOROTEJA BOŽIĆ, SVJETLANA KARABUVA,
KREŠIMIR ČALJKUŠIĆ, GORANA TRGO, VEDRAN CAREVIĆ, DAMIR FABIJANIĆ*

Deskriptori: Fibrilacija atrijska – komplikacije, farmakoterapija; Antikoagulansi – terapijska primjena, neželjeni učinci; Procjena rizika – metode; Moždani infarkt – etiologija, prevencija; Tromboembolija – etiologija, prevencija; Krvarenje – etiologija, prevencija; Varfarin – terapijska primjena, neželjeni učinci; Aspirin – terapijska primjena, neželjeni učinci; Medicina utemeljena na dokazima

Sažetak. Cilj istraživanja bio je procijeniti usklađenost propisivanja tromboprotivnog liječenja u bolesnika s permanentnom atrijskom fibrilacijom (pAF) s kliničkim smjernicama Europskoga kardiološkog društva. U prospektivno presječno istraživanje susljedno su uključena 674 bolesnika (59% muškaraca) otpuštenih s kardiološkog odjela s dijagnozom pAF. Težina tromboembolijskog (TE) rizika procijenjena je CHA₂DS₂-VASc-sustavom, a rizik od krvarenja HAS-BLED-sustavom. U skupinu velikog TE rizika klasificirano je 578 (86%), umjerenog 57 (8%), a malog 39 (6%) bolesnika. Tromboprotivna je primijenjena u 601 (89%) bolesnika: varfarin u 310 (46%), acetylsalicilna kiselina u 258 (38%), a klopidogrel u 33 (5%). Varfarin je propisan u 47% bolesnika velikog, 49% bolesnika umjerenog te u 26% bolesnika malog TE rizika ($P=0,03$), a acetylsalicilna kiselina u 39% bolesnika malog, 39% bolesnika umjerenog i 38% bolesnika velikog TE rizika ($P=0,998$). Acetylsalicilna kiselina ($P<0,001$) i varfarin ($P=0,007$) bili su značajno češće korišteni u skupini bolesnika s velikim rizikom od krvarenja, u kojoj je zabilježena jednaka učestalost propisivanja varfarina i acetylsalicilne kiseline (53% prema 47%; $P=0,416$). Dob ≥ 75 godina bila je nezavisni prediktor neprimjenjivanja (OR 1,7; 95% CI 1,2–2,4; $P=0,003$), a anamneza moždanog infarkta primjenjivanja varfarina (OR 0,47; 95% CI 0,29–0,76; $P=0,002$). Prilikom propisivanja tromboprotivnog liječenja bolesnicima s pAF liječnici se ne pridržavaju preporučenih smjernica. Unatoč nepostojanju kontraindikacija značajan udio bolesnika s velikim TE rizikom nije dobio varfarin. Istodobno, varfarin je propisivan bolesnicima s malim TE rizikom čime su nepotrebno izloženi neželjenim učincima antikoagulantnog liječenja.

Descriptors: Atrial fibrillation – complications, drug therapy; Risk assessment – methods; Anticoagulants – therapeutic use, adverse effects; Cerebral infarction – etiology, prevention and control; Thromboembolism – etiology, prevention and control; Hemorrhage – etiology, prevention and control; Warfarin – therapeutic use, adverse effects; Aspirin – therapeutic use, adverse effects; Evidence – based medicine

Summary. Objective of study was to assess the concordance of the thromboprophylactic treatment in patients with permanent atrial fibrillation (pAF) with guidelines of the European Society of Cardiology. Prospective cross-sectional study consecutively included 674 patients (400 59% male) discharged from cardiology department with the diagnosis pAF. The thromboembolic risk (TE) has been established according to CHA₂DS₂-VASc score, whereas the bleeding risk has been assessed according to HAS-BLED score. 578 (86%) belonged to the group of high, 57 (8%) to the group of moderate, and 39 (6%) patients to the group of low TE risk. 601 (89%) patients received thromboprophylaxis: 310 (46%) warfarin, 258 (38%) acetylsalicylic acid, and 33 (5%) patients clopidogrel. Warfarin has been prescribed to 47% of patients with high, 49% of patients with moderate and to 26% of patients with low TE risk ($P=0,03$). Acetylsalicylic acid (ASA) has equally been prescribed to patients of all TE risk groups: low, moderate and high (39% vs. 39% vs. 38%; $P=0,998$). ASA ($P<0,001$) and warfarin ($P=0,007$) have been used more frequently in the group of patients with high bleeding risk, in which the same incidence of warfarin and ASA administration has been registered (53% vs. 47%; $P=0,416$). Age ≥ 75 has been an independent predictor of non-administration (OR 1.7; 95% CI 1.2–2.4; $P=0,003$), whereas the history of stroke was for warfarin administration (OR 0.47; 95% CI 0.29–0.76; $P=0,002$). In prescribing thromboprophylaxis to patients with pAF, cardiologists do not observe the recommended clinical guidelines. Despite nonexistence of contraindications, a significant number of patients with high TE risk has not been administered warfarin. At the same time, warfarin has been administered to the patients with low TE risk, exposing them unnecessarily to the undesired effect of anticoagulant treatment.

Liječ Vjesn 2013;135:129–134

* **Klinički bolnički centar Split** (Ivona Božić, dr. med.; Svjetlana Karabuva, dr. med.), **Zavod za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split** (Vesna Čapkun, dipl. ing. fizike), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (Doroteja Božić, cand. med.), **Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split** (Krešimir Čaljkusić, dr. med.), **Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split** (Gorana Trgo, dr.

med.; mr. sc. Vedran Carević, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Fabijanić, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 6. lipnja 2012., prihvaćeno 13. ožujka 2013.

Trajna – permanentna – atrijska fibrilacija (pAF) jedan je od najčešćih poremećaja srčanog ritma. Bilježi se u 1–2% opće populacije pa se pretpostavlja da od te aritmije u Europi boluje oko 6 milijuna, a u Hrvatskoj oko 50.000 osoba.^{1,2} Najvažnija komplikacija pAF jesu tromboembolijski događaji, ponajprije ishemijski moždani infarkt s ishodištem u aurikuli lijeve pretkljetke.^{1,2} Rizik od nastanka ishemijskoga moždanog infarkta pet je puta veći u bolesnika s pAF nego u bolesnika sa sinusnim ritmom; oko 20% ishemijskih moždanih infarkta neposredna je posljedica pAF.^{1,2} Ishemijski moždani infarkti povezani s pAF u pravilu završavaju smrću; u odnosu na bolesnike s moždanim infarktima drugih uzroka, preživjeli bolesnici imaju značajno teži klinički tijek, sporiji i lošiji oporavak.³ Ishemijske moždane infarkte koji su posljedica pAF karakteriziraju dva puta veća smrtnost i 1,5 puta veća cijena liječenja u odnosu na moždane infarkte povezane s drugim uzrocima.³

Trajno antikoagulantno liječenje (u Europi se u pravilu rabi varfarin) smanjuje godišnji relativni rizik od tromboembolijskih događaja za 60%–85%.^{4,5} Radi prepoznavanja bolesnika s pAF osobito ugroženih tromboembolijskim rizikom preporučeno je sustav procjene poznat po nazivu CHA₂DS₂-VASc (engl. *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65–74, Sex category*),^{6,7} koji omogućuje liječnicima jednostavnu, brzu i relativno točnu prosudbu pojedinačnoga tromboembolijskog rizika, a tako i bolji odabir bolesnika koji trebaju zaštitu antikoagulantnim lijekovima. Istodobno, antikoagulantno liječenje prati rizik od krvarenja u središnji živčani, probavni ili spolno-mokraćni sustav.^{8,9} Upravo je strah od, možebitno za život opasnog krvarenja najčešći razlog neprimjenjivanja tog liječenja u bolesnika s pAF.^{9,10} Stoga je, radi primjerene procjene rizika od krvarenja, temeljem rezultata presječnog istraživanja (EuroHeart Survey) koje je uključilo 3978 ispitanika, izrađen jedinstven bodovni sustav poznat pod akronimom HAS-BLED (engl. *Hypertension, Abnormal liver and renal function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly >65, Drugs or alcohol*).^{11,12}

U listopadu 2010. godine Europsko kardiološko društvo izdalo je nove smjernice za postupanje s bolesnicima s AF.¹³ U njima su jasno izneseni kriteriji za primjenu tromboprolifakse u navedenoj skupini bolesnika, uzimajući pritom u obzir težinu tromboembolijskog rizika i opasnost od krvarenja uzrokovanog liječenjem. Cilj našeg istraživanja bio je procijeniti usklađenost propisivanja tromboprolifaktskog liječenja u bolesnika s pAF s preporukama kliničkih smjernica za postupanje s bolesnicima s AF izdanih od Europskoga kardiološkog društva.

Ispitanici i metode

Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Split, u razdoblju od 1. studenoga 2010. do 31. kolovoza 2011. godine. Uzastopno su uključivani svi bolesnici u kojih je jedna od otpusnih dijagnoza bila pAF (*Dg. Fibrillatio atriorum permanens*). Istraživanje je provedeno u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Za ovu vrstu istraživanja Bolničko etičko povjerenstvo nije zahtijevalo informirani pristanak bolesnika.

Postupci

Za sve bolesnike uključene u istraživanje, uvidom u medicinsku dokumentaciju, bilježeni su antropometrijski, klinički i laboratorijski parametri.

Kliničko-antropometrijski parametri

Bilježeni su sljedeći antropometrijski parametri i podatci iz osobne anamneze: spol, dob (god.), prijašnje bolesti i/ili čimbenici kardiovaskularnog rizika – arterijska hipertenzija, šećerna bolest, preboljeli infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, preboljeli moždani infarkt ili prolazni ishemijski napadaj, prijašnji tromboembolijski događaji, liječenje zbog krvarenja u središnji, probavni ili spolno-mokraćni sustav te liječenje zbog trovanja varfarinom. Nadalje, bilježeni su podatci o antikoagulantnom (varfarin) i/ili antiagregacijskom liječenju (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel) preporučenom u trenutku otpusta.

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

Laboratorijski parametri

U svih bolesnika bilježene su vrijednosti INR-a, serumske vrijednosti glikemije (mmol/l), jetrenih transaminaza (j/l) alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) te kreatinina (μ mol/l).

Definicija čimbenika tromboembolijskog rizika i čimbenika povećanog rizika od krvarenja

Čimbenici tromboembolijskog rizika

Arterijska hipertenzija definirana je vrijednostima arterijskog tlaka $>140/90$ mm Hg zabilježenima u najmanje dva uzastopna mjerenja tijekom dva dana ili primjenom antihipertenziva prilikom uključivanja u istraživanje; šećerna bolest definirana je glikemijom natašte $>6,9$ mmol/l ili glikemijom $>11,0$ mmol/l zabilježenom u bilo koje vrijeme, odnosno primjenom inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika prilikom uključivanja u istraživanje; kongestivno popuštanje srca definirano je kliničkim (galop 3. tona, inspiratorni hropčići nad plućima, zastoje vratne vene, edemi donjih udova, izljevi u prsištu i/ili slobodna tekućina u trbušnoj šupljini), radiološkim (zastojni hilusi, pleuralni izljevi) ili ehokardiografskim (istisna frakcija lijeve klijetke $\leq 40\%$) pokazateljima.

Čimbenici rizika od krvarenja

Oštećenje jetrene funkcije definirano je kao odranije poznata kronična bolest jetre (steatohepatitis, ciroza jetre, kronični B ili C hepatitis) ili porast jetrenih transaminaza (AST i/ili ALT) tri puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti; oštećenje bubrežne funkcije definirano je kroničnim popuštanjem bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu, stanjem nakon transplantacije bubrega ili vrijednostima serumskog kreatinina >200 μ mol/l; anamnestički podatak o prijašnjem iatrogenom krvarenju; nestalnim vrijednostima INR-a smatrane su vrijednosti INR-a >4 zabilježene u najmanje 3 mjerenja tijekom 3 mjeseca koja su prethodila uključivanju bolesnika u istraživanje ili podatkom o bolničkom liječenju zbog izrazito povišenih vrijednosti INR-a (\gg tro-

vanje varfarinom«); nereguliranom arterijskom hipertenzijom smatrane su vrijednosti sistoličkog tlaka ≥ 160 mm Hg, neovisno o primjeni antihipertenzivnog liječenja.

Statistička raščlamba podataka

U obradi podataka primijenjen je statistički program *SPSS Statistics* (verzija 14.0, *SPSS Inc, Chicago, SAD*). Kategorijske varijable prikazane su kao proporcije, a kontinuirane kao aritmetička sredina i standardna devijacija ($X \pm SD$). Razlike su testirane Studentovim t-testom za parne (zavisne) uzorke i χ^2 -testom i Fisherovim egzaktnim testom za kategoričke varijable. Multivarijantnom analizom (logistička regresija) procijenjena je nezavisna povezanost niza nezavisnih varijabla (primjerice, dob, spol, prijašnji moždani infarkt, arterijska hipertenzija, prijašnja krvarenja u središnji živčani ili probavni sustav, CHA_2DS_2 -VASC-zbroj, HAS-BLED-zbroj) s propisivanjem antikoagulantnog liječenja (zavisna varijabla). Rezultati su izraženi kao vrijednost P, uz izračunavanje omjera prigoda (OR; engl. *odds ratio*) i 95%-tnog raspona pouzdanosti (CI; engl. *confidence interval*). Razina statističke značajnosti određena je kao $P < 0,05$.

Rezultati

U istraživanje su uključena 674 bolesnika s pAF, 274 (41%) žene prosječne dobi $79 \pm 9,97$ godina i 400 (59%) muškaraca prosječne dobi $73 \pm 11,8$ godina.

Prema CHA_2DS_2 -VASC-sustavu vrjednovanja tromboembolijskog rizika, 578 (86%) bolesnika pripadalo je skupini

Tablica 1. Tromboprolifaktičko liječenje u odnosu na skupine tromboembolijskog rizika vrjednovanog CHA_2DS_2 -VASC-sustavom
Table 1. Thromboprophylaxis regarding thromboembolic risk categories estimated by CHA_2DS_2 -VASC score.

	Broj (%) bolesnika/Number (%) of patients				P
	Mali TE* rizik Low TE risk TE risk 25 (100)	Umjereni TE* rizik Moderate TE risk TE risk 53 (100)	Veliki TE rizik High TE risk TE risk 523 (100)	Ukupno Total 601 (100)	
Varfarin Warfarin	10 (40)	28 (53)	272 (52)	310 (52)	0,030
ASK** ASA	15 (60)	22 (41)	221 (42)	258 (43)	0,998
Klopidogrel Clopidogrel	0	3 (6)	30 (6)	33 (5)	0,344

* TE – tromboembolijski rizik/thromboembolic risk;

** ASK/ASA – acetilsalicilna kiselina/ acetylsalicylic acid.

Tablica 2. Tromboprolifaktičko liječenje u odnosu na skupine rizika od krvarenja vrjednovanog HAS-BLED-sustavom
Table 2. Thromboprophylaxis regarding bleeding risk categories estimated by HAS-BLED score.

	Broj (%) liječenih bolesnika Number (%) of patients			P
	Mali rizik od krvarenja Low bleeding risk 329 (100)	Veliki rizik od krvarenja High bleeding risk 272 (100)	Ukupno Total 601 (100)	
Varfarin Warfarin	174 (53)	136 (50)	310 (52)	0,007
ASK ASA	136 (41)	122 (33)	258 (43)	<0,001
Klopidogrel Clopidogrel	19 (6)	14 (5)	33 (5)	0,628

ASK/ASA – acetilsalicilna kiselina/ acetylsalicylic acid.

velikog, 57 (8%) bolesnika skupini umjerenog, a 39 (6%) bolesnika skupini maloga tromboembolijskog rizika.

Tromboprolifaksa je primijenjena u 601 (89%) bolesnika: 310 (52%) bolesnika liječeno je varfarinom, a 291 (43%) bolesnik antiagregacijskim lijekovima od kojih je 258 (43%) bolesnika liječeno acetilsalicilnom kiselinom, a 33 (5%) bolesnika klopidogrelom (tablica 1). Ni u jednog bolesnika nije zabilježena istodobna primjena dvaju antiagregacijskih lijekova ili kombinacija antiagregacijskog i antikoagulantnog liječenja.

Propisivanje varfarina bilo je podjednako u skupinama umjerenog (53%) i velikoga (52%) tromboembolijskog ri-

Tablica 3. Učestalost čimbenika tromboembolijskog rizika i čimbenika krvarenja u bolesnika s nereumatskom atrijskom fibrilacijom i velikim tromboembolijskim rizikom u odnosu na propisivanje varfarina
Table 3. Incidence of thromboembolic and bleeding risk factors in patients with nonrheumatic atrial fibrillation with high thromboembolic risk regarding warfarin therapy.

Čimbenici rizika Risk factors	Broj (%) bolesnika Number (%) of patients			P
	Varfarin da Warfarin yes 272 (100)	Varfarin ne Warfarin no 251 (100)	Ukupno Total 523 (100)	
Dob ≥ 75 godina Age ≥ 75 years	152 (56)	208 (81)	360 (67)	0,003
Ženski spol Female gender	141 (52)	119 (47)	260 (50)	0,574
Kongestivno popuštanje srca Congestive heart failure	168 (62)	145 (58)	313 (60)	0,701
Arterijska hipertenzija Arterial hypertension	211 (77)	187 (75)	398 (76)	0,958
Šećerna bolest Diabetes mellitus	100 (37)	91 (36)	191 (37)	0,849
Moždani udar Stroke	30 (11)	51 (20)	81 (15)	0,002
Periferna arteriopatija Peripheral arteriopathy	55 (20)	57 (23)	112 (21)	0,365
Koronarna bolest Coronary artery disease	95 (35)	72 (29)	167 (32)	0,226
Neregulirana hipertenzija Uncontrolled hypertension	65 (24)	43 (17)	108 (21)	0,094
Oštećena funkcija jetre Abnormal liver function	26 (10)	12 (5)	38 (7)	0,048
Oštećena funkcija bubrega Abnormal renal function	18 (7)	7 (3)	25 (5)	0,051
Krvarenje iz probavnog ili spolno-mokraćnog sustava Gastrointestinal or urinary tract bleeding	32 (12)	34 (14)	66 (13)	0,441
Nestalan INR Labile INR	2 (1)	34 (14)	36 (7)	<0,001
Povećani dnevni unos alkohola High daily alcohol intake	55 (20)	42 (17)	107 (20)	0,637
Farmakološki značajna primjena NSAR Pharmacologically significant use of NSAR	9 (3)	9 (4)	18 (3)	0,065
CHA_2DS_2 -VASC-zbroj ≥ 2 CHA_2DS_2 -VASC score ≥ 2	198 (73)	186 (74)	384 (73)	0,202
HAS-BLED-zbroj ≥ 3 HAS-BLED score ≥ 3	46 (17)	23 (9)	69 (13)	0,029

INR – International Normalized Ratio; NSAR – nesteroidni antireumatici/ nonsteroidal antirheumatics.

zika. Acetilsalicilna kiselina propisana je podjednako broju bolesnika svih skupina tromboembolijskog rizika: 39% bolesnicima malog, 41% umjerenog i 42% velikog tromboembolijskog rizika ($P=0,998$). Propisivanje klopido-grela zabilježeno je u samo 5% liječenih bolesnika; za razliku od bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom kojima taj lijek nije bio propisan, u skupinama malog i umjerenog tromboembolijskog rizika bio je propisan istom udjelu bolesnika ($P=0,344$). Tromboprolifaksa je bila preporučena u 64% bolesnika s malim tromboembolijskim rizikom, i to u 60% bolesnika acetilsalicilna kiselina, a u 40% bolesnika varfarin. Gotovo svima (93%) u skupini bolesnika s umjerenim tromboembolijskim rizikom preporučena je tromboprolifaksa, a među udjelima propisanih lijekova nije bilo značajne razlike ($P=0,833$) (tablica 1).

Prema HAS-BLED-sustavu vrjednovanja, 415 (62%) bolesnika imalo je malen, a 259 (38%) bolesnika velik rizik od krvarenja. HAS-BLED-zbroj bio je najveći u skupini bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom. Naime, taj je zbroj u skupini bolesnika s malim tromboembolijskim rizikom bio $1,7\pm 0,6$, umjerenim rizikom $1,4\pm 0,7$, a velikim rizikom $2,4\pm 1,1$ ($P<0,01$). Najveći postotak bolesnika u skupinama malog (95%) i umjerenog (90%) tromboembolijskog rizika, prema HAS-BLED-sustavu vrjednovanja, pripadao je skupini malog rizika od krvarenja. U skupini velikoga tromboembolijskog rizika ta je razlika bila značajno manja; naime, 57% bolesnika pripadalo je skupini malog, a 43% bolesnika skupini velikog rizika od krvarenja.

Propisivanje tromboprolifakse nije slijedilo težinu rizika od krvarenja. Naime, i acetilsalicilna kiselina (33%) i varfarin (50%) bili su značajno korišteni u skupini bolesnika s velikim rizikom od krvarenja (tablica 2) i štoviše nije bilo razlike u učestalosti propisivanja ($P=0,416$). Postotak bolesnika liječenih klopido-grelom bio je jednak u obje skupine vrjednovanja po HAS-BLED-sustavu ($P=0,628$) (tablica 2).

Uspoređujući bolesnike s velikim tromboembolijskim rizikom kojima je antikoagulantno liječenje propisano s bolesnicima iste skupine tromboembolijskog rizika kojima to liječenje nije propisano, u potonjih je zabilježen značajno veći udio starijih od 75 godina ($P=0,003$), zatim onih s preboljelim tromboembolijskim komplikacijama ($P=0,002$), nestalnim vrijednostima INR-a ($P<0,001$) (tablica 3). U skupini bolesnika kojima je varfarin propisan zabilježen je značajno veći broj bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ($P=0,048$) i HAS-BLED-zbrojem ≥ 3 ($P=0,029$) (tablica 3).

Naknadnom multivarijantnom analizom pokazano je da je nepropisivanje varfarina bilo nezavisno povezano s dobi ≥ 75 godina (OR 1,7; 95% CI 1,2–2,4; $P=0,003$), dok je propisivanje varfarina nezavisno koreliralo s preboljelim ishemijskim moždanim infarktom (OR 0,47; 95% CI 0,29–0,76; $P=0,002$).

Rasprava

Osnovno je opažanje našeg istraživanja da zaštitno anti-agregacijsko i antikoagulantno liječenje bolesnicima s pAF nije propisivano u skladu s njihovim tromboembolijskim rizikom. Štoviše, značajnom udjelu bolesnika s pAF tromboembolijska je profilaksa propisana unatoč nepostojanju rizičnih čimbenika ili nije propisana unatoč visokom tromboembolijskom riziku. To pokazuje da se liječnici prilikom propisivanja tromboembolijske profilakse nisu pridržavali preporuka Europskoga kardiološkog društva.¹³

Kliničko, ekonomsko i javnozdravstveno značenje pAF sadržano je u činjenici da je ta aritmija praćena dvostruko većom smrtnošću, a njezina najčešća komplikacija ishe-

mijski moždani infarkt težim kliničkim tijekom, većom tjelesnom onesposobljenošću i većim postotkom smrtnosti u odnosu na moždane infarke u bolesnika sa sinusnim ritmom.^{14–17} Klinička istraživanja, provedena još prije 20 godina, pokazala su da antikoagulantno liječenje u bolesnika s pAF rezultira izrazitim smanjenjem tromboembolijskih komplikacija. Naime, metaanaliza kliničkih istraživanja u kojima je djelotvornost varfarina uspoređivana s placebom, pokazala je 62%-tno smanjenje relativnog rizika od pojave tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s pAF liječenih varfarinom.⁴ Štoviše, u podskupini bolesnika koji su trajno ostvarivali terapijske vrijednosti protrombinskog indeksa, tromboembolijski je rizik smanjen za čak 85%.⁵ Značajno je, također, da je u »varfarinskoj skupini« ukupna smrtnost (svi smrtni ishodi neovisno o uzrocima) bila manja za 26% u odnosu na smrtnost zabilježenu u kontrolnoj skupini ispitanika.⁵ S druge, pak, strane metaanaliza kliničkih istraživanja koja su uspoređivala učinkovitost acetilsalicilne kiseline u odnosu na placebo, u aktivno liječenih bolesnika zabilježila je smanjenje relativnog rizika od pojave moždanih infarkta od 22%.¹⁸ Također, neposrednom usporedbom varfarina i acetilsalicilne kiseline pokazana je značajno veća učinkovitost varfarina; naime, bolesnici s pAF liječeni varfarinom imali su 39% manji tromboembolijski rizik u odnosu na bolesnike liječene acetilsalicilnom kiselinom.^{19,20} Iz prikazanoga, razvidno je da se primjenom varfarina najučinkovitije provodi farmakološka tromboembolijska profilaksa u bolesnika s pAF.

Istraživanja o primjeni varfarina radi prevencije tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s pAF provedena tijekom posljednja tri desetljeća pokazala su značajno povećanje propisivanja tog lijeka. Naime, u odnosu na razdoblje koje je prethodilo prvim velikim kliničkim istraživanjima o učinkovitosti varfarina u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija kada je primjena varfarina zabilježena u samo 7% ispitanika, istraživanja provedena u kasnim devedesetim godinama 20. stoljeća (razdoblje nakon objavljivanja znanstvenih dokaza o učinkovitosti antikoagulantne zaštite) zabilježila su primjenu varfarina u 33–50% bolesnika s pAF.^{21,22} U tom slijedu tumačimo i rezultate svog istraživanja, u kojem je primjena varfarina zabilježena u 46% bolesnika s pAF. Ipak, ako se postotak bolesnika koji primjenjuju varfarin promotri s obzirom na znanstvene dokaze o povezanosti pAF s tromboembolijskim događajima, napose s trajno onesposobljavajućim ili smrtonosnim moždanim infarktom, udio zaštićenih bolesnika u ranijim i našem istraživanju značajno je manji od očekivanoga. Dakako, pritom je potrebno naglasiti da je u našem istraživanju čak 86% bolesnika s pAF pripadalo skupini velikoga tromboembolijskog rizika u kojoj je prema preporukama Europskoga kardiološkog društva primjena varfarina obvezatna (preporuka klase I, razine A).¹³

Jedno od mogućih tumačenja tog opažanja, našega, ali i niza prijašnjih istraživanja, jest iskustveni stav liječnika da unatoč višegodišnjemu trajanju pAF značajan dio bolesnika s tom aritmijom ne doživi tromboembolijsku komplikaciju, napose najtežu – ishemijski moždani infarkt.^{23,24} Stoga se u strahu od neželjenih učinaka antikoagulantnog liječenja, prehranbenih ograničenja i potrebe učestalog određivanja protrombinskog indeksa, značajan dio liječnika i bolesnika s pAF ne odlučuje na primjenu varfarina ni u slučajevima kad tromboembolijski rizik nadvladava možebitne posljedice njegove primjene.^{8,9}

Također, moguće tumačenje tog opažanja jest da su bolesnici s pAF, promatrani s obzirom na profil tromboembolijskog rizika, izrazito raznovrsna skupina s velikim raspo-

nom rizika od tromboembolijskih komplikacija. Stoga su radi što točnije procjene pojedinačnoga tromboembolijskog rizika čimbenici, prepoznati u nizu kliničkih istraživanja, ugrađeni u sustav procjene poznat pod nazivom CHA₂DS₂-VASC.¹³ Taj sustav omogućuje liječnicima jednostavnu, brzu i relativno točnu prosudbu pojedinačnoga tromboembolijskog rizika, a tako i bolji odabir bolesnika koje je potrebno štiti primjenom antikoagulantnih lijekova.

Unatoč tomu što je 86% naših bolesnika prema CHA₂DS₂-VASC-sustavu vrjednovanja svrstano u skupinu velikog rizika i trebalo primjenu varfarina, antikoagulantno liječenje je primijenjeno u samo 46% bolesnika. Naši su rezultati u skladu s rezultatima Goa i suradnika, u čijem je istraživanju tek 55% bolesnika s pAF i jasnim kriterijima za primjenu antikoagulantnog liječenja dobivalo varfarin.²² Unatoč tomu postotak liječenih varfarinom u tom je – kao i u našem – istraživanju bio značajno veći nego u većini sličnih istraživanja.^{21,25} S druge, pak, strane u svojem smo istraživanju zabilježili da je 26% bolesnika s malim tromboembolijskim rizikom nepotrebno i protivno znanstvenim dokazima dobilo preporuku za primjenu varfarina. U tom su slijedu naši rezultati u skladu s rezultatima Kleina i suradnika, u čijem je istraživanju antikoagulantno liječenje bilo primijenjeno u 28% bolesnika s malim tromboembolijskim rizikom.²⁶

Nasuprot većoj primjeni varfarina u bolesnika koji su preživjeli neku tromboembolijsku komplikaciju, u pravilu moždani infarkt (apsolutna indikacija za primjenu varfarina koja je u CHA₂DS₂-VASC-sustavu vrjednovana s 2 boda), u svom istraživanju nismo zabilježili veću primjenu varfarina u bolesnika starijih od 75 godina. Štoviše, protivno preporukama Europskoga kardiološkog društva (prema njima je dob ≥75 godina apsolutna indikacija za primjenu antikoagulantnog liječenja i u CHA₂DS₂-VASC-sustavu vrjednovana je s 2 boda), varfarin je bio značajno češće propisivan bolesnicima mlađim od 75 godina, koji u slučaju nepostojanja dodatnih čimbenika pripadaju skupini malog i umjerenoga tromboembolijskog rizika u kojima primjena varfarina nije obavezna (umjereni rizik) ili se ne preporučuje (malen rizik).

Najčešći razlog neprimjenjivanja trajnoga antikoagulantnog liječenja u bolesnika s pAF je strah od, možebitno za život opasnog, krvarenja u probavni, spolno-mokračni ili središnji živčani sustav.^{8,9} Stoga je, radi brze i primjerene procjene rizika od krvarenja, oblikovan jednostavan bodovni sustav poznat pod akronimom HAS-BLED.¹¹ U slijedu njegove kliničke primjene i temeljem rezultata našeg istraživanja može se primijetiti da se zbog preklapanja nekih sastavnica tog sustava i sustava vrjednovanja tromboembolijskog rizika najveći zbrojevi, prema tome i opasnost od krvarenja, bilježe upravo u bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom. Zato je, kao potporu tvrdnji o nedovoljnoj primjeni antikoagulantnog liječenja, potrebno naglasiti nerazmjer između posljedica mogućeg krvarenja i posljedica tromboembolijskih komplikacija. Naime, godišnji rizik od smrtonosnih krvarenja u bolesnika koji trajno primjenjuju varfarin procijenjen je na 0,6%, za velika nesmrtonosna krvarenja na 3% te za mala krvarenja na 9,6%.^{8,9} Istodobno, moždani infarkt koji u pravilu trajno onesposobljuje bolesnika ili uzrokuje njegovu smrt događa se u 2,2% do 15,2% bolesnika s velikim tromboembolijskim rizikom.^{23,24} Razvidno je da povećanje tromboembolijskog rizika (primjerice na zbroj 9, s godišnjim rizikom od moždanog infarkta od 15,2%) značajno smanjuje utjecaj HAS-BLED-sustava na odluku o primjeni antikoagulantnog krvarenja. Naime, u tom slučaju vjerojatnost nastajanja, težina i ishod moždanog infarkta značajno nadvladavaju vjerojatnost i posljedice mogućeg krvarenja.

U svom smo istraživanju velik rizik od krvarenja (HAS-BLED-zbroj ≥3) zabilježili u 38% bolesnika. No, uspoređujući primjenu tromboprolaktičkog liječenja s rizikom od krvarenja, nismo zabilježili njihovu povezanost. Štoviše, paradoksalno je opažanje da su i acetilsalicilna kiselina i varfarin bili češće propisivani bolesnicima s velikim rizikom od krvarenja. Iz toga je razvidno da se liječnici prilikom propisivanja tromboprolaktike nisu vodili možebitnim rizicima od krvarenja povezanim s razmatranim liječenjem.

Zaključno, rezultati našeg istraživanja pokazali su da se prilikom propisivanja tromboprolaktičkog liječenja liječnici ne pridržavaju preporuka utemeljenih na jasnim znanstvenim dokazima. Nažalost, ta nas opažanja ne iznenađuju jer je istraživanje koje je 2010. godine provedeno među hrvatskim liječnicima obiteljske medicine i liječnicima zaposlenim u sva četiri hrvatska klinička bolnička centra pokazalo nedostatan poznavanje principa medicine utemeljene na dokazima i njezino izrazito slabo korištenje u svakodnevnome kliničkom radu, unatoč tomu što je najveći broj ispitanika istaknuo iznimno značenje medicine utemeljene na dokazima i nužnost njezine primjene tijekom rješavanja svakodnevnih kliničkih pitanja.²⁷ Smatramo da se poboljšanje tromboprolaktičkog liječenja u bolesnika s pAF može postići unošenjem zbrojeva tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja (procijenjenih CHA₂DS₂-VASC i HAS-BLED-sustavima vrjednovanja) u zaključke otpusnih pisama, uz obvezu navođenja jasnog razloga zbog kojeg antikoagulantno liječenje bolesnicima s velikim tromboembolijskim rizikom nije propisano.

LITERATURA

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–21.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA i sur. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370–5.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A i sur. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.
5. Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010;41:2731–8.
6. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' (CHADS₂ score): simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemost* 2010;103:683–5.
7. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;104:45–8.
8. Wan Y, Heneghan C, Perera R i sur. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84–91.
9. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268–78.
10. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;100:599–607.
11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100.
12. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173–80.

13. *European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U i sur.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429.
14. *Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ i sur.* Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–34.
15. *Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ.* A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
16. *Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M i sur.* Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760–4.
17. *Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M i sur.* Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734–40.
18. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998;279:1273–7.
19. *Mant J, Hobbs FD, Fletcher K i sur.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
20. *Singer DE, Albers GW, Dalen JE i sur.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008;133:546–92.
21. *Albers GW, Yim JM, Belew KM i sur.* Status of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation in university hospitals. *Arch Intern Med* 1996;156:2311–6.
22. *Go AS, Hylek EM, Chang Y i sur.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685–92.
23. *Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group.* Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–54.
24. *Hughes M, Lip GY.* Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.
25. *Go AS, Hylek EM, Chang Y i sur.* Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685–92.
26. *Klein D, Levine M.* Are family physicians using the CHADS₂ score? Is it useful for assessing risk of stroke in patients with atrial fibrillation? *Can Fam Phys* 2011;57:e305–9.
27. *Novak K, Mirić D, Jurin A i sur.* Awareness and use of evidence-based medicine databases and Cochrane Library among physicians in Croatia. *Croat Med J* 2010;51:157–64.

ANKSIOZNOST I DEPRESIVNOST U STARIJIH OSOBA – POJAVNOST I POVEZANOST S KORIŠTENJEM ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

ANXIETY AND DEPRESSION IN ELDERLY – PREVALENCE AND ASSOCIATION WITH HEALTH CARE

DRAŽENKA VADLA, JADRANKA BOŽIKOV, SANJA BLAŽEKOVIĆ-MILAKOVIĆ, LUKA KOVAČIĆ*

Deskriptori: Starije osobe – psihologija; Depresija – epidemiologija; Anksioznost – epidemiologija; Zdravstvene službe – korištenje; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. *Cilj:* Istražiti pojavnost anksioznosti i depresivnosti u starijih osoba u Koprivničko-križevačkoj, Istarskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji te njihovu povezanost sa socio-demografskim obilježjima i korištenjem zdravstvene zaštite. *Metode:* Presječno istraživanje provedeno 2006. na uzorku od 1469 ispitanika u dobi od 70 i više godina, odabranih metodom klasterkog uzorka. Stupanj anksioznosti i depresivnosti ocijenjen je HAD-ljestvicom (Hospital Anxiety and Depression scale) i povezan sa sociodemografskim obilježjima i podacima o korištenju zdravstvene zaštite. *Rezultati:* U starijih osoba utvrđene su visoke stope prevalencije granične i vjerojatne anksioznosti (43%) i depresivnosti (53%) te regionalne razlike ($p < 0,001$). Žene su anksioznije od muškaraca ($p < 0,001$), a za depresivnost nije nađena statistički značajna razlika među spolovima. S porastom dobi raste prevalencija vjerojatne depresivnosti ($p = 0,034$), a smanjuje se prevalencija vjerojatne anksioznosti ($p = 0,028$). Anksioznost i depresivnost povezane su s povećanim korištenjem specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite i češćom hospitalizacijom. *Zaključak:* Visoka prevalencija anksioznosti i depresivnosti u starijih osoba povezana je sa socio-demografskim obilježjima i učestalijim korištenjem zdravstvene zaštite.

Descriptors: Aged – psychology; Depression – epidemiology; Anxiety – epidemiology; Health services – utilization; Croatia – epidemiology

Summary. *Objective:* To investigate the prevalence of anxiety and depression in the elderly inhabiting Koprivnica-Križevci, Istria and Dubrovnik-Neretva Counties and their association with socio-demographic characteristics and healthcare utilisation. *Methods:* A cross-sectional cluster survey carried out in 2006, encompassing a total of 1,469 examinees aged 70+. The Hospital Anxiety and Depression (HAD) Scale was used to screen for self-reported symptoms of anxiety and depression, which were further associated with socio-demographic characteristics and healthcare utilisation. *Results:* The elderly have shown a high prevalence of borderline and probable anxiety (43%) and depression (53%), and regional differences ($p < 0.001$). The level of anxiety was higher in women than men ($p < 0.001$); as for depression, no statistically significant

* **Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije** (dr. sc. Draženka Vadla, dr. med.), **Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar«**, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu (prof. dr. sc. Jadranka Božikov, dr. med.; prof. dr. sc. Sanja Blažeković-Milaković, dr. med.; prof. dr. sc. Luka Kovačić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Vadla, Zavod za javno zdravstvo Koprivničko-križevačke županije, Trg Tomislava dr. Bardeka 10/10, 48000 Koprivnica, e-mail: drazenka.vadla@gmail.com

Primljeno 6. svibnja 2012., prihvaćeno 13. ožujka 2013.