

UDK 616.12-008.313-085
COBISS.SR-ID 78579465

ZNAČAJ ORALNE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U PREVENCIJI TROMBOEMOLIJSKIH KOMPLIKACIJA KOD PACIJENTA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM TOKOM 14-TOGODIŠNJEG PRAĆENJA - PRIKAZ SLUČAJA

Anastasija Raščanin (1), Dušan Bastać (1), Mila Bastać (2), Maja Mladenović (3), Igor Đorđioski (3), Ivana Arandjelović(3)

(1)INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", KOSANČIĆEV VENAC BR.16, ZAJEČAR; (2) MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR; (3) ZC ZAJEČAR

Sažetak: UVOD. Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća dugotrajna aritmija i predstavlja jedan od glavnih problema javnog zdravlja pre svega zbog starenja opšte populacije, kod koje se ova aritmija češće javlja i može da izazove tromboembolijski moždani udar. Kardioembolijski moždani udar udružen sa AF je obično težak, sklon recidivima i često fatalan ili sa trajnom nesposobnošću. Uobičajeni faktori rizika za moždani udar sumirani su u kliničkom skor baziranom na faktorima rizika koji se naziva **CHA₂DS₂-VASc** Skor. Antikoagulantni efekat se meri internacionalnim normalizovanim odnosom protrombinskih vremena (PT/INR). Loša kontrola antikoagulantnog efekta povećava rizik kako od tromboembolijskih, tako i od hemoragijskih komplikacija. Optimalan balans između koristi i rizika od primene oralnih antagonista vitamina K (VKA) postiže se kada je INR 2,0 do 3,0 i vreme provedeno u tom terapijskom opsegu (TTR) ≥ 70%. **PRIKAZ SLUČAJA:** Prikazujemo slučaj pacijentkinje gde je sprovedena uspešna prevencija ponovnih tromboembolijskih komplikacija tokom 14-togodišnjeg praćenja. Na ovaj način se potvrđuje značaj oralne antikoagulantne terapije, kada je INR u terapijskom opsegu u najvećem broju merenja. Pacijentkinja M.D, starosti 60 godina prvi put dolazi na pregled u Internističku ordinaciju "Dr Bastać" 2008. godine zbog osećaja nestabilnosti i osećaja lupanja srca. Zbog hipertenzije gradus II koja nije dobro regulisana uzima antihipertenzivnu terapiju dve godine unazad. Pacijentkinja leči povišen holesterol statinima. Navodi da je pre dve godine imala prvi moždani udar a pre godinu dana se desio i drugi moždani udar. Oba moždana udara su verifikovana višeslojnim kompjuter-tomografskim skenom (MSCT) endokranijuma. Našoj pacijentkinji je izračunat visok **CHA₂DS₂-VASc** skor 4 (hipertenzija, ženski pol i prethodni moždani udar) a procenjeni godišnji rizik za moždani udar iznosi 9,27 %. Njen rizik od krvarenja -HAS BLED Skor je umeren i iznosi 2 (hipertenzija, CVI). Na osnovu **CHA₂DS₂-VASc** rizik od neželjenih tromboembolijskih događaja je visok i zahteva uvođenje oralne antikoagulante terapije. Pacijentkinji je uveden u terapiju acenokumarol po šemi da vrednost PT/INR bude između 2.0 i 3.0. Dobra antikoagulisanoost je definisana da 3 do 4 vrednosti PT /INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50 do 60% vremena) dok je slaba antikoagulisanoost: 0-2 izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR <50%). U slučaju naše pacijentkinje TTR iznosi oko 70 % što predstavlja odličnu antikoagulisanoost. Tokom 14 godina praćenja na tri meseca, kao i na skorašnjoj kontroli 2022 godine pacijentkinja se oseća dobro, bez novih tromboembolijskih komplikacija i bez epizoda krvarenja. **ZAKLJUČAK.** Antitrombotskom terapijom sa vitamin K antagonistima postignuta je dobra antikoagulisanoost kod naše pacijentkinje i dugorajna uspešna prevencija kardioembolijskih moždanih udara kod AF. Ističemo potrebu visoke motivisanosti pacijenata za redovno praćenje nivoa antikoagulisanoosti putem INR i punu angažovanost ordinirajućeg lekara. Povodom ovog slučaja ističemo čest problem kašnjenja sa uvođenjem antokoagulantne terapije kod atrijalne fibrilacije. Prevencija moždanog udara je kamen temeljac u zbrinjavanju pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom.

Ključne reči: atrijalna fibrilacija, prevencija moždanog udara, tromboembolijski moždani udar, vitamin K antagonisti, non-vitamin K antikoagulantni lekovi, INR, TTR,

UVOD

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća dugotrajna aritmija i predstavlja jedan od glavnih problema javnog zdravlja pre svega zbog

starenja opšte populacije, kod koje se ova aritmija češće javlja i izaziva tromboembolijski moždani udar [1]. Atrijalnu fibrilaciju (AF) karakteriše dezorganizovana, brza i nepravilna

aktivacija pretkomora, uz nedostatak kontrakcije pretkomora i sa nepravilnom frekvencijom komora. Elektrokardiografski se registruju apsolutno nepravilni RR intervali (zbog čega se naziva i apsolutna aritmija), nedostatak P talasa i pretkomorska frekvenca je veća od 300/min. Faktori rizika za razvoj AF, osim starosti, obuhvataju hipertenziju, dijabetes melitus, oboljenje srca i apneju tokom spavanja/sleep apnea). AF petostruko povećava rizik od ishemijskog moždanog udara. Kardioembolijski moždani udar udružen sa AF je obično težak, vrlo sklon recidivima i često fatalan ili sa trajnom nesposobnošću [2]. Ishemijski moždani udar kod bolesnika sa AF najčešće je uzrokovan diseminacijom tromba formiranog u aurikuli leve pretkomore [3]. Rizik za moždani udar udružen sa AF nije homogen, zavisi od prisustva specifičnih faktora rizika/modifikatora

moždanog udara. Uobičajeni faktori rizika sumirani su u kliničkom skor baziranom na faktorima rizika koji se naziva **CHA₂DS₂-VASC** Skor. Kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost 65-74 godina, dijabetes, periferna vaskularna bolest i ženski pol donose po 1 poen, dok prethodni ishemijski moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA) kao i starost ≥ 75 godina nose 2 poena u ovom skor (TABELA 1). Doživotna antikoagulantna terapija preporučuje se uvek kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u prevenciji moždanog udara kada je **CHA₂DS₂-VASC** skor > 2 kod muškaraca i > 3 kod žena (klasa preporuka I, nivo dokaza A), a može biti razmotrena kod **CHA₂DS₂-VASC** skora = 1 kod muškaraca ili = 2 kod žena (klasa preporuka IIa, nivo dokaza B) [4].

TABELA 1. **CHA₂DS₂-VASC** skor: Klinički faktori rizika za moždani udar i tranzitorni ishemijski atak

| CHA₂DS₂-VASC Skor faktori rizika | | Skor |
|---|------------------------------------|------|
| C | Kongestivna srčana insuficijencija | 1 |
| H | Hipertenzija | 1 |
| A2 | Starost >75 godina | 2 |
| D | Dijabetes | 1 |
| S | Šlog/tranzitorni ishemijski atak | 2 |
| V | Vaskularna bolest | 1 |
| A | Starost 65-74 godina | 1 |
| Sc | Ženski pol | 1 |
| Maksimalni skor | | 9 |

TABELA 2. Jednogodišnja učestalost moždanog udara (%) kod AF prema vednosti **CHA₂DS₂-VASC** skor

| CHA₂DS₂-VASC skor | Jednogodišnja učestalost moždanog udara % |
|--|---|
| 0 | 0.78 |
| 1 | 2.01 |
| 2 | 3.71 |
| 3 | 5.92 |
| 4 | 9.27 |
| 5 | 15.26 |
| 6 | 19.74 |
| 7 | 21.50 |
| 8 | 22.38 |
| 9 | 23.64 |

Pre uvođenja oralne antikoagulantne terapije bi trebalo proceniti rizik od krvarenja i za to se

koristi HAS-BLED skor (hipertenzija, abnormalna bubrežna/renalna funkcija,

predhodni moždani udar, anamneza o krvarenju ili predispozicija, labilan INR, starost preko 65 godina, upotreba droga/alkohola). Ukoliko je on visok, odnosno preko 3, treba razmotriti korekciju faktora rizika koji se mogu

modifikovati i češće pratiti te pacijente. Visok skor nije razlog obustave antikoagulantne terapije već nalaže povećanu opreznost. (klasa preporuka IIa, nivo dokaza B) (TABELA 3) [5].

TABELA 3. HAS-BLED Skor: procena rizika od krvarenja za pacijente sa AF

| Faktori rizika | | Skor |
|-----------------|---|---------|
| H | Hipertenzija | 1 |
| A | Abnormalna funkcija jetre ili bubrega (1 poen za svaki) | 1 ili 2 |
| S | Šlog | 1 |
| B | Krvarenje ili predispozicija | 1 |
| L | Labilne vrednosti INR | 1 |
| E | Stariji od 65 godina | 1 |
| D | Lekovi ili alkohol (1 poen za svaki) | 1 ili 2 |
| Maksimalni skor | | 9 |

Više od 60 godina u prevenciji moždanog udara kod pacijenta sa AF koriste se vitamin K antagonisti (VKA) [6]. Oralni VKA su derivati kumarina koji inhibiraju sintezu vitamin K – zavisnih faktora koagulacije (II, VII, IX i X) u jetri. Predstavnicima ove grupe lekova su acenokumarol, varfarin i fenprokumon [7]. Bezbedna i efikasna primena ovih lekova podrazumeva redovne kontrole pokazatelja intenziteta anti-koagulantnog efekta VKA koji je označen kao INR-a (internacionalni normalizovani odnos protrombinskih vremena pacijenta prema zdravoj kontroli), koji treba da bude u opsegu od 2,0 do 3,0 [8].

Loša kontrola INR-a povećava rizik kako od tromboembolijskih, tako i od hemoragijskih komplikacija, a optimalan balans između koristi i rizika od primene oralnih VKA postiže se kada je TTR odnosno vreme u terapijskom opsegu ≥ 70% [9].

Poslednjih nekoliko godina završeno je više randomizovanih kliničkih studija faze III koje su poredile efekat novih oralnih antikoagulantnih lekova (NOAC ili pravilnije ne-vitamin K antagonista) sa varfarinom u prevenciji trombo-embolizma u AF. Novi lekovi su podeljeni u dve grupe:

- oralni direktni inhibitori trombina (dabigatran) i
- oralni direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban).

Prednost novih lekova leži u manjem broju klinički značajnih interakcija sa hranom i drugim

lekovima i odsustvu potrebe za redovnim laboratorijskim praćenjem antikoagulantnog efekta, uz jednaku efikasnost u prevenciji tromboembolija i manju učestalost značajnih krvarenja u poređenju sa VKA [10,11].

Prikaz slučaja

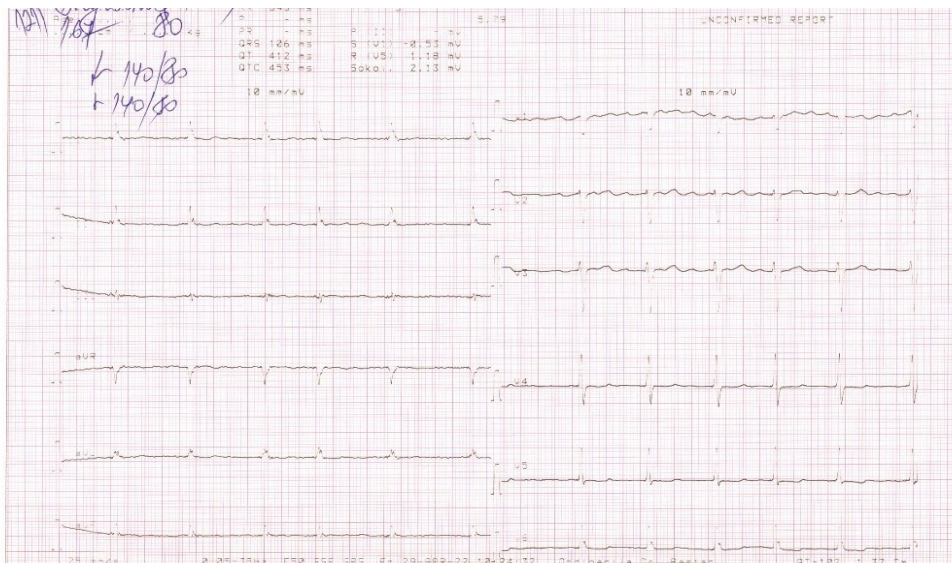
Prikazujemo slučaj pacijentkinje kojim se ukazuje na značaj oralne antikoagulantne terapije, kada je najveći deo vremena INR u terapijskom opsegu između 2-3, u prevenciji ponovnih tromboembolijskih komplikacija tokom 14-togodišnjeg praćenja. Dokumentacija za izradu ovog rada je elektronski zdravstveni karton pacijenta kao i njegova lična medicinska dokumentacija (nalazi laboratorijskih analiza, izveštaji lekara specijalista i otpustna lista). Primenjen je metod retrospektivne analize medicinske dokumentacije.

Radi se o pacijentkinji M.D, starosti 60 godina koja prvi put dolazi na pregled u Internističku ordinaciju "Dr Bastać" 2008. godine zbog osećaja nestabilnosti i osećaja lupanja srca. Zbog hipertenzije gradus II koja nije dobro regulisana uzima antihipertenzivnu terapiju dve godine unazad, leči povišen holesterol statinom. Lupanje i preskakanje srca traje unazad 2 godine. Navodi da je pre dve godine imala prvi moždani udar a pre godinu dana se desio i drugi moždani udar (hemipareza levo). Oba moždana udara su verifikovana višeslojnim kompjuter-tomografskim skenom (MSCT) endokranijuma. Pacijentkinja je nepušač,

predgojazna BMI 29.0 sa izraženom abdominalnom gojaznošću (obim struka 104cm) i metaboličkim sindromom. Pri fizikalnom pregledu utvrđujemo da je pacijentkinja kardiopulmonalno kompenzovana i hemodinamski stabilna. Srčani ritam je nepravilan, tonovi jasni, šumovi se ne registruju. Krvni pritisak na dolasku izmeren na brahijalnoj

arteriji obostrano je 170/100 mmHg. Auskultacijom pluća nalazi se normalan disajni šum. Jetra nije uvećana i nema pretibijanih edema. Hematološke i biohemijske analize su u granicama normale. EKG na dolasku: atrijalna fibrilacija, fr 85/min, normogram, inkompletni blok leve grane, horizontalna depresija ST -0,5 u V5-V6 (Slika 1).

Slika 1. EKG na dolasku iz 2008. godine



Ehokardiografski nalaz iz 2008. godine ukazuje da je leva komora normalnih dimenzija bez hipertrofije miokarda i sa očuvanom globalnom sistolnom funkcijom i dijasolnom disfunkcijom gradus I. Nema segmentnih ispada u kontraktivosti zidova leve komore. Mitralni kuspisi su lako voluminozniji sa minornom mitralnom regurgitacijom. Leva prekomora lako dilatirana, 39 mm merena u standardnom parasternalnom preseku. Desna komora normalnih dimenzija.

Nakon završenog fizikalnog pregleda i dodatne dijagnostike izračunat je rizik od moždanog udara **CHA₂DS₂-VASC** Skor kao i **HAS BLED** Skor. Našoj pacijentkinji je izračunat visok rizik od moždanog udara - **CHA₂DS₂-VASC** skor 4 (hipertenzija, ženski pol i prethodni moždani udar) a procenjeni godišnji rizik za moždani udar iznosi 9,27 %. (TABELA 2). Izračunati rizik od krvarenja - **HAS BLED** Skor iznosi 2 (hipertenzija, CVI). Na osnovu **CHA₂DS₂-VASC** rizik od neželjenih tromboembolijskih događaja je visok i zahteva odmah uvođenje oralne antikoagulantne terapije. Pacijentkinji se u

terapiju uvodi acenokumarol po šemi da vrednost PT/INR bude između 2.0 i 3.0 uz napomenu da ukoliko dođe do epizode ozbiljnog krvarenja obustavi uzimanje acenokumarola, da proveriti vrednost PT/INR-a i da se javi lekaru. Nakon ovog prvog pregleda pacijentkinja je redovno dolazila na kontrolne preglede. PT/INR je rađen u početku na 2 nedelje a kasnije na mesec dana. Kada je postignuta stabilnost u INR, bile su dovoljne kontrole INR na 2 meseca, što je optimalno za ove pacijente.

Vreme u terapijskom opsegu (TTR) nije moglo da se izračuna najčešće korišćenom metodom Rosendaal-a zbog nepostojanja dovoljno velikog broja merenja INR-a u toku godina dana (12 odnosno jednom mesečno). Zato je korišćena metoda koju su u svojoj studiji "Jednogodišnje praćenje kvaliteta oralne antikoagulantne terapije u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i analiza uticaja na kvalitet antikoagulacije" koristili Dr D. Bastać i saradnici gde je kriterijum za odličnu antikoagulanost bio da u toku godinu dana 5 do 7 izmerenih vrednosti PT/INR bude ≥ 2 - TTR

>60-85% vremena). Dobra antikoagulisanošć je definisana da 3 do 4 vrednosti PT/INR budu u terapijskom opsegu (analogno TTR 50-60% vremena) dok je slaba antikoagulisanošć: 0-2 izmerene vrednosti INR u terapijskom opsegu (TTR <50%) [3]. U slućaju naše pacijentkinje TTR iznosi oko 70 % što predstavlja odličnu antikoagulisanošć.

Tokom 14 godina redovnog praćenja na tri meseca, kao i telefonskim konsultacijama oko postizanja optimalnog INR, kao i na skorašnjoj kontroli 29.04.2022. godine, pacijentkinja ima dobru antikoagulisanošć, stabilan INR i subjektivno se oseća dobro. Hipertenzija je regulisana, LDL holesterol <1,4mmol. Zahvaljujući tome pacijentkinja je bez novih tromboembolijskih komplikacija i bez epizoda krvarenja.

DISKUSIJA

Poslednjih nekoliko godina završeno je više randomizovanih klinićkih studija faze III koje su poredile efekat novih oralnih antikoagulantnih lekova sa varfarinom u prevenciji trombo-embolizma u AF. Novi lekovi su podeljeni u dve grupe: oralni direktni inhibitori trombina (dabigatran) i oralni direktni inhibitori faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Prednost novih lekova leži u manjem broju klinićki znaćajnih interakcija sa hranom i drugim lekovima i odsustvu potrebe za redovnim laboratorijskim praćenjem antikoagulantnog efekta, uz jednaku efikasnost u prevenciji tromboembolija i manju učestalost znaćajnih krvarenja u poređenju sa VKA [10,11]. Ali, prikazani slućaj pokazuje da se i klasićnom antitrombotskom terapijom sa VK antagonistima može postići dugotrajna uspešna prevencija ponavljanih kardioembolijskih moždanih udara u bolesnika sa permantnom atrijalnom fibrilacijom.

Visok **CHA₂DS₂-VASC** skor 4 (hipertenzija, ženski pol i prethodni moždani udar) sa procenjenim godišnjim rizikom za moždani udar 9,27 % bio je apsolutna indikacija za uvođenje antikoagulantne terapije kod naše pacijentkinje. Njen rizik od krvarenja - HAS BLED Skor je umeren i iznosi 2 (hipertenzija, CVI). Na osnovu **CHA₂DS₂-VASC** rizik od neželjenih tromboembolijskih događaja je visok i uvedena je odmah oralna antikoagulantna terapija acenokumarolom po šemi da vrednost PT/INR bude između 2.0 i 3.0 Nažalost, zbog kašnjenja u terapijskom smislu, propušćeno je 2 godine od strane ordinirajućih lekara i tek posle

2 moždana udara mi uvodimo antikoagulantnu terapiju. Problem kašnjenja sa uvođenjem antikoagulantne terapije kod posebno asimptomatske AF je veliki u praktićnom radu. Potreban je napor u medicinskoj praksi da se rano uvede oralna antikoagulantna terapija kod AF i izbegnu dobro preventabilni događaji kao što je kardioembolijske komplikacije, posebno moždani udar.

Osobe koje nemaju finansijsku mogućnost za uzimanje NOAK-a, mogu biti adekvatno lećene kvalitetnom antikoagulacijom dikumarolskim preparatima (VKA) uz angažovanje ordinirajućeg lekara i motivisanost pacijenta. Ipak, jasne indikacije za prelazak sa antagonista vitamina K na NOAK bez obzira na finansijsko opterećenje pacijenta jesu: labilan INR, česta krvarenja, tromboembolijski ataci uprkos relativno dobrom vremenu provedenom u terapijskom opsegu (TTR).

Sa druge strane antagonista vitamina K imaju prednost kod AF u prevenciji moždanog udara kada su novi antikoagulantni lekovi (NOAC, non-VK antagonisti) kontraindikovani kod AF u sklopu mitralne stenozе i kod mehanićkih vešćaćkih valvula. Takođe, kod teže bubrežne insuficijencije, kada je brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min i kod svih bolesnika na hemodijalizi mora se sa NOAK-a preći na dikumarolske preparate.

ZAKLJUČAK

Prikazani slućaj potvrđuje stav da se i u eri novih antikoagulantnih lekova NON-VK antagonista (NOAK-a) klasićnom antitrombotskom terapijom sa Vitamin K antagonistima može postići dobra antikoagulisanošć i dugotrajna uspešna prevencija ponavljanih kardioembolijskih moždanih udara u bolesnika sa permantnom ali i paroksizimalnom atrijalnom fibrilacijom na osnovu **CHA₂DS₂-VASC** skora. Takođe se može postići odsustvo znaćanih hemoragijskih komplikacija, ćiji rizik procenjujemo HAS BLED Skorom.

Tokom 14 godina praćenja na tri meseca, kao i na skorašnjoj kontroli, 2022. godine naša pacijentkinja je bez novih tromboembolijskih komplikacija i bez epizoda krvarenja. To dokazuje da bolesnici sa atrijalnom fibrilacijom mogu biti adekvatno lećeni kvalitetnom antikoagulacijom dikumarolskim preparatima uz veliko angažovanje ordinirajućeg lekara i dobru

motivisanost pacijenta i kada nemaju finansijske mogućnosti za prelazak na NON VITAMIN K antikoagulantne lekove.

Povodom ovog slučaja ističemo čest problem kašnjenja sa uvođenjem antikoagulantne terapije kod atrijalne fibrilacije. Potreban je napor u medicinskoj praksi da se

rano uvede oralna antikoagulantna terapija kod AF i izbegnu dobro preventabilni događaji kao što su kardioembolijske komplikacije posebno moždani udar. Prevencija moždanog udara je kamen temeljac u zbrinjavanju pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom.

REFERENCE:

1. Tatjana S. Potpara, Marina M. Ličina, et al. Prevencija tromboembolijskih komplikacija atrijalne fibrilacije: savremeni aspekti i perspective. *Srce i krvni sudovi*. 2012; 31(2): 68-76.
2. Kasper D, Hauser S, Jameson L. et al. Harisonovi principi interne medicine - prevod sa engleskog jezika. 2021; 19(2):1485-1486.
3. Arandelović I, Raščanin A, Bastać M, Bastać D. Jednogodišnje praćenje kvaliteta oralne antikoagulantne terapije u bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i analiza uticaja na kvalitet antikoagulacije. *Timočki medicinski glasnik*. 2017; 42 (4): 224-235.
4. Pharithi RB, Ranganathan D, O'Brien J, Egom EE, Burke C, Ryan D et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. *Irish Journal of Medical Science*. 2019; 188(1): 101-8.
5. Tze-Fan Chao, Milan A Nedeljkovic, Gregory Y H Lip, Tatjana S Potpara. Stroke prevention in atrial fibrillation: comparison of recent international guidelines. *European Heart Journal Supplements*. 2020; 22(suppl 0): 053-060.
6. Gregory Y H Lip, Deirdre A Lane. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(19):1950-62.
7. Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, et al. National assessment of w anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(13):1407-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002601.
8. V. Jokić, N. Jokić, M. Polovina, Tatjana S. Potpara. Upućenost obolelih od atrijalne fibrilacije u osnove oralne antikoagulantne terapije. *Srce i krvni sudovi*. 2015;34(2):46-50.
9. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1:84-91.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*;365:883-891.
11. 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;365:981-992.