

# Kvalita antikoagulačnej liečby warfarínom u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v podmienkach ambulantnej praxe na Slovensku

Hatala R<sup>1</sup>, Urban L<sup>1</sup>, Hlivák P<sup>1</sup>, Smolková K<sup>2</sup>, Spitzerová H<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, Slovenská republika, <sup>2</sup>Boehringer-Ingelheim RCV, Slovenská republika*

Hatala R, Urban L, Hlivak P, Smolkova K, Spitzerova H. **Quality of oral anticoagulation therapy with warfarin in the outpatient clinical practice in Slovakia in patients with nonvalvular atrial fibrillation.** *Cardiology Lett.* 2012;21(2):113–123

**Abstract.** *Background:* Correct management of oral anticoagulation therapy with warfarin is crucial for effective prevention of stroke and systemic thromboembolism in higher risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Warfarin therapy is effective and safe only under the condition that the achieved anticoagulation level is within the optimal therapeutic range with INR values 2-3. Warfarin is widely used drug for the prevention of thromboembolism of atrial fibrillation in clinical practice in Slovakia, however, there are no systematic data on the quality of anticoagulation management in these patients.

*Objective:* The aim of this retrospective multicentre epidemiological survey was to evaluate the quality of anticoagulation in real life outpatient clinical practice among cardiologists and internists working in the Slovak Republic.

*Patients and methods:* This survey has recruited patient with nonvalvular atrial fibrillation using warfarin continuously without interruption for at least two years. The quality of anticoagulation therapy management was assessed as the proportion of time when the patients was within optimal therapeutic range of INR 2-3 during the last 12 months of anticoagulation therapy (time in therapeutic range – TTR). The data were acquired retrospectively from charts of 540 patients (55% men). Mean age of men was 65.4 years (SD 9.1); the mean age of women was 70.5 years (SD 8.6). All patients were systematically followed in outpatient clinics of 108 internists and cardiologists. The regional distribution of patients corresponds to the demographic distribution of the Slovak population.

*Results:* In the analyzed cohort of patients with nonvalvular atrial fibrillation the observed TTR has achieved 56%. The mean time interval between INR controls was 40.3 days (SD 0,7 days). We have identified significant differences in the quality of anticoagulation therapy among internists and cardiologists as well as among individual regions within Slovakia.

*Conclusions:* The presented analysis of the quality of anticoagulation therapy with warfarin in real life outpatient clinical practice in the Slovak Republic in patients with nonvalvular atrial fibrillation demonstrated a suboptimal level of anticoagulation with INR outside the therapeutic range in 44% of time. These results are comparable with the data from several national registries from other countries and point out to a need for principal improvement of the prevention of thromboembolic complications in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Fig. 15, Tab. 1, Ref. 16, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Key words:** atrial fibrillation – stroke prevention – anticoagulation therapy – warfarin

Z <sup>1</sup>Oddelenia arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Slovenská republika a <sup>2</sup>Boehringer-Ingelheim s.r.o., Slovenská republika

Do redakcie prišlo dňa 30. marca 2012; prijaté dňa 4. apríla 2012

Spracovanie dát štúdie bolo podporené grantom firmy Boehringer-Ingelheim s.r.o., Slovenská republika

**Adresa pre korešpondenciu:** Prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., FESC, FACC, Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: [hatala@nusch.sk](mailto:hatala@nusch.sk)

Hatala R, Urban L, Hlivák P, Smolková K, Spitzerová H. **Kvalita antikoagulačnej liečby warfarínom u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v podmienkach ambulantnej praxe na Slovensku.** Cardiology Lett. 2012;21(2):113–123

**Abstrakt.** Správny manažment perorálnej antikoagulačnej liečby warfarínom je rozhodujúcim faktorom účinnej prevencie cievnych mozgových príhod a systémového tromboembolizmu u rizikových pacientov s fibriláciou predsiení. Liečba warfarínom je adekvátne účinná a bezpečná len za predpokladu, že dosiahnutá hladina antikoagulácie sa pohybuje v optimálnom rozpätí INR 2-3. Hoci je warfarín aj na Slovensku často využívaným liekom v prevencii tromboembolizmu pri fibrilácii predsiení, nemáme k dispozícii systematické údaje o kvalite antikoagulačného manažmentu týchto pacientov.

*Cieľom* predkladaného retrospektívneho, multicentrického prieskumu bolo posúdiť v reálnej ambulantnej klinickej praxi kvalitu OAK liečby riadenej vybranými kardiológmi a internistami na území SR.

*Pacienti a metódy:* Do prieskumu boli zaradení pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení užívajúci warfarín kontinuálne bez prerušenia počas aspoň dvoch rokov. Kvalita manažmentu antikoagulačnej liečby sa hodnotila ako podiel času, kedy bol pacient v terapeutickom rozpätí INR 2-3 počas posledných 12 mesiacov antikoagulačnej liečby (Time in Therapeutic Range, TTR). Údaje sa získavali retrospektívne zo zdravotných záznamov od 540 pacientov (55 % mužov a 45 % žien). Priemerný vek mužov bol 68,4 rokov (SD 9,1), priemerný vek žien bol 70,5 roku (SD 8,6). Pacienti boli systematicky sledovaní v ambulanciách 108 internistov a kardiológov. Regionálne rozloženie pacientov zodpovedá demografickej distribúcii obyvateľstva na Slovensku.

*Výsledky:* Čas v terapeutickom rozpätí (TTR) antikoagulácie pri liečbe warfarínom u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsiení bol v analyzovanom súbore 56 %. Zistili sa významné rozdiely v kvalite antikoagulačnej liečby medzi internistami a kardiológmi, ale aj medzi jednotlivými regiónmi Slovenska.

*Záver:* Predkladaná analýza kvality perorálnej liečby warfarínom v reálnej ambulantnej klinickej praxi v SR zistila v sledovanom súbore chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsiení suboptimálnu hladinu antikoagulácie u 44 % chorých. Tieto výsledky sú porovnateľné s údajmi z viacerých registrov z iných krajín a poukazujú na potrebu zásadného skvalitnenia prevencie tromboembolických komplikácií u pacientov s touto diagnózou. Obr. 15, Tab. 1, Lit. 16, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Kľúčové slová:** fibrilácia predsiení – prevencia cievnej mozgovej príhody – antikoagulačná liečba – warfarín

Fibrilácia predsiení je najčastejšia srdcová arytmia, ktorá na základe konzervatívnych odhadov postihuje 1 – 2 % všeobecnej dospeljej populácie (1, 2). Morbiditný a mortalitný dopad arytmie je predovšetkým ovplyvnený rizikom tromboembolických komplikácií, osobitne náhlejšieho cievnej mozgovej príhody (NCMP) (3, 4). Údaje z medzinárodných registrov pripúšťajú, že až 30 % všetkých NCMP je podmienených kardiálnym tromboembolizmom, ktorý je v drvivej väčšine prípadov spôsobený FP (5).

## Dizajn prieskumu

Do epidemiologického prieskumu sa zaraďovali pacienti z kardiologických a interných ambulancií s diagnózou nevalvulárnej fibrilácie predsiení (FP) liečení warfarínom minimálne dva roky. Prieskum sa realizoval v 108 ambulanciách v období od februára do marca 2011. V každej ambulancii sa získali údaje zo zdravotných záznamov od piatich konzekutívnych pacientov, ktoré sa zaznamenali do zberných hárkov.

### Inklúzne kritériá:

Pacienti s diagnostikovanou nevalvulárnou fibriláciou predsiení a liečení warfarínom minimálne dva roky, u ktorých sú k dispozícii hodnoty INR za posledných 12 mesiacov.

### Exklúzne kritériá:

- Pacienti s kontraindikáciami pre antagonistov vitamínu K uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Pacienti, ktorí z akéhokoľvek dôvodu prerušili za posledných 12 mesiacov liečbu warfarínom.

### Primárny cieľ:

Získať hodnoty INR za účelom vyhodnotenia liečby warfarínom v reálnej ambulantnej praxi na Slovensku.

### Sekundárne ciele

- Získať demografické údaje o pacientoch s FP z klinickej praxe na Slovensku.
- Získať údaje o tom, kto vykonáva sledovanie INR hodnôt u pacientov, ktorí sú dlhodobo liečení warfarínom.
- Analyzovať dôvody, prečo pacienti s FP nedostávajú liečbu warfarínom.

## Štatistika

Údaje sa zbierali formou vytlačených zberných hárkov a spracovávali v štatistickom centre centrálnou digitalizáciou. Kvalita zozbieraných údajov bola adekvátna na vyhodnotenie cieľov prieskumu. Podiel chýbajúcich alebo nekonzistentných údajov bol na úrovni 1%.

### Veľkosť sledovanej populácie

V tomto prieskume sa zozbierali a analyzovali údaje od 540 pacientov. Plánovaná veľkosť populácie bola 500 pacientov, počet analyzovaných pacientov bol teda dostatočný na vyhodnotenie a splnenie definovaných cieľov prieskumu. Všetky údaje pacientov boli zahrnuté do prieskumu a analýzy sa realizovali zo všetkých údajov od 540 pacientov (full data set).

### Štatistická analýza

Vzhľadom na exploratívny charakter viacerých cieľov prieskumu sa použili základné metódy deskriptívnej štatistiky. V niektorých prípadoch sú výsledky doplnené intervalom spoľahlivosti (Confidence interval, CI). Výsledok primárnej hypotézy sa analyzoval použitím štandardnej metódy testovania hypotézy – Fisherov exaktný test, testy na kontingenčných tabuľkách, t-test a regresie.

Všetky údaje (full data set) od všetkých pacientov sa použili na štatistickú analýzu, nerealizoval sa žiadny výber pacientov pre žiadny typ analýzy.

### Výsledky

Epidemiologický prieskum prebiehal v 108 ambulanciách, z toho bolo 59 % interných a 41 % kardiologických.

### Demografické údaje

V sledovanej populácii bolo 55 % mužov a 45 % žien. Priemerný vek mužov bol 68,4 rokov (SD  $\pm$  9,1) (SD – smerodajná odchýlka), priemerný vek žien bol 70,5 roka (SD  $\pm$  8,6). Rozdiel v priemernom veku medzi pohlaviami bol štatisticky významný ( $p < 0,05$ ). V populácii nad 80 rokov bolo viac žien (**obrázok 1**).

Regionálne rozloženie pacientov v prieskume sa porovnáva s celkovou distribúciou obyvateľstva na Slovensku. Podiel pacientov zo západného Slovenska bol 28 %, zo stredného Slovenska 32 %, z východného Slovenska 27 % a z Bratislavy 13 % (**obrázok 2**).

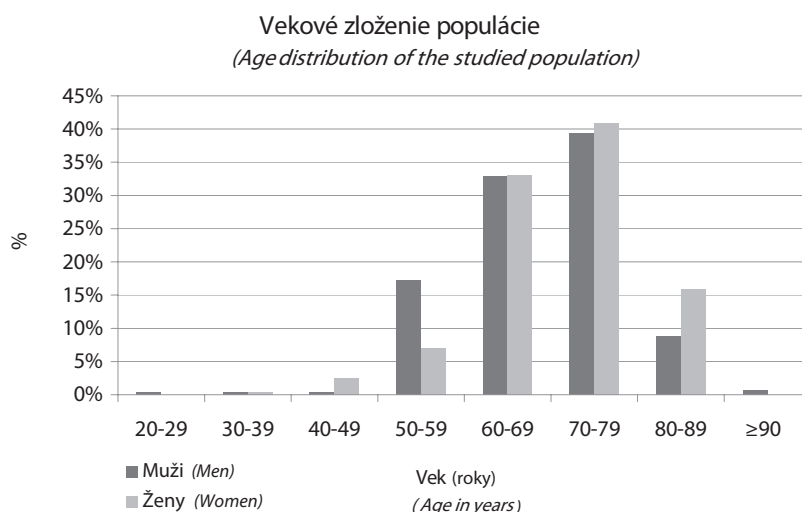
### Diagnóza fibrilácie predsiení a liečba warfarínom

Priemerná dĺžka trvania fibrilácie predsiení u pacientov zaradených do štatistiky bola 5,25 roka (SD  $\pm$  4,97), stredová hodnota bola štyri roky (**obrázok 3**). 12 % pacientov malo FP diagnostikovanú kratšie ako dva roky, avšak aj títo pacienti boli zaradení do analýzy, lebo mali platné údaje o INR kontrolách za posledných 12 mesiacov, ktoré sa použili na stanovenie TTR.

Všetci pacienti zaradení do prieskumu boli liečení warfarínom tak, ako to vyžadovali kritériá na zaradenie do prieskumu. Väčšina pacientov – 82,7 % (SD  $\pm$  3,13 %) mala iniciovanú liečbu warfarínom do jedného roka od stanovenia diagnózy FP, po viac ako dvoch rokoch sa začala liečba warfarínom u 10,1 % pacientov. Ostatní pacienti začali užívať warfarín v období 1 – 2 rokov od stanovenia diagnózy (**obrázok 4**). Súbežnú antitrombotickú liečbu užívalo 8,3 % pacientov – klopidogrel 1,5 %, kyselinu acetylsalicylóvu (KAS) 6,3 %, tiklopidín 0,4 % a dipyridamol + KAS 0,2 % (**obrázok 5**).

### Liečba warfarínom a čas v terapeutickom rozpätí (TTR) hladiny antikoagulácie

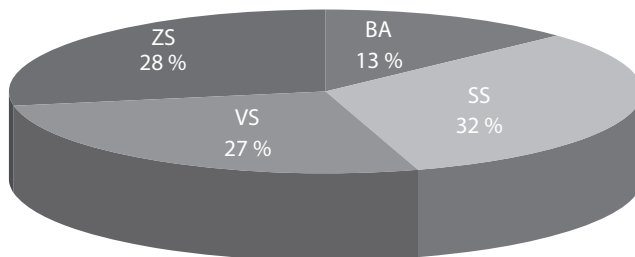
V súčasnosti neexistujú jednotné kritériá alebo publikovaná jednotná definícia adekvátne kontrolovanej antikoagulačnej liečby antagonistami vitamínu K (VKA), t. j. dobre nastavenej liečby s VKA v rozpätí INR 2-3 pri chronickej



**Obrázok 1** Vekové zloženie populácie v prieskume

Figure 1 Age distribution of the studied population

Pacienti a regionálne zastúpenie  
(Regional geographic distribution of patients in the cohort)

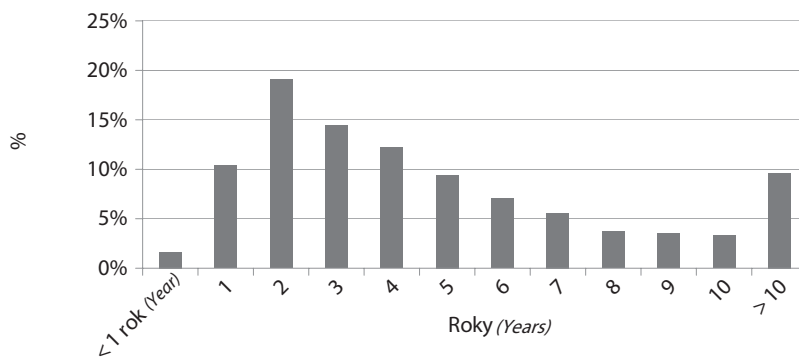


**Obrázok 2** Zastúpenie pacientov z jednotlivých regiónov Slovenska

*Figure 2* Regional geographic distribution of patients in the cohort

ZS – Západné Slovensko (Western Slovakia), BA – Bratislava (capital of the country), SS – Stredné Slovensko (Central Slovakia), VS – Východné Slovensko (Eastern Slovakia)

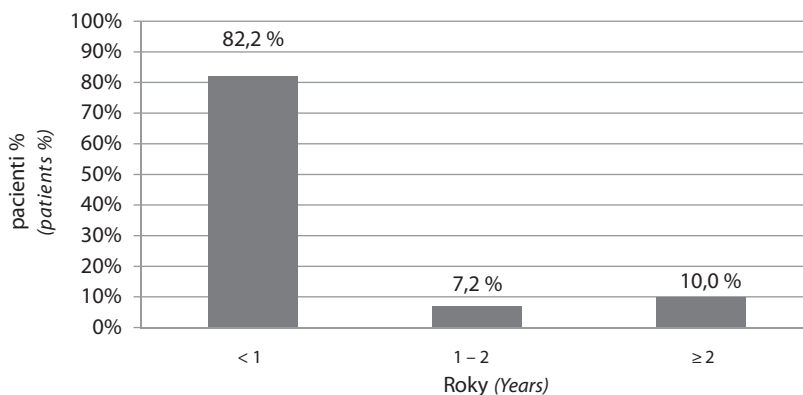
Čas od prvej diagnózy FP  
(Time since the first diagnosis of AF)



**Obrázok 3** Čas od prvej diagnózy FP

*Figure 3* Time since the first diagnosis of AF

Čas od diagnózy FP do iniciácie liečby warfarínom  
(Time from AF diagnosis to warfarin therapy initiation)



**Obrázok 4** Čas od diagnózy FP do iniciácie liečby warfarínom

*Figure 4* Time from AF diagnosis to warfarin therapy initiation

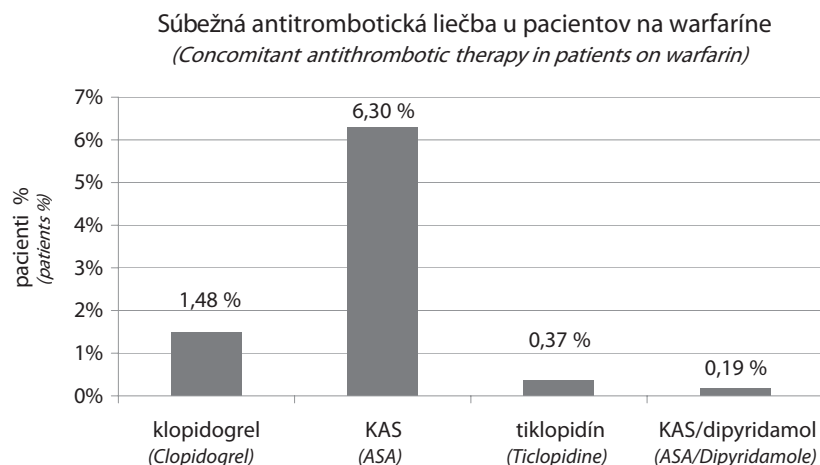
**Obrázok 5** Súbežná antitrombotická liečba u pacientov liečených warfarínom

Figure 5 Concomitant antithrombotic therapy in patients treated with warfarin

KAS – kyselina acetylsalicylová (ASA – acetylsalicylic acid)

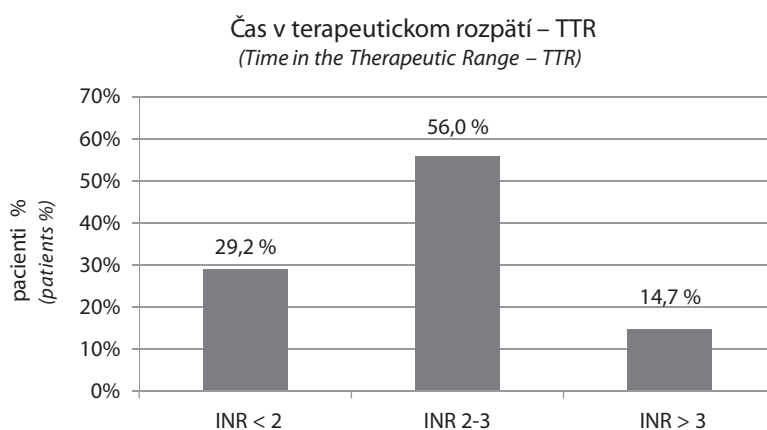
**Obrázok 6** Čas v terapeutickom rozpätí (TTR) stanovený tradičnou metódou

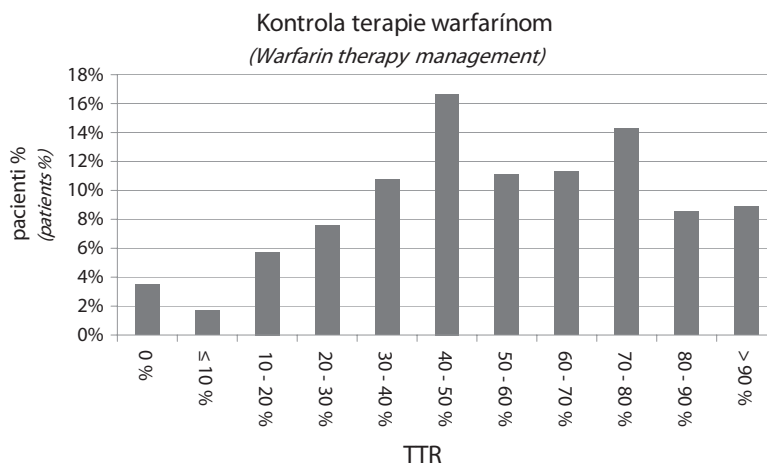
Figure 6 Time in the Therapeutic Range (TTR) determined with traditionally method

terapii. V rutinej praxi sa najčastejšie používa vyjadrenie kontroly antikoagulačnej liečby ako čas v terapeutickom rozpätí INR (Time in Therapeutic Range, TTR), čo je percento hodnôt INR v rozpätí 2 – 3. Existujú tri základné metódy stanovenia času v terapeutickom rozpätí: tradičná metóda, Rosendaalova metóda a prierezová metóda (cross sectional method). Najjednoduchšia a využiteľná i v bežnej klinickej praxi je tradičná metóda, ktorá sa vypočíta pomerom počtu INR hodnôt v rozpätí 2 – 3 k celkovému počtu INR hodnôt, pričom čas v terapeutickom rozpätí (TTR) sa vyjadruje v percentách. Rosendaalova metóda sa najčastejšie využíva pre najväčšiu presnosť v klinických štúdiách s VKA (6). Pre tento epidemiologický prieskum sme použili tradičnú metódu.

Čas v terapeutickom rozpätí stanovený tradičnou metódou bol 56 %, pričom 29,2 % návštev/kontrol INR bolo pod a 14,7 % nad terapeutickým rozpätím INR 2-3 (**obrázok 6**). 45,9 % pacientov malo viac ako 50 % návštev (meraní) mimo terapeutického rozpätia INR 2-3 (**obrázok 7**).

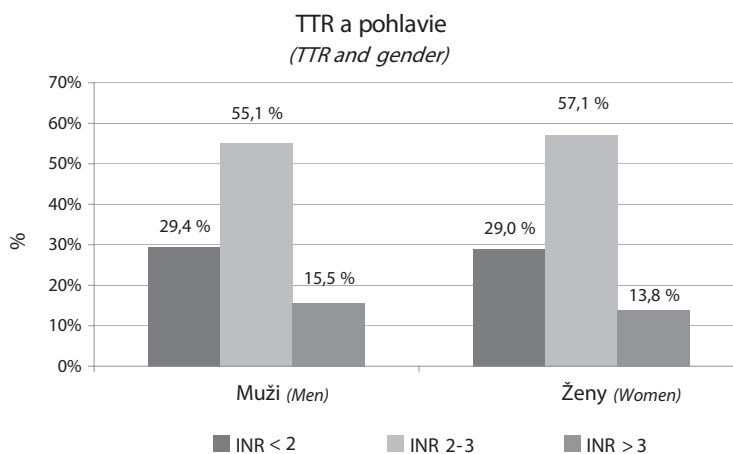
Nezaznamenal sa štatisticky významný rozdiel v TTR medzi pohlaviami ( $p = 0,16$ ) (**obrázok 8**), ani rozdiel v kvalite manažmentu liečby pacientov mladších ako 80 rokov rozdelených podľa dekád veku ( $p = 0,968$ ) (**obrázok 9**).

Štatisticky významný rozdiel v manažmente liečby warfarínom sa zaznamenal medzi regiónmi. Úroveň kontroly bola horšia u pacientov na východnom Slovensku oproti západnému Slovensku a Bratislave ( $p < 0,001$ ) (**obrázok 10**). Na



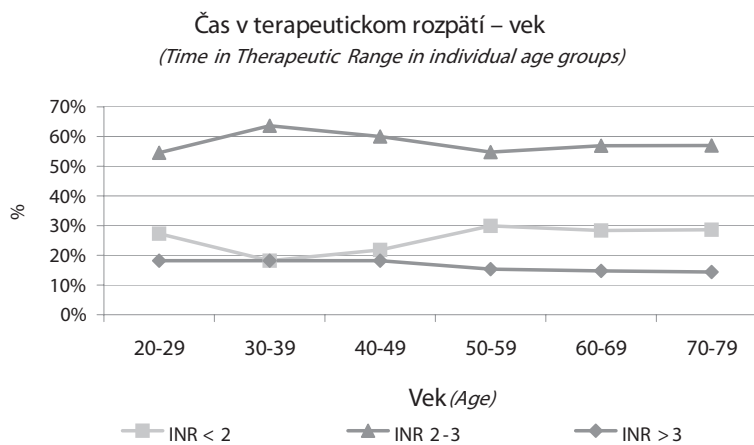
**Obrázok 7 Kontrola terapie warfarínom – relatívne zastúpenie pacientov v jednotlivých deciloch TTR**

*Figure 7 Warfarin therapy management – relative representation of patients in individual deciles of TTR values*



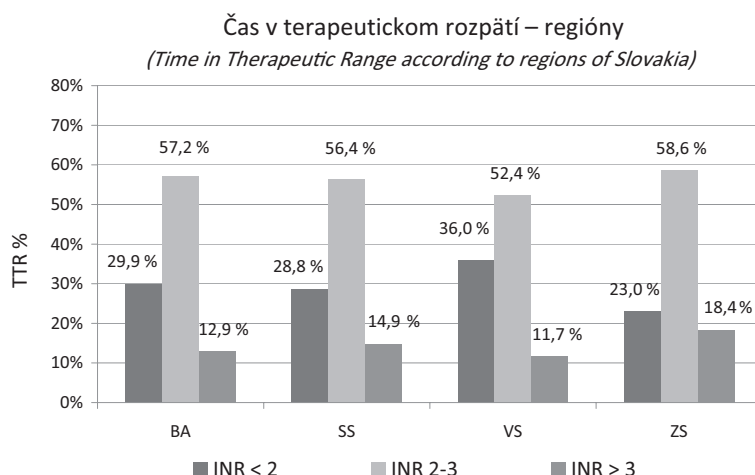
**Obrázok 8 Čas v terapeutickom rozpätí u mužov a žien**

*Figure 8 Time in the Therapeutic Range in men and women*



**Obrázok 9 Čas v terapeutickom rozpätí v jednotlivých vekových skupinách**

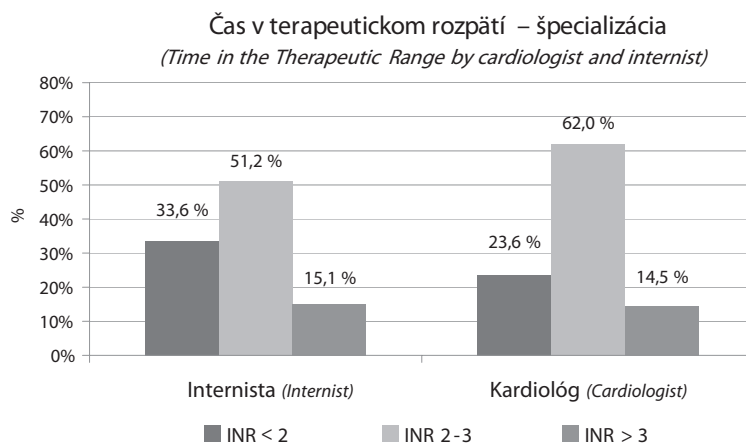
*Figure 9 Time in Therapeutic Range in individual age groups*



**Obrázok 10** Čas v terapeutickom rozpätí podľa regiónov Slovenska

Figure 10 Time in Therapeutic Range of patients from different geographic regions of Slovakia

BA – Bratislava (capital of the country), SS – Stredné Slovensko (Central Slovakia), VS – Východné Slovensko (Eastern Slovakia), ZS – Západné Slovensko (Western Slovakia)



**Obrázok 11** Čas v terapeutickom rozpätí v ambulancii kardiológa a internistu

Figure 11 Time in the Therapeutic Range by speciality (cardiologist and internist)

východnom Slovensku je väčšia tendencia udržiavať hladinu antikoagulácie na nižších hodnotách, nezriedka pod terapeutickým rozpätím.

Zaznamenal sa signifikantný rozdiel v manažmentne terapie warfarínom podľa špecializácie lekárov, lepšie kontrolovaní boli pacienti dispenzarizovaní kardiológmi než internistami ( $p < 0,001$ ) (obrázok 11).

#### Vyhodnotenie návštev u špecialistov

Priemerný počet návštev/INR kontrol počas sledovaného 12-mesačného obdobia bol 9,8 (SD  $\pm$  3,8). Prehľad počtu návštev s pomerným zastúpením pacientov zobrazuje obrázok 12.

Priemerný čas medzi dvoma návštevami bol 40,3 dňa (SD  $\pm$  0,4), stredová hodnota 34 dní. Čas do ďalšej návštevy bol priemerne o tri dni kratší u kardiológov, ako u internistov. Čas do ďalšej návštevy sa odlišoval medzi regiónmi s najväčším rozdielom medzi Bratislavou a stredným Slovenskom (v Bratislave čas kratší o 7,5 dňa). Čas do ďalšej návštevy bol najkratší u pacientov s INR > 3. Ďalšie údaje relevantné pre charakterizovanie časovej distribúcie kontrolných návštev sú zhrnuté v tabuľke 1.

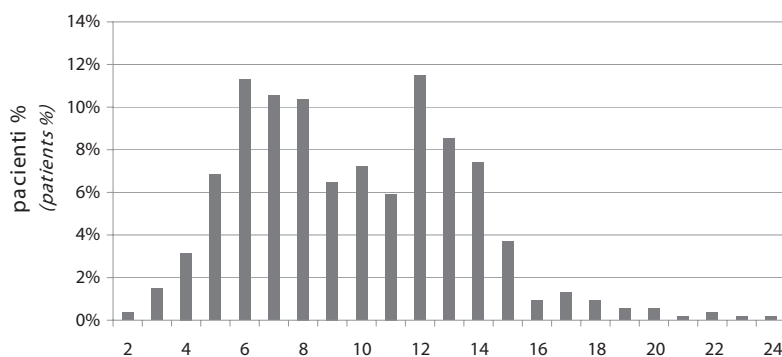
Nezaznamenal sa signifikantné rozdiely v INR hodnotách v priebehu 12 mesiacov, ako by sa mohlo predpokladať vzhľadom na sezónnu variabilitu stravy s možnosťou potravinových interakcií s warfarínom (obrázok 13).

**Tabuľka 1** Čas do ďalšej návštevy/INR kontroly podľa špecializácie, regiónu a INR hodnoty**Table 1** Time to next visit/INR control according to specialization, region and INR value

	Priemer (Mean) dni (days)	Dolná hranica (Lower limit) 95 % dni (days)	Horná hranica (Upper limit) 95 % dni (days)	Medián (Median) dni (days)	Dolná hranica (Lower limit) 95 % dni (days)	Horná hranica (Upper limit) 95 % dni (days)	p-value
Celkom (Total)	40,3	39,5	41,0	34,0	33,0	34,0	
Internista (Internist)	41,6	40,4	42,8	34,0	33,0	34,0	0,001
Kardiológ (Cardiologist)	38,6	37,7	39,6	33,0	33,0	34,0	
BA	36,4	34,6	38,1	31,0	28,0	35,0	
ZS (WS)	39,4	38,1	40,8	34,0	33,0	35,0	
SS (MS)	43,9	42,2	45,6	35,0	33,0	36,0	< 0,0001
VS (ES)	39,2	37,8	40,7	31,0	28,0	35,0	
INR < 2	40,5	38,9	42,0	33,0	32,0	34,0	
INR 2-3	41,7	40,6	42,7	35,0	34,0	35,0	< 0,0001
INR > 3	34,7	32,8	36,6	29,0	28,0	31,0	

BA – Bratislava (capital of the country), SS – Stredné Slovensko (Central Slovakia), VS – Východné Slovensko (Eastern Slovakia), ZS – Západné Slovensko (Western Slovakia)

Počet INR kontrol/návštev v ambulancii  
(Number of INR controls / visits of the physician)

**Obrázok 12** Počet INR kontrol/návštev v ambulancii kardiológa a internistu v priebehu 12 mesiacov**Figure 12** Number of INR controls/visits by cardiologist and internist during the 12 months of follow-up

Súčasťou epidemiologického prieskumu bol aj dotazník pre lekárov, ktorého cieľom bolo získať všeobecné informácie o pacientoch s FP v danej ambulancii (pozri sekundárne ciele prieskumu).

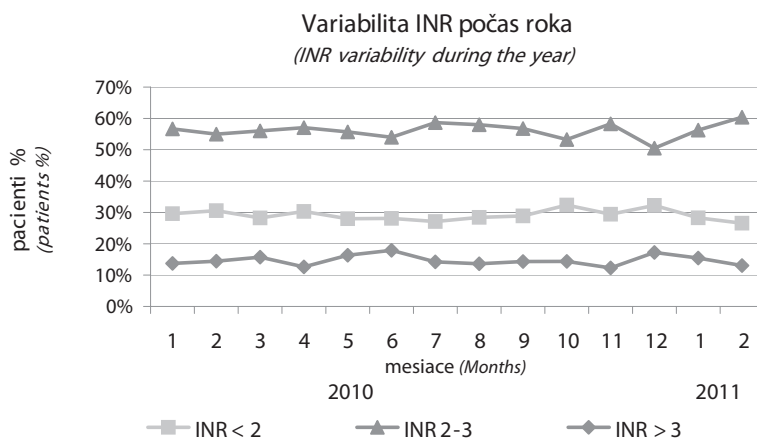
Z dotazníkovej ankety sa od lekárov-špecialistov zistili nasledovné skutočnosti:

- priemerný počet pacientov s FP v jednom centre/ambulancii je 247, variačné rozpätie v rámci centier je 8 – 1 860 pacientov
- 73 % pacientov s FP je liečených warfarínom, avšak zaznamenali sa veľké rozdiely medzi jednotlivými centrami

(variačný rozptyl od 6 % až do 100 % liečených pacientov warfarínom v danom centre)

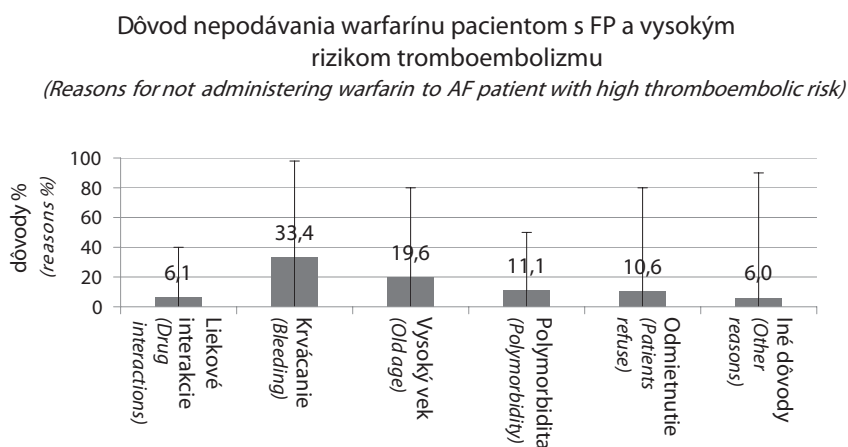
- najvýznamnejším dôvodom nepodania warfarínu je obava z krvácania, potom nasleduje vysoký vek, polymorbidita, odmietnutie liečby pacientom a najmenej dôležitý dôvod odmietnutie liečby warfarínom sú liekové interakcie (**obrázok 14**)
- 56 % internistov a 54 % kardiológov kontroluje INR svojich pacientov, 0,2 % pacientov si kontroluje INR samostatne, okrem toho kontroly vykonáva 18 % praktických lekárov a 14 % hematológov (**obrázok 15**)





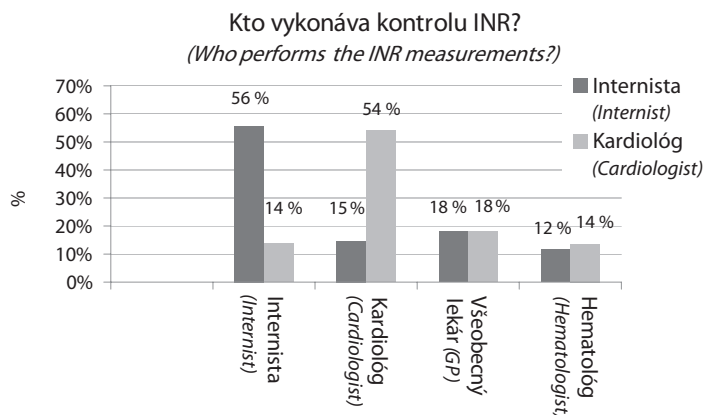
**Obrázok 13 Variabilita INR v priebehu 12 mesiacov**

Figure 13 INR variability during the year



**Obrázok 14 Dôvody, prečo pacient nedostane liečbu warfarínom**

Figure 14 Reasons of not administering warfarin to high risk AF patient



**Obrázok 15 Podiel jednotlivých špecializácií na manažmente pacienta liečeného warfarínom**

Figure 15 Relative participation of different medical specialities on anticoagulation management of AF patients

## Diskusia

Riziko cievnej mozgovej príhody je u chorých s fibriláciou predsieň päťnásobne vyššie v porovnaní s pacientmi v sínusovom rytme (7). Antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K má potenciál signifikantne znížiť toto riziko na jednu tretinu (8). Predpokladom účinnej a bezpečnej antikoagulačnej liečby je najmä starostlivé monitorovanie hladiny antikoagulácie pri podávaní warfarínu. V klinickej praxi predstavuje úzke terapeutické okno warfarínu zásadný problém. Pre optimálnu účinnosť je potrebné, aby sa hladina antikoagulácie pohybovala v optimálnom rozpätí INR 2-3 aspoň dve tretiny celkového času. Mnohé randomizované štúdie potvrdili, že pri nedostatočnej alebo nadmernej intenzite antikoagulácie stráca warfarín na účinnosti a bezpečnosti (9).

V tejto prierezovej štúdii, ktorá odráža situáciu v klinickej praxi v SR sme zistili, že napriek primerane častým kontrolám hodnoty INR (priemerný interval medzi jednotlivými kontrolami INR bol 40,3 dňa) ( $\pm$  0,4 SD), priemerný čas optimálneho terapeutického rozpätia (TTR) len na úrovni 56 %. Takéto hodnoty TTR sú kompatibilné nielen s výsledkami porovnateľných prierezových štúdií, ale aj s terapeutickými parametrami dosiahnutými v randomizovaných klinických štúdiách.

V databáze antikoagulačnej liečby evidovanej v systéme Veterans Health Administration sa u 124,619 pacientov zistila priemerná hodnota TTR 48 % počas prvých šiestich mesiacov liečby a 61 % v ďalšom období liečby (10). V inom registri z USA zistili Rose a spol. (11) spolu u 3 396 pacientov na antikoagulačnej liečbe priemernú hodnotu TTR 66,5 %. Izraelskí autori zistili pri retrospektívnej analýze kvality antikoagulačnej liečby warfarínom u chorých s fibriláciou predsieň hodnotu TTR 48,6 % (12). V niektorých krajinách však existuje efektívna infraštruktúra pre optimalizovanie liečby warfarínom, čo prináša významné skvalitnenie antikoagulačnej liečby. Wieloch a spol. (13) zistili vo švédskom registri antikoagulovaných pacientov, že hodnota TTR u chorých s fibriláciou predsieň dosiahla 75,8 %.

Morgan a spol. (14) zistili v retrospektívnej štúdii s viac ako 6 000 pacientmi s nevalvulárnou fibriláciou predsieň, že warfarín prináša výhodu v zmysle zníženého rizika cievnej mozgovej príhody len u chorých s miernym a vysokým rizikom tromboembolizmu, u ktorých sa podarilo dosiahnuť hodnotu TTR viac ako 70 %. Suboptimálne kontrolovaná liečba warfarínom je potenciálne riziková a v prípade, že ani intenzívnym monitoringom sa nedarí dosiahnuť stabilitu INR v terapeutickom rozpätí, je potrebné podávanie warfarínu zastaviť. V systematickom prehľade (15) bolo potvrdené, že TTR je významný parameter, ktorý dokáže spoľahlivo predvídať závažné nežiaduce účinky u antikoagulovaných pacientov. Hodnoverný pohľad na reálnu klinickú prax s manažmentom podávania warfarínu poskytuje práca Gallagherovej AM a spol. (16). V súbore 27 458 pacientov liečených warfari-

nom sa zistilo, že podiel pacientov s optimálnym TTR bol 63 % a tento podiel nebol ovplyvnený vekom, pohlavím ani CHADS-VASc skóre. U chorých s hodnotou TTR viac ako 70 % sa zistilo v porovnaní s pacientmi s hodnotou TTR menšou ako 40 % až 79 % znížené riziko cievnej mozgovej príhody. V tejto štúdii sa tiež zistilo, že u chorých s hodnotami TTR v rozpätí medzi 51 – 60 % nedochádza v porovnaní s pacientmi bez antikoagulačnej liečby k signifikantnému zníženiu výskytu CMP. Zistenia tejto retrospektívnej štúdie sú klinicky významné, pretože v rozsiahlom súbore chorých potvrdili skutočnosť, že pri suboptimálne vedenej antikoagulácii nedochádza k žiadnemu poklesu rizika NCMP v porovnaní s chorými bez akejkoľvek antikoagulačnej liečby.

V našej štúdii zistená hodnota TTR je porovnateľná s výsledkami podobne zameraných zahraničných štúdií vychádzajúcich z rutinnej klinickej praxe.

Predkladaná prierezová štúdia na vybranej skupine pacientov ambulantne manažovaných internistami a kardiológmi dokumentuje, že podiel času počas ktorého sa pacient nachádza v optimálnom antikoagulačnom rozpätí je taký, že nemôže zaručiť očakávanú efektívnosť prevencie tromboembolických komplikácií u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsieň. Vzhľadom na nové odporúčania ESC/SKS pre manažment fibrilácie predsieň ide o znepokojujúce zistenie, pretože uvedené odporúčania významne rozširujú indikáciu pre antikoagulačnú liečbu. Ostáva preto dúfať, že nové liečivá pre antikoagulačnú liečbu na podklade priamej inhibície trombínu alebo inhibície faktora Xa budú poskytovať podstatne stabilnejší antikoagulačný efekt.

## Záver

Predkladaná analýza kvality perorálnej liečby warfarínom v reálnej ambulantnej klinickej praxi v SR zistila v sledovanom súbore chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsieň suboptimálnu hladinu antikoagulácie počas 44 % času liečby warfarínom (hodnota TTR 56 %). Tieto výsledky sú porovnateľné s údajmi z viacerých registrov z iných krajín a poukazujú na potrebu zásadného skvalitnenia prevencie tromboembolických komplikácií u pacientov s touto diagnózou.

## Podakovanie

Autori manuskriptu vyjadrujú poďakovanie všetkým lekárom, ktorí sa zúčastnili na zbere údajov analyzovaných v tomto prieskume.

MUDr. Adamovič Lubomír, MUDr. Antalík Lubomír, MUDr. Baniková Andrea, MUDr. Beňačka Jozef, MUDr. Beňová Katarína, MUDr. Bernatová Anna, MUDr. Bollová Dagmar, MUDr. Budický Peter, MUDr. Devečka Daniel, MUDr. Drozdáková Erika, MUDr. Dúbrava Juraj, MUDr. Dudinská Marcela, MUDr. Džupina

Andrej, MUDr. Filler Peter, MUDr. Foldiová Dagmar, MUDr. Gálik Dušan, MUDr. Gofusová Mária, MUDr. Grecula Pavol, MUDr. Grochal Peter, MUDr. Groškova Magdaléna, MUDr. Hatalová Katarína, MUDr. Hermel Ivan, MUDr. Hirnerová Eva, MUDr. Horváth Ján, MUDr. Hruboň Antonín, MUDr. Hukelová Helena, MUDr. Cholujová Anna, MUDr. Jacková Mária, MUDr. Jakubová Ingrid, MUDr. Jaloviarová Mária, MUDr. Jambrichová Magdaléna, MUDr. Jamrišková Lívia, MUDr. Jesenský Tomáš, MUDr. Kabaivanov Plamen, MUDr. Kaletová Katarína, MUDr. Kaliská Gabriela, MUDr. Kerný Jozef, MUDr. Klabnik Alexander, MUDr. Klimanová Anna, MUDr. Klobučníková Zuzana, MUDr. Kolíková Veronika, MUDr. Kollárová Klára, MUDr. Kosmálová Viera, MUDr. Kršák Štefan, MUDr. Krupša Róbert, MUDr. Kuročka Jozef, MUDr. Lariš Vladimír, MUDr. Lelkeš Imrich, MUDr. Lenner Egon, MUDr. Lennerová Judita, MUDr. Leško Anton, MUDr. Litvínová Jana, MUDr. Loneková Sylvia, MUDr. Maček Vladimír, MUDr. Malgotová Ingrid, MUDr. Mančíková Iveta, MUDr. Martinkovič Miroslav, MUDr. Matusčáková Eva, MUDr. Matusíková Zuzana, MUDr. Meliš Pavel, MUDr. Mičík Ján, MUDr. Miháliková Anna, MUDr. Mikuš Peter, MUDr. Mizlová Hedviga, MUDr. Mora Marián, MUDr. Moščovič Matej, MUDr. Nemcová Dana, MUDr. Obšatníková Mária, MUDr. Okálová Dagmar, MUDr. Olexa Peter, MUDr. Ontková Soňa, MUDr. Orišek Roman, MUDr. Oršulová Anna, MUDr. Pálka Juraj, MUDr. Palkech Tibor, MUDr. Paušek Miloš, MUDr. Penjak Martin, MUDr. Pjontek Jozef, MUDr. Pukluš Ján, MUDr. Rácz Ladislav, MUDr. Radomská Mária, MUDr. Remišová Stanislava, MUDr. Richterová Jaroslava, MUDr. Rosenbergová Anna, MUDr. Rybjanská Eva, MUDr. Semetko Jozef, MUDr. Sokolová Beata, MUDr. Sopko Miloš, MUDr. Strýčková Andrea, MUDr. Svatušková Marianna, MUDr. Svozilová Eva, MUDr. Šabo Ladislav, MUDr. Šimová Ida, MUDr. Širilová Alica, MUDr. Špániková Beata, MUDr. Štefancová Drahoslava, MUDr. Štefanec Peter, MUDr. Štofková Dagmar, MUDr. Švecová Laura, MUDr. Tamáš Alexander, MUDr. Tokárčík Igor, MUDr. Tóth Peter, MUDr. Tvrđíková Miroslava, MUDr. Urbanec Karol, MUDr. Vaňová Petra, MUDr. Vetráková Zuzana, MUDr. Vičan Jozef, MUDr. Vozár Igor, MUDr. Vranec Daniel, MUDr. Žingorová Darina

## Literatúra

- Hlivák P, Hatala R. Epidemiológia fibrilácie predsiení. *Kardiol. prax.* 2007;5:140-145.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449-1457.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2011;285(22):2864-2870.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke* 2001;32:2735-2740.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 1993;69(3):236-239
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633-1652.
- Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost.* 2010;8:2182-2191.
- Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1647-1654.
- Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, Vinker S. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care.* 2011;17:232-237.
- Wieloch M, Sjölander A, Frykman V4, Rosenqvist M, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J* 2011;32:2282-2289.
- Morgan ChLL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb R* 2009;124:37-41.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation. A Systematic Review. *Circulation, Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2008;1:84-9.
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-977.