

Suradnja kardiologa i obiteljskog liječnika – ključ za uspješnu tromboprolifaksu u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom

Vladimir Trkulja

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Uspješna profilaksa moždanog udara/sustavnog embolizma u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF) podrazumijeva spriječenje događaja bez povišenja rizika za ozbiljna krvarenja. Za to je nužna suradnja kardiologa i obiteljskoga liječnika, pri čemu bolesnik mora dobiti potpunu, razumljivu i usuglašenu informaciju kako bi razumio potrebu za liječenjem, terapijske mogućnosti, njihove prednosti i nedostatke. Samo se na taj način bolesnik može aktivno uključiti i postići potrebnu suradljivost (adherenciju) tijekom cjeloživotnog liječenja. Osnovne informacije koje treba prenijeti bolesniku odnose se na rizik za vaskularne događaje združene s NVAF-om i na temeljna svojstva lijekova kojima se taj rizik može smanjiti.

KLJUČNE RIJEČI kardiolog; NVAF; obiteljski liječnik; suradnja; tromboprolifaksa

Suradnja specijalista različitih struka i specijalista obiteljske medicine potrebna je u svim aspektima skrbi o bolesnicima. To se posebno odnosi na prevenciju teških komplikacija kroničnih bolesti jer je dugoročna i zahtijeva ustrajnost i točnost. Prevencija moždanih udara/sustavnog embolizma (SE) antikoagulantima u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (NVAF) u tom je kontekstu specifična:¹ a) mnogi bolesnici nemaju simptome (ili su samo povremeni), a antikoagulantna terapija ne ublažuje smetnje već priječi buduće događaje; b) terapija je doživotna; c) i ljudi koji provode adekvatnu terapiju doživljavaju moždani udar; d) NVAF je tipično bolest starijih, opterećenih komorbiditetom i velikim brojem lijekova; e) osim klasičnih oralnih antikoagulanata (varfarin), od prije 7 do 8 godina na raspolaganju su i tzv. novi oralni antikoagulansi (NOAK) – izravni inhibitori trombina (dabigatran) ili inhibitori aktiviranoga čimbenika X (rivaroksaban, apiksaban). Edoksaban je također izravni inhibitor čimbenika Xa i odobren je u EU-u, ali nije dostupan na hrvatskom tržištu; f) svaki antikoagulant može povećati rizik za teška krvarenja. Dakle, neadekvatna primjena može rezultirati ne samo izostankom terapijskog učinka, već i znatnim štetnim učinkom.¹ Stoga je potrebna aktivna uloga bolesnika u odlučivanju o provođenju terapije i o izboru terapijskoga modaliteta.²

Dijagnoza NVAF-a i indikacija za tromboprolifaksu područje je ekspertize kardiologa, no liječnik obiteljske medicine najčešće je onaj kojemu će se oboljeli prvome obratiti u procesu detekcije bolesti ili tijekom liječenja. Kad između kardiologa i obiteljskoga liječnika postoji komunikacija, bolesnik će moći razumjeti oz-

biljnost stanja, mogućnosti izbora te aktivno sudjelovati u procesu uz punu suradljivost.

NVAF I RIZIK ZA TROMBOEMBOLIJSKE DOGAĐAJE

NVAF pogoduje (2,5 do 4,5 puta veći rizik) nastanku moždanog udara/SE (što je znatno rjeđe) tromboembolijskim mehanizmom ili zbog povišene koagulabilnosti krvi. Rizik je podjednak za sve oblike NVAF-a i ne može se smanjiti kontrolom ritma/frekvencije, a ovisi o spolu, dobi i drugim bolestima.¹ Nekoliko je sustava stratifikacije rizika³, a smjernice¹ preporučuju tzv. CHA₂DS₂-VASc sustav (tablica 1).

Kada zbroj iznosi 0, jednogodišnji rizik za događaj je ≤0,3% i profilaksa se ne preporučuje – nema pokazatelja da bi se taj rizik mogao smanjiti pa je odnos potencijalne koristi i štete nepovoljan. Smjernice preporučuju tromboprolifaksu kad je rizik događaja ≥1%.¹ Valja imati na umu da rizik za događaj s vremenom raste – ljudi stare i/ili poboljšavaju od bolesti koje ga povećavaju.

MOŽDANI UDAR U BOLESNIKA S NVAF-om

Moždani udari u bolesnika s NVAF-om teži su nego u bolesnika sličnih svojstava, ali bez NVAF-a:⁴ a) veća je 30-dnevna smrtnost (apsolutno za 3 do 4%, a relativno za 25 do 40%); b) neurološki deficit u preživjelih je teži; c) unutar prve godine nakon moždanog udara novi udar doživi oko 38%, a umre oko 60% bolesnika s NVAF-om naspram oko 10%, odnosno 25% bez NVAF-a.

TABLICA 1. Sustav stratifikacije jednogodišnjega rizika za ishemijski moždani udar/sustavni embolizam CHA₂DS₂-VASc (vidi tekst) u bolesnika s NVAF-om.¹ Prikazan je jednogodišnji rizik za moždani udar/sustavni embolizam kumulativno. Rizik je prikazan kao „približan“ (~), budući da su granice pouzdanosti procjene prilično široke, a u nekoliko istraživanja koja su sustav evaluirala uočene su manje razlike rizika prema stratumima.

Bodovanje	Stratifikacija rizika		
	Čimbenik rizika	Bodovi	Zbroj
Kronično zatajivanje srca (simptomi ili smanjena ejekcijska frakcija)	+ 1	0	0,3% (3/1000)
Hipertenzija (krvni tlak u mirovanju >140/90 ili antihipertenzivi)	+ 1	1	~ 0,9% (9/1000)
Dob		2	~ 2,9% (29/1000)
• ≥ 75 godina	+ 2	3	~ 5,6% (56/1000)
• 65 do 74 godine	+ 1	4	~ 6,7% (67/1000)
• < 65 godina	0	5	~ 10,0% (100/1000)
Dijabetes (glukoza natašte > 7 mmol/L, ili hipoglikemici)	+ 1	6	~ 13,6% (136/1000)
Prethodni moždani udar, TIA ili tromboembolijski incident	+ 2	7	~ 15,7% (157/1000)
Krvožilna bolest (infarkt miokarda, periferna arterijska bolest, aortni plak)	+ 1	8	~ 15,2% (152/1000)
Spol – ženski	+ 1	9	~ 17,4% (174/1000)

TABLICA 2. Sustav stratifikacije jednogodišnjega rizika za velika krvarenja HAS-BLED (vidi tekst) u bolesnika s NVAF-om.⁶ Rizik je prikazan kao „približan“ (~), budući da su za sve razine granice pouzdanosti procjene prilično široke.

Bodovanje	Stratifikacija rizika		
	Čimbenik rizika	Bodovi	Zbroj
Hipertenzija, nekontrolirana (sistolčki tlak >160 mm Hg-a)	+ 1	0	~ 1,0% (10/1000)
Snižena funkcija bubrega (dijaliza/transplantacija/kreatinin >200 mol/L)	+ 1	1	~ 1,0% (10/1000)
Snižena funkcija jetre (ciroza/bilirubin >2 × ili AST/ALT >3 × normala)	+ 1	2	~ 2,0% (20/1000)
Prethodni moždani udar	+ 1	3	~ 3,7% (37/1000)
Prethodno veliko krvarenje ili koagulopatija s povećanim rizikom	+ 1	4	~ 8,7% (87/1000)
Nestabilno protrombinsko vrijeme (INR)	+ 1	5	~ 12,5% (125/1000)
Dob >65 godina	+ 1	6-9	u istraživanjima je bilo malo bolesnika sa zbrojem >5 pa nema procjene, ali je rizik očekivano >10%
Inhibitori agregacije trombocita ili nesteroidni protuupalni lijekovi	+1		
Konzumacija alkohola više od 1 pića na dan	+1		

TROMBOPROFILAKSA: USPJEŠNOST I RIZIK ZA VAŽNA KRVARENJA

Optimalnom tromboprofilaksom rizik se može smanjiti relativno za 65 do 70%², što je **trostruko sniženje** (npr. s 8 do 9% na 3%). Naličje svake tromboprofilakse jest rizik za krvarenje. Ona se klasificiraju prema kliničkoj važnosti⁵, a svakako se žele izbjeći „velika krvarenja“ (pad hemoglobina ≥20 g/L ili potreba za transfuzijom dviju ili više jedinica krvi; smrtonosna; intrakranijska/intracerebralna). Valja imati na umu¹: a) NVAF sam po sebi **ne povećava rizik za velika krvarenja**; b) bolesti koje su prisutne istodobno s NVAF-om **povećavaju rizik za velika krvarenja**: ona su moguća i u ljudi s NVAF-om, koji ne primaju antikoagulatnu terapiju (sveukupno, u antikoaguliranih i neliječeni bolesnika, rizik se procjenjuje na 1,4 do 1,7%/godinu).⁶

Nekoliko je sustava stratifikacije rizika za velika krvarenja u tom stanju, a najpouzdanijim se čini sustav HAS-BLED⁶ – jedan ili više čimbenika navedenih u ta-

blici 2 povećavaju rizik za krvarenje za sve bolesnike (neovisno o antikoagulaciji). Važno je znati:

- na svakoj razini **osnovnoga rizika** za velika krvarenja, dobro provedena antikoagulacija ne povećava taj rizik¹;
- visok osnovni rizik za velika krvarenja **nije razlog za neprovođenje antikoagulantne terapije** (gdje je indicirana)¹

U vezi s krvarenjem važna je i mogućnost da se antikoagulantna aktivnost brzo ukloni: u njihovu akutnome zbrinjavanju ili kad je indiciran hitan kirurški zahvat ili pak trombektomija/fibrinoliza u bolesnika koji su unatoč profilaksi doživjeli moždani udar.¹

MOGUĆNOSTI ANTIKOAGULACIJSKE PROFILAKSE

Mimo znanja o lijekovima s kojima liječnik mora biti upoznat kako bi svakom bolesniku mogao preporučiti

TABLICA 3. Sažetak triju farmakoepidemioloških istraživanja (označena su nazivima zemalja iz kojih potječu) koja demonstriraju mogućnost uspješne prevencije tromboembolijskih događaja bez povećanog rizika od velikih krvarenja varfarinom u uvjetima njegove optimalne primjene u dnevnoj praksi u bolesnika s NVAF-om. Prikazani su: zbroj na temelju sustava stratifikacije rizika za arterijski tromboembolijski događaj i na temelju njega procijenjeni 1-godišnji rizik za tromboemboliju (TE), što podrazumijeva ishemijski moždani udar ili sustavni embolizam (SE); zbroj na temelju sustava stratifikacije rizika za veliko krvarenje i na temelju njega procijenjeni 1-godišnji rizik za veliko krvarenje (VK); opaženo vrijeme u terapijskom rasponu (% TTR-a) te opaženi događaji.

	Zbrojevi i procijenjeni jednogodišnji rizik na početku				Rezultati: % TTR-a i stope događaja na 100 bolesničkih godina				
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED	Rizik za TE	Rizik za VK	% TTR-a	ishemijski moždani udar/sustavna embolija	Veliko krvarenje	Intracerebralno/intrakranijsko krvarenje	Smrt
Švedska* 10	3,0	---	~ 5,6%	---	71,4	1,1-1,5	3,4-4,8	1,1-1,4 (zajedno)	4,4-8,1
Danska** 12	2,8	2,2	~ 5,1%	~ 2,4%	---	2,4	3,5	0,5 (intrakranijsko)	7,2
Danska*** 12	3,0	2,4	~ 5,6%	~ 2,8%	---	2,4	3,0	0,5 (intracerebralno)	8,7

*Ukupno 37.174 bolesnika praćeno je 0,4 do 2,6 godina, prosječno 1,1 godinu

**Ukupno 35.436 bolesnika praćeno je do 2,5 godine, prosječno 1,9 godina

***Ukupno 38.893 bolesnika praćeno je do 2,5 godina, prosječno 2,3 godine

onaj koja ima najviše izgleda za uspjeh, neka njihova svojstva važno je prenijeti bolesniku kako bi i sam mogao sudjelovati u izboru. Potreba za smanjenjem rizika za moždani udar/SE u NVAF-u poznata je više od 30 godina. Prvi klinički pokusi (RCT, engl. *Randomized controlled trials*) varfarina u usporedbi s placebom, pokazali su nedvojbeno korist intervencije.

Farmakoepidemiološka istraživanja pomažu odgovoriti na pitanje *ostvaruje li intervencija i u dnevnoj praksi rezultate kakvi su viđeni u RCT-u?* Potencijal nepristranosti procjene manji je nego onaj RCT-a, no moguća se pristranost može znatno smanjiti (npr. metodama koje se temelje na tzv. *propensity* zbrojevima). Ta se istraživanja odvijaju na populacijskoj razini i, ako su njihovi rezultati „u istom smjeru“ kao i rezultati RCT-a, potvrđuju da se potencijal lijeka prenosi i u praksu. Nesukladni rezultati upozoravaju ili na pogreške RCT-a ili farmakoepidemioloških istraživanja, ili pak da u praksi postoje problemi u primjeni lijeka.

Za svaki NOAK učinkovitost i sigurnost dokazana je u jednom velikom kliničkom pokusu (faze 3) – pokazano je da nisu *lošiji* od optimiziranoga varfarina u smislu prevencije moždanih udara/SE i rizika za velika krvarenja. Tijekom posljednjih pet godina publiciran je niz farmakoepidemioloških istraživanja koja su usporedila neki ili sve NOAK-e s varfarinom, i ona načelno pokazuju da se potencijal NOAK-a u odnosu na optimizirani varfarin prenosi u praksu. Neka su nastojala međusobno usporediti NOAK-e, no njihove rezultate treba smatrati *hipotezama*.

Varfarin. Učinak je varijabilan od čovjeka do čovjeka, ali i u istoga čovjeka. Razlog su⁷: a) inherentno varijabilna bioraspodjelivost; b) farmakokinetičke i farmakodinamičke (izvori vitamina K) interakcije s hranom/dodatcima prehrani i drugim lijekovima. Da

bi tromboprolifaksa u NVAF-u bila uspješna, antikoagulantni učinak mora biti u uskim granicama internacionalnoga normaliziranog omjera (INR) od 2,0 do 3,0: uz niže vrijednosti, učinak opada, a uz više raste rizik za krvarenje.⁸ Stoga, treba ga nadzirati: INR se određuje svakih nekoliko dana na početku liječenja, do najmanje jedanput svaka četiri tjedna u ljudi u kojih je postignuta stabilna razina INR-a 2,0 do 3,0.⁸ Funkcija bubrega ne utječe na učinak pa se može rabiti i u ljudi s različitim stupnjem zatajenja bubrega, uključujući i dijalizirane.⁸

U odnosu na placebo izrazito snizuje rizik za tromboembolijske događaje (oko 65 do 70%) bez povećanja rizika za velika krvarenja.¹ Da bi se to postiglo, bolesnik bi trebao ≥ 70% vremena provesti s INR-vrijednostima 2,0 do 3,0⁸: tzv. vrijeme u terapijskom rasponu (*time in therapeutic range*; % TTR). Problem s varfarinom je što uspješnost u svakodnevnoj praksi izrazito varira. Podatci iz švedskoga registra⁹ (51.299 bolesnika s NVAF-om liječenih varfarinom) pokazuju da je to moguće. U daljnjemu istraživanju na temelju istoga registra¹⁰ (tablica 3), na početku je liječenja rizik za tromboembolijske događaje procijenjen na oko 5,6%/godinu; tijekom praćenja prosječni TTR je iznosio 71,4%; stopa ishemijskih moždanih udara/SE iznosila je 1,1 do 1,5/100 bolesničkih godina (1,1 do 1,5% godišnje) upućujući na višestruko niži rizik od očekivanoga. Rizik za krvarenje nije procijenjen, a stopa događaja iznosila je 3,4 do 4,8/100 bolesničkih godina (tablica 3). Slični su rezultati (53 do 57% niži od očekivanoga rizika za moždani udar/SE; velika krvarenja prema očekivanju) (tablica 3) opaženi i u dvama istraživanjima u Danskoj.^{11,12} I u nekim je drugim sredinama pokazana visoka razina antikoagulacije varfarinom.¹³ Svima im je zajedničko da se temelje na sustavima u kojima se: a) TTR određuje sustavno; b) koriste se algoritmima adaptacije doze; c)

TABLICA 4. Sažetak ključnih randomiziranih kliničkih pokusa u kojima su pojedini NOAK-i uspoređeni s varfarinom. U svakom od njih, za bolesnike je određen CHA₂DS₂-VASc zbroj koji je ovdje prikazan kao odgovarajući (~) 1-godišnji rizik za tromboembolijski događaj (TE). Rizik za velika krvarenja nije određen ni u jednom od istraživanja. Rezultati su prikazani kao godišnje stope događaja [(broj bolesnika s događajem/ukupni broj bolesnika/godinu)*100] za bolesnike liječene varfarinom te relativni rizik za događaj u skupinama na NOAK-u vs. varfarinu. Relativni rizik određen je u analizi „vremena do događaja“. Svi relativni rizici prikazani su s 95%-tnim granicama pouzdanosti. Vrijednosti manje od 1,0 znače niži rizik uz NOAK-e, vrijednosti veće od 1,0 znače viši rizik uz NOAK-e. Kada 95% granice pouzdanosti „obuhvaćaju“ 1,0-nema razlike rizika između NOAK-a i varfarina.

	Početni	Rezultati: godišnje stope događaja (%) za varfarin i relativni rizik (vs. varfarin) za NOAK				
	Rizik za TE	Moždani udar/ sustavna embolija	Veliko krvarenje	Hemoragijski moždani udar	Intrakranijsko krvarenje	Smrt
Dabigatran¹⁶						
Varfarin (titriran), n = 6022	~ 4,4%	1,69%	3,36%	0,38%	0,74%	4,1%
Dabigatran 2×150 mg, n = 6076	~ 4,8%	0,66 (0,53-0,82)	0,93 (0,81-1,07)	0,26 (0,14-0,49)	0,40 (0,27-0,60)	0,88 (0,77-1,00)
Dabigatran 2×110 mg, n = 6015	~ 4,4%	0,91 (0,74-1,11)	0,80 (0,69-0,93)	0,31 (0,17-0,56)	0,31 (0,20-0,47)	0,91 (0,80-1,03)
Rivaroksaban²⁰						
Varfarin (titriran), n = 7090	~ 7,2%	2,20%	3,40%	0,44%	0,70%	2,21%
Rivaroksaban 1×20 mg, n = 7081	~ 7,2%	0,88 (0,75-1,03)	1,04 (0,90-1,20)	0,59 (0,37-0,93)	0,67 (0,47-0,93)	0,85 (0,70-1,02)
Apiksaban²²						
Varfarin (titriran), n = 9081	~ 4,2%	1,60%	3,10%	0,47%	0,80%	3,94%
Apiksaban 2×5 mg, n = 9120	~ 4,2%	0,79 (0,66-0,95)	0,69 (0,60-0,80)	0,51 (0,35-0,75)	0,42 (0,30-0,58)	0,89 (0,80-0,99)

postoji mogućnost određivanja INR-a kod kuće (samo-mjerači). Nažalost, puno češće u praksi to nije slučaj. U analizi 27 opservacijskih ispitivanja (sve iz razvijenih zemalja) u bolesnika s NVAf-om¹⁴ TTR je na godišnjoj razini varirao između 29 i 75%; stopa tromboembolijskih događaja varirala je od oko 1 do oko 5/100 bolesničkih godina (od „uspješne profilakse“ do stanja kao bez profilakse), a stopa velikih krvarenja kretala se od 0,5 do oko 7,5/100 bolesničkih godina.¹⁴ Za Hrvatsku ne postoje sustavni podaci o uspješnosti varfarinske antikoagulacije u bolesnika s NVAf-om. Preliminarni rezultati istraživanja u jednoj županijskoj bolnici pokazuju da na godišnjoj razini svega oko 23% bolesnika postiže TTR ≥70% (istraživanje u tijeku).

Infuzija svježije smrznute plazme ili pripravaka protrombinskoga kompleksa gotovo trenutno dokida antikoagulantni učinak varfarina. Po prekidu terapije varfarinom i uz primjenu vitamina K, INR će se sniziti tijekom nekoliko dana.⁸

Novi oralni antikoagulansi (NOAK). NOAK-e karakterizira sljedeće: a) utječu na rezultate testova koagulacije, no ni jedan od standardnih testova nije prediktivan za njihov učinak; b) učinak im je izrazito manje varijabilan od učinka varfarina i predvidiv je, stoga (a) ga nije potrebno nadzirati; (b) svi se primjenjuju u fiksnim dozama; c) eliminiraju se gotovo isključivo

bubrežima pa postoje ograničenja u ljudi sa smanjenom bubrežnom funkcijom; d) svježa smrznuta plazma, aktivirani protrombinski kompleks ili čimbenik koagulacije VII ne mogu dokinuti njihov antikoagulantni učinak.¹⁵

Dabigatran. Standardna doza dabigatrana je 2 × 150 mg/dan. Niža doza, 2 × 110 mg/dan, namijenjena je starijima od 80 godina ili ako se primjenjuje verapamil (povećava bioraspoloživost dabigatrana). Kontraindiciran je uz klirens kreatinina <30 mL/min. U ključnom kliničkom istraživanju, oko 18.100 bolesnika randomizirano je na varfarin, standardnu ili nižu dozu dabigatrana.¹⁶ Očekivani godišnji rizik za tromboembolijske događaje bio je sličan prema skupinama, a varfarin je ostvario protektivni učinak (tablica 4). U odnosu na varfarin, uz standardnu dozu, rizik za moždani udar/SE bio je znatno niži za 34%, rizik za velika krvarenja bio je sličan, rizik za hemoragijske moždane udare bio je znatno niži (74%), kao i rizik za intrakranijska krvarenja (60% niži). Rizik za smrtni ishod bio je blago (oko 12%) niži (tablica 4). Niža doza bila je slična varfarinu u pogledu rizika za moždani udar/SE i smrt, dok su rizici za hemoragijske događaje bili znatno niži (69%) (tablica 4). Od farmakoepidemioloških istraživanja, 3 spomenuta¹⁰⁻¹² navedena su jer je prilično izvjesno da je varfarin u njima ostvario željeni učinak; jer su odlične kvalitete i jer su ih proveli neovisni istraživači. U švedskom istraživanju¹⁰, bolesnici

TABLICA 5. Sažetak triju farmakoepidemioloških istraživanja (označena su nazivima zemalja iz kojih potječu), koja su usporedila razne NOAK-e s optimiziranim varfarinom u dnevnoj praksi u bolesnika s NVAF-om. U svim trima istraživanjima iskorištene su *propensity score* metode za postizanje nepristrane usporedbe između liječenja (vidi tekst). U švedskom istraživanju iskorištena je tehnika „uparivanja“ bolesnika na varfarinu s bolesnicima na pojedinom NOAK-u na temelju istoga zbroja. U dvama istraživanjima iz Danske, iskorištena je tehnika u kojoj svaki bolesnik dobiva ponder na temelju *propensity score*. Rezultati su prikazani za: pojavnost moždanog udara (MU) ili sustavnog embolizma (SE), velikoga krvarenja ili intrakranijskoga krvarenja, odnosno smrti. Za bolesnike liječene varfarinom, prikazan je broj bolesnika s događajem/100 bolesničkih godina praćenja što približno odgovara postotku bolesnika koji tijekom jedne godine doživi događaj. Za NOAK-e, prikazan je relativni rizik u odnosu na varfarin. Relativni rizik određen je analizom „vremena do događaja“. Svi relativni rizici prikazani su s 95%-tnim granicama pouzdanosti. Vrijednosti manje od 1,0 znače niži rizik uz NOAK-e, vrijednosti veće od 1,0 znače viši rizik uz NOAK-e. Kada 95% granice pouzdanosti „obuhvaćaju“ 1,0-nema razlike rizika između NOAK-a i varfarina.

	Moždani udar/SE	Hemoragijski MU	Veliko krvarenje	Intrakranijsko	Smrt
Švedska¹⁰					
Varfarin „uparen“ s dabigatranom, n = 6574	1,47	0,33	3,36	0,72	4,43
Dabigatran, n = 6574 (2 × 150 mg n = 4549, 2 × 110 mg n = 2025)	0,85 (0,67–1,08)	0,24 (0,10–0,55)	0,74 (0,62–0,87)	0,46 (0,30–0,70)	0,81 (0,70–0,93)
Varfarin „uparen“ s rivaroksabanom, n = 8323	1,86	0,43	4,29	0,87	6,53
Rivaroksaban, n = 8323 (1 × 20 mg n = 6304, 1 × 15 mg n = 2019)	0,95 (0,77–1,19)	1,03 (0,65–1,65)	1,06 (0,92–1,23)	0,94 (0,67–1,33)	1,02 (0,90–1,15)
Varfarin „uparen“ s apiksabanom, n = 12.311	1,87	0,45	4,77	0,97	8,06
Apiksaban, n = 12.311 (2 × 5 mg n = 8656, 2 × 2,5 mg n = 3655)	0,92 (0,70–1,20)	0,57 (0,31–1,06)	0,63 (0,52–0,75)	0,56 (0,36–0,85)	0,83 (0,72–0,96)
Danska 1¹¹ (bolesnici na standardnoj dozi NOAK-a)					
Varfarin (titriran) (n = 35.436)	ishemijski/SE 2,33	---	2,98	0,44	6,20
Dabigatran 2 × 150 mg/dan (n = 12.701)	1,01 (0,81–1,27)	---	0,68 (0,58–0,80)	0,39 (0,27–0,56)	0,65 (0,54–0,79)
Rivaroksaban 1 × 20 mg/dan (n = 7192)	0,80 (0,69–0,94)	---	1,03 (0,90–1,17)	0,66 (0,45–0,98)	0,96 (0,87–1,06)
Apiksaban 2 × 5 mg/dan (n = 6349)	1,01 (0,86–1,18)	---	0,63 (0,52–0,76)	0,83 (0,52–1,34)	0,67 (0,58–0,77)
Danska 2¹² (bolesnici na nižoj dozi NOAK-a)					
Varfarin (titriran) (n = 38.893)	ishemijski/SE 2,68	0,50	3,14	---	8,73
Dabigatran 2 × 110 mg/dan (n = 8875)	1,03 (0,92–1,16)	0,59 (0,44–0,80)	0,89 (0,80–1,01)	---	1,05 (0,99–1,12)
Rivaroksaban 1 × 15 mg/dan (n = 3476)	0,92 (0,73–1,15)	1,09 (0,66–1,80)	1,19 (0,99–1,43)	---	1,47 (1,34–1,62)
Apiksaban 2 × 2,5 mg/dan (n = 4400)	1,22 (1,00–1,50)	0,69 (0,40–1,19)	1,10 (0,84–1,44)	---	1,55 (1,39–1,74)

liječeni varfarinom (% TTR 71,4%) „upareni su“ prema svim svojstvima (tzv. *propensity score matching* metoda) s bolesnicima na dabigatranu (oko 1/3 na nižoj dozi): rezultati su bili sasvim slični rezultatima kliničkog istraživanja (tablica 5).

U dvama danskim istraživanjima^{11,12} (tablica 5), metoda kontrole pristranosti bila je drugačija – svaki je bolesnik dobio ponder ovisno o *propensity* zbroju (tzv.

propensity score weighting). U prvome¹¹, bolesnici su primali standardnu dozu dabigatrana: rizik za ishemijski udar/SE bio je praktično isti za dabigatran i varfarin, a rizik za smrtni ishod i hemoragijske događaje znatno niži uz dabigatran (tablica 5). U drugom istraživanju¹² uključeni su samo bolesnici liječeni nižom dozom dabigatrana (tablica 5): rizik za ishemijski udar/SE i smrt bio je praktično isti kao za varfarin, ali je rizik za

hemoragijske događaje bio znatno manji. Sveukupno, odnos dabigatrana spram optimiziranoga varfarina opažen u kliničkom pokusu (tablica 4) isti je i u dnevnoj praksi (tablica 5). U situacijama kad je primjena varfarina suboptimalna, profilaktična korist od dabigatrana očekivano bi bila izražen(ij)a, dok bi se prednost u smislu manjega broja velikih krvarenja vjerojatno smanjila, jer „loša antikoagulacija varfarinom“ tipično znači da je većina vrijednosti INR-a $\leq 2,0$.⁸

Dabigatran je jedini NOAK za koji je trenutno dostupan specifičan antidot – monoklonsko protutijelo protiv dabigatrana (idarucizumab); unutar 30-ak minuta potpuno otklanja antikoagulantni učinak, što traje do 24 sata.¹⁷ Serije bolesnika s NVAF-om, koji su liječeni dabigatranom, ali su ipak doživjeli ishemijski moždani udar pokazuju: ako se primijeni idarucizumab, mogu biti podvrgnuti endovaskularnoj trombektomiji/fibrinolizi bez posebnoga rizika za krvarenje.^{18,19} Učinak dabigatrana spontano prestaje 24 sata nakon posljednje doze u ljudi s očuvanom, i za oko 48 do 72 sata u ljudi sa smanjenom funkcijom bubrega. Dabigatran se uklanja dijalizom.

Rivaroksaban. Standardna doza rivaroksabana je 1×20 mg/dan. Niža doza, 1×15 mg/dan, namijenjena je bolesnicima s klirensom kreatinina 30 do 50 mL/min; uz klirens < 30 mL/min iskustvo je ograničeno, a kontraindiciran je uz klirens < 15 mL/min. U ključnom kliničkom pokusu²⁰, oko 14.200 bolesnika randomizirano je na 1×20 mg/dan rivaroksabana ili varfarina. Rizik za tromboembolizam u tih bolesnika na početku je bio visok, a varfarin je ostvario protektivni učinak (tablica 4). U odnosu na varfarin, uz rivaroksaban je rizik za moždani udar/SE i rizik za velika krvarenja bio je isti, rizik za hemoragijske moždane udare bio znatno niži (41%) kao i rizik za intrakranijska krvarenja (33%). Rizik za smrtni ishod bio je blago niži (oko 15%) (tablica 4). U švedskom farmakoepidemiološkom istraživanju¹⁰ (tablica 5), bolesnici na varfarinu „upareni su“ s bolesnicima na rivaroksabanu (oko 25% na nižoj dozi). Ovdje (tablica 4), nije uočena razlika u riziku za moždani udar/SE, hemoragijski udar, veliko krvarenje, intrakranijsko krvarenje ili smrt, između rivaroksabana i varfarina (tablica 5). Dansko istraživanje sa standardnom dozom¹¹ (tablica 5) pokazalo je rezultate sličnije kliničkom pokusu, no s nižom dozom rivaroksabana¹² nije pokazana prednost u prevenciji ishemijskoga moždanog udara/SE ili hemoragijskih udara (tablica 5), pri čemu je uočen trend većega rizika za velika krvarenja i veći rizik za smrtni ishod nego uz varfarin. Rezultati pokazuju da rivaroksaban u standardnoj dozi i u dnevnoj praksi ostvaruje rezultate poput onih u ključnom kliničkom istraživanju, no za nižu dozu to nije izvjesno.

Ne postoji način za trenutno uklanjanje antikoagulantnog učinka rivaroksabana. Tijekom 2019. godine očekuje se da u EU-u u tu svrhu bude odobren lijek *andeksanet- α* , rekombinantni inaktivni čimbenik ko-

agulacije X.²¹ Učinak rivaroksabana spontano prestaje 24 do 48 sati nakon posljednje doze. Rivaroksaban se ne uklanja dijalizom.

Apiksaban. Standardna doza apiksabana je 2×5 mg/dan. Niža doza, $2 \times 2,5$ mg/dan, namijenjena je onima s klirensom kreatinina 15 do 30 mL/min, ili s kombinacijom bilo kojih od ovih dvaju čimbenika: dob ≥ 80 godina, tjelesna masa < 60 kg, serumski kreatinin > 133 μ mol/L. Kontraindiciran je pri klirensu kreatinina < 15 mL/min. U ključnom kliničkom istraživanju²², 18.200 bolesnika randomizirano je na apiksaban 2×5 mg (N = 9088, od toga 4,7% na nižu dozu) ili na varfarin. Na početku, rizik za tromboembolizam bio je isti u objema skupinama, a varfarin je izvjesno ostvario učinak (tablica 4). U odnosu na varfarin, uz apiksaban rizik za moždani udar/SE bio je znatno niži (oko 21%), te rizik za veliko krvarenje, hemoragijske udare ili intrakranijsko krvarenje, bio je znatno niži (za 31 do 58%). Rizik za smrtni ishod bio je također niži (oko 11%) (tablica 4). U švedskom farmakoepidemiološkom istraživanju¹⁰, bolesnici na apiksabanu (oko 30% na nižoj dozi) „upareni su“ s onima na varfarinu. Kao i u kliničkom istraživanju (tablica 4), rizici za sve hemoragijske događaje i rizik za smrtni ishod bili su niži uz apiksaban, no rizik za moždane udare/SE nije (tablica 5). U danskom istraživanju sa standardnom dozom¹¹ (tablica 5), ponovno su rizici za hemoragijske događaje i smrt bili niži nego uz varfarin, a rizik za moždani udar/SE nije. Konačno, u istraživanju s nižom dozom¹² (tablica 5), rizik za ishemijski moždani udar/SE bio je za 22% viši, a rizik za smrtni ishod 55% viši uz apiksaban nego uz varfarin. Podatci pokazuju da standardna doza apiksabana i u dnevnoj praksi ostvaruje rezultate poput onih u kliničkom istraživanju, no za nižu dozu to nije izvjesno.

Što se tiče dokidanja antikoagulantnog učinka, za apiksaban vrijedi isto što i za rivaroksaban. Učinak spontano prestaje 24 do 48 sati nakon posljednje doze lijeka. Apiksaban se ne uklanja dijalizom.

Na kraju, dobrobit bolesnika glavni je motiv liječnikovih postupaka i sugestija. Međutim, liječnik bi trebao razmišljati i o dobrobiti za populaciju i sustav. Male razlike u broju neželjenih događaja između lijekova u populaciji (velik broj liječenih) pretvaraju se u znatne apsolutne brojke pa time i opterećenje (radno, financijsko) za sustav može biti i relevantno veće ili manje.

ZAKLJUČAK

Uspješna profilaksa moždanog udara/sustavnog embolizma antikoagulansima u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom zahtijeva visoku i doživotnu suradljivost bolesnika. Da bi se to postiglo, potrebna je suradnja kardiologa i obiteljskoga liječnika u komunikaciji jasne informacije o ozbiljnosti stanja i mogućnostima liječenja kako bi se bolesnik mogao aktivno uključiti u proces odlučivanja.

Collaboration between cardiologists and family medicine physicians – the key to successful thromboprophylaxis of patients with non-valvular atrial fibrillation

Vladimir Trkulja

Department of Pharmacology, Zagreb University School of Medicine, Zagreb, Croatia

SUMMARY A successful prophylaxis of stroke/systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) implies prevented event without elevating the risk of serious bleeding. A collaboration between a cardiologist and a family physician is necessary, as the patient requires a complete, understandable and agreed information to understand the need for treatment, therapeutic options, their advantages and disadvantages. This is a prerequisite for the patient to be actively involved and achieve the necessary adherence during a lifelong treatment. The basic information to be communicated to a patient is related to the risk of vascular events associated with NVAF and the key characteristics of medications that may reduce this risk.

KEY WORDS cardiologist; collaboration; family physician; NVAF; thromboprophylaxis

LITERATURA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.; 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):2893–962.
2. Dudley N. Importance of risk communication and decision making in cardiovascular conditions in older patients: a discussion paper. *Qual Health Care*. 2001;10(Suppl 1):i19–22.
3. van den Ham HA, Klungel OH, Singer DE, et al. Comparative Performance of ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc Risk Scores Predicting Stroke in Patients With Atrial Fibrillation: Results From a National Primary Care Database. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Oct 27;66(17):1851–9.
4. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. 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 Feb;32(2):392–8.
5. Schulman S, Kearon C.; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005 Apr;3(4):692–4.
6. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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 Nov;138(5):1093–100.
7. Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med*. 2003 Aug;3(3):221–30.
8. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis—Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013 Dec;110(6):1087–107.
9. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. 2015 Jun;113(6):1370–7.
10. Själander S, Sjögren V, Renlund H, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2018 May 17;167:113–8.
11. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016 Jun 16;353:i3189.
12. Nielsen PB, Skjøth F, Sogaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
13. DeSantis G, Hogan-Schlientz J, Liska G, et al. STABLE results: warfarin home monitoring achieved excellent INR control. *Am J Manag Care* 2014;20:202–9.
14. Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Nov;1(2):84–91.
15. Enriquez A, Lip GY, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace*. 2016 Jul;18(7):955–64.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139–51.
17. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511–20.
18. Pikijsa S, Sztriha LK, Sebastian Mutzenbach J, et al. Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients with Acute Ischemic Stroke Receiving Alteplase: A Systematic Review of the Available Evidence. *CNS Drugs*. 2017 Sep;31(9):747–57.
19. Zhao H, Coote S, Pesavento L, et al. Prehospital idarucizumab prior to intravenous thrombolysis in a mobile stroke unit. *Int J Stroke*. 2018 Jul 17;17:1747493018790081.
20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883–91.
21. Heo YA. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Jul;78(10):1049–55.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.

HR-SC-00050

Samo za zdravstvene radnike

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Vladimir Trkulja, dr. med.

Zavod za farmakologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 11, 1000 Zagreb

E-mail: vtrkulja@mef.hr

Telefon: +385 1 4566 910