

Profil tromboembolického rizika u pacientov s fibriláciou predsiení v ambulantnej praxi internistov a kardiológov na Slovensku: údaje z REgistra AtriáLnej FIBrilácie v reálnej praxi (REALFIB*)

Hatala R¹, Hlivák P¹, Urban L¹, Chroust K²

¹Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava, Slovenská republika, ²DSC Services, s.r.o., Tišnov, Česká republika

*Projekt registra REALFIB je podporovaný výskumným grantom Slovenskej Asociácie Srdcových Arytmií

Hatala R, Hlivák P, Urban L, Chroust K. **Profil tromboembolického rizika u pacientov s fibriláciou predsiení v ambulantnej praxi internistov a kardiológov na Slovensku: údaje z REgistra AtriáLnej FIBrilácie v reálnej praxi (REALFIB*)**. *Cardiology Lett.* 2012;21(2):98–110

Abstrakt. Register REALFIB je prierezová multicentrická štúdia manažmentu chorých s fibriláciou predsiení (FP) v klinickej praxi v ambulanciách internistov a kardiológov v Slovenskej republike.

Z ¹Oddelenia arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Slovenská republika a ²DSC Services, s.r.o., v Tišnově, Česká republika

Do redakcie prišlo dňa 29. marca 2012; prijaté dňa 30. marca 2012

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., FESC, FACC, Odd. 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

Thromboembolic risk profile in patients with atrial fibrillation in internal and cardiologic outpatient clinics in Slovakia: Data from REgistry of AtriáL FIBrillation in real life practice (REALFIB*)

Hatala R¹, Hlivak P¹, Urban L¹, Chroust K²

¹Department of Arrhythmias and Cardiac Pacing, Department of Cardiology, National Cardiovascular Institute and School of Medicine, Slovak Medical University, Bratislava, Slovak Republic, ²DSC Services Ltd., Tisnov, Czech Republic

*The REALFIB registry is supported by a research grant from the Slovak Heart Rhythm Association

Hatala R, Hlivak P, Urban L, Chroust K. **Thromboembolic risk profile in patients with atrial fibrillation in outpatient clinics of internists and cardiologists in Slovakia: data from REALFIB registry (REgistry of AtriáL FIBrillation in real life practice)**. *Cardiology Lett.* 2012;21(2):98–110

Abstract. The REALFIB registry is a cross-sectional multicenter study of the management of atrial fibrillation (AF) in real-life clinical practice in outpatient internal and cardiologic clinics in Slovakia.

From ¹Department of Arrhythmias and Cardiac Pacing, Department of Cardiology, National Cardiovascular Institute and School of Medicine, Slovak Medical University, Bratislava, Slovak Republic and ²DSC Services Ltd., Tisnov, Czech Republic

Manuscript received March 29, 2012; accepted for publication March 30, 2012

Address for correspondence: Prof. MUDr. Robert Hatala, CSc., FESC, FACC, Department of Arrhythmias and Cardiac Pacing, Department of Cardiology, National Cardiovascular Institute and School of Medicine, Slovak Medical University, Bratislava, Slovak Republic, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovak Republic, e-mail: hatala@nusch.sk

Ciel: Hlavným cieľom predloženej analýzy vstupných údajov registra bolo zmapovať liečebné postupy používané v ambulantnej praxi v prevencii tromboembolických (TE) komplikácií, najmä náhlych cievnych mozgových príhod (NCMP). Súčasne bolo cieľom analýzy získať základné údaje o demografickom a klinickom profile chorých so všetkými formami FP v ambulantnej praxi na Slovensku.

Pacienti a metódy: Do registra bolo prospektívne a konzekutívne zaradených 1 032 chorých s FP z 51 vybraných ambulancií kardiológov a internistov z územia SR. Manažment pacienta, vrátane komplexnej medikamentózne liečby bol plne v kompetencii ambulatného špecialistu. Údaje boli priebežne zaznamenávané do on-line elektronických formulárov a spracovávané centrálné na špecializovanom štatistickom pracovisku.

Výsledky: Priemerný vek pacientov bol $69,2 \pm 9,4$ rokov, v 52% išlo o mužov, pri prvom postavení diagnózy FP bol $62,8 \pm 9,5$ rokov. Priemerná hodnota skóre CHADS₂ pri vstupnej návšteve bola $2,3 \pm 1,3$. Zastúpenie jednotlivých foriem FP bolo nasledovné: 32% paroxyzmálna FP, 21% perzistujúca FP, 47% permanentná FP, v 18% išlo o prvýkrát diagnostikovanú FP. Dominantnou kardiovaskulárnou komorbiditou bola artériová hypertenzia (91% pacientov), 44% bolo liečených pre srdcové zlyhávanie a 21% pacientov prekonalo v minulosti NCMP/TIA.

V antitrombotickej liečbe sa u 67% chorých využíval warfarín, 21% dostávalo kyselinu acetylsalicylovú (KAS), 12% tienopyridíny, 2% sa trvalo podávali nízkomolekulové heparíny. TE rizikový profil pacientov liečených warfarínom sa štatisticky významne neodlišoval od chorých neliečených warfarínom (CHADS₂ skóre $2,3 \pm 1,3$ versus $2,4 \pm 1,5$). Zastúpenie pacientov liečených warfarínom dosahovalo 45% u pacientov s paroxyzmálnou FP, 73% u pacientov s perzistujúcou FP a 78% u pacientov s permanentnou FP. Podiel chorých indikovaných na podávanie warfarínu (CHADS₂ skóre ≥ 2) bol porovnateľný v skupine neliečených warfarínom (66,4%) ako v skupine na warfaríne (71,3%). Podiel chorých s veľmi vysokým rizikom tromboembolizmu (CHADS₂ skóre ≥ 4) bol v skupine pacientov bez warfarínu vyšší ako v skupine na warfaríne (23% versus 16,8%). Z 217 pacientov po NCMP/TIA dostávalo antikoagulačnú liečbu warfarínom 126 chorých (58%). Na druhej strane z 311 pacientov s nízkym TE rizikom (skóre 0 – 1) užívalo warfarín 196 (58%).

Záver: Pacienti s FP liečení v ambulantnej praxi na Slovensku majú vysoké kardiovaskulárne riziko s vedúcou komorbiditou artériovou hypertenziou. Liečba warfarínom sa využíva u asi 60% chorých s FP bez zreteľa na ich riziko TE vyjadrené skórovacím systémom CHADS₂. Prevencia TE komplikácií warfarínom ako kľúčovým liekom je najmä u vysoko rizikových chorých v reálnej praxi suboptimálna, čo môže odrážať: 1. nepriaznivé vnímanie profilu warfarínu s rizikami prevyšujúcimi terapeutický prínos a/alebo 2. nedostatočnú akceptáciu/penetráciu európskych (ESC) odporúčaní pre klinickú prax. Obr. 3, Tab. 6, Lit. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení – kardiovaskulárne riziko – tromboembolizmus – antitrombotická liečba – warfarín

Aim: The main aim of this analysis of the registry entry data was to map therapeutic approaches used in outpatient practice in the prevention of thromboembolic (TE) complications, in particular stroke. At the same time the aim was to obtain basic data on demographics and clinical profile of patients with all forms of AF in Slovakia.

Patients and methods: One thousand thirty two patients with AF managed on an outpatient basis by 51 internists and cardiologists in Slovakia were prospectively and consecutively included into the registry. Patient management was entirely up to the discretion of specialists. The data were entered online and centrally evaluated by a specialized statistical research center.

Results: The mean age of patients was 69.2 ± 9.4 years, 52% were men, age at the time of initial AF diagnosis was 62.8 ± 9.5 years. The mean value of the CHADS₂ score at the time of entry into the registry was 2.3 ± 1.3 . The representation of the various forms of AF was as follows: paroxysmal in 32%, persistent in 21%, permanent in 47%, and first-diagnosed in 18% of patients. The leading cardiovascular comorbidity was arterial hypertension (91%), 44% of patients were treated for heart failure and 21% had a history of stroke/TIA. As antithrombotic therapy warfarin was used in 67%, acetylsalicylic acid in 21%, thienopyridines in 12% and low-molecular weight heparins in 2% of the patients. The TE risk profile of patients on warfarin compared to those not on warfarin did not significantly differ (CHADS₂ score 2.3 ± 1.3 and 2.4 ± 1.5 , respectively). The proportion of patients with CHADS₂ score ≥ 2 was comparable in the groups of patients on warfarin and not on warfarin (66.4% and 71.3% respectively). The proportion of patients with very high TE risk (CHADS₂ score ≥ 4) was higher in the group not on warfarin than in the group on warfarin (23% and 16.8%, respectively). Out of the 217 patients with stroke/TIA history, warfarin therapy was administered to 126 patients (58%). On the other hand, from 311 patients with low TE risk (score 0-1) 196 were on warfarin (58%).

Conclusion: AF patients managed on an outpatient basis in Slovakia show high cardiovascular risk profile, arterial hypertension and heart failure being the leading comorbidities. Warfarin therapy is used in approximately 60% of patients irrespective of their CHADS₂ score. Thus, the prevention of TE complications in high risk AF patients with warfarin as the current prevailing treatment is in the real life suboptimal, possibly reflecting 1. unfavorable warfarin profile with its perceived risks outweighing its benefits, especially in high-risk patients and/or 2. insufficient acceptance of the European (ESC) clinical practice guidelines. Fig. 3, Tab. 6, Ref. 15, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: atrial fibrillation – cardiovascular risk – thromboembolic risk – antithrombotic therapy – warfarin

Atrial fibrillation (AF) is the most common clinical form of arrhythmia, affecting 1-2% of the adult population and its prevalence in the future decades will increase significantly. Its incidence in Western populations appears to have a characteristic

Fibrilácia predsiení je najčastejšou klinickou arytmiou, ktorá postihuje 1 – 2 % dospelých populácie a ktorej prevalencia bude v najbližších desaťročiach významne narastať. Jej výskyt v západnej populácii má charakter kardiovaskulárnej epidémie (1). Fibrilácia predsiení skracuje život a predstavuje pre pacienta až päťnásobný nárast rizika systémového tromboembolizmu, osobitne náhlej cievnej mozgovej príhody (2, 3).

Klinicky veľmi dôležitá je aj skutočnosť, že podiel cievnych mozgových príhod kardioembolickej etiológie v dôsledku FP sa zvyšuje s vekom (4). Nie je preto prekvapujúce, že sa zaznamenáva aj sekulárny trend nárastu tohto typu NCMP a že celkový počet hospitalizácií v kauzálnej súvislosti s fibriláciou predsiení trvalo narastá, napríklad vo Francúzsku došlo len v priebehu troch rokov k 26 % nárastu hospitalizácií s touto diagnózou (5). Pre minimalizáciu morbiditného a mortalitného dopadu fibrilácie predsiení je nevyhnutné poznať celé spektrum profilu chorých s uvedenou arytmiou. Takéto údaje umožňujú analyzovať konkrétne nedostatky v implementácii odporúčaní pre manažment fibrilácie predsiení a navrhnúť korektívne opatrenia.

Charakteristika chorých s fibriláciou predsiení nebola doposiaľ na Slovensku systematicky analyzovaná. Hlavným cieľom registra REALFIB bolo preto zmapovať klinický profil chorých s fibriláciou predsiení a ich manažment kardiológmi a internistami. Ťažiskom predkladaného manuskriptu je charakteristika tromboembolického rizika a analýza farmakologickej prevencie tromboembolizmu v sledovanej kohorte pacientov, tak ako boli zachytené po absolvovaní vstupnej návštevy.

Pacienti a metódy

Do registra REALFIB bolo prizvaných 51 centier v Slovenskej republike – odborných ambulancií internistov a kardiológov, ktoré liečia a sledujú pacientov s FP. Do projektu boli zaradení konzekutívne pacienti s FP vyšetrení v týchto centrách od januára do júla 2010. Celkovo bolo do registra zaradených 1 032 pacientov. Manažment pacientov bol pritom úplne v kompetencii ambulantného špecialistu tak, aby podľa jeho úsudku čo najlepšie uplatňoval zásady odborných odporúčaní medzinárodných a národných odborných spoločností. Údaje zisťované pri zaradení pacienta do registra (vstupnej návšteve) zahŕňali demografické údaje a základné klinické údaje [(pohlavie, *body mass index* (BMI), vek pri vstupe do registra, vek pri prvom výskyte FP)], závažné rizikové faktory zohľadnené v CHADS₂ klasifikácii (srdcové zlyhávanie, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, predchádzajúca NCMP/TIA). Skórovací systém CHADS₂ bol zvolený preto, lebo v čase designu registra (pred publikáciou ESC odporúčaní z roku 2010) (6) bol najakceptovanejší. Sledoval sa aj výskyt ďalších významných komorbidít a rizikových faktorov FP (ischemická choroba srdca, systolická dysfunkcia ľavej komory, chronická renálna insuficiencia, tyreopatie, predchádzajúce kardiochirurgické operácie, im-

of a cardiovascular epidemic (1). Atrial fibrillation reduces life expectancy and increases 5-times the risk of systemic thromboembolism (TE), especially stroke (2, 3).

From clinical point of view, the fact that the proportion of cardioembolic strokes due to AF increases with age (4) is very important. Therefore, it is not surprising that a secular trend in the growth of this type of stroke has been observed and that the total number of hospitalizations due to AF continues to grow, eg. in France there was a 26% increase in hospital admissions due to this diagnosis in just last three years (5). In order to minimize the impact of AF on morbidity and mortality, it is necessary to be familiar with the complete spectrum of AF patient profiles. Such data may allow to analyse specific deficiencies in the implementation of AF management guidelines and to suggest appropriate corrective measures.

The characteristic of patients with AF has not yet been systematically analyzed in Slovakia. The main aim of the REALFIB registry was therefore to map the clinical profile of patients with AF and their management by cardiologists and internists. The focus of the presented manuscript is the characteristic of TE risk and analysis of the pharmacological prevention of TE in the observed cohort of patients, as recorded at time of the initial visit.

Patients and methods

Fifty one centers in the Slovak Republic – specialized out-patient care internists and cardiologists who treat and monitor patients with AF participated in the REALFIB registry. AF patients managed at these centers from January to July of 2010 were consecutively enrolled in the project. A total of 1032 patients were enrolled in the registry. The management of patients was completely at the discretion of the out-patient specialists, so that it fully reflected principles of international and national professional societies guidelines to their best judgment. The information collected at the time of enrollment into the registry (initial visit) included demographic information and basic clinical data (sex, body mass index (BMI), age at the time of enrollment in the registry, age at first occurrence of AF), major risk factors considered in the CHADS₂ classification (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, previous stroke/TIA). The CHADS₂ scoring system was selected because at the time of registry design (before publication of ESC recommendations in 2010) (6) it was the most widely accepted scoring system. Occurrence of additional significant comorbidities (ischemic heart disease, left ventricular (LV) systolic dysfunction, chronic renal insufficiency, thyreopathy, history of cardiac surgery, implantation of a pacemaker or cardioverter-defibrillator, alcohol intake) was recorded as well. The participating physicians also classified the AF into one of four categories: first diagnosed, paroxysmal, persistent, permanent. The study was approved by the Ethics Committee at the Administrative

plantácie kardiostimulátora alebo kardiovertra-defibrilátora, príjem alkoholu). Participujúci lekár tiež klasifikoval FP do jednej zo štyroch kategórií: prvýkrát zistená, paroxysmálna, perzistujúca, permanentná). Štúdia bola schválená *Etickou komisiou pri Úrade samosprávneho kraja Bratislava* a registrovaná na *Slovenskej asociácii farmaceutických spoločností a Asociácii distribútorov liekov*. Všetci pacienti pred zaradením do registra podpísali informovaný súhlas. Údaje o liečbe pacientovi priebežne zaznamenával zaškolený personál do on-line elektronických formulárov v jednotlivých centrách a spracovávali sa centrálnne na špecializovanom štatistickom pracovisku. Údaje boli validované po ich digitalizácii, chýbajúce a nejasné údaje boli spätne doriešené s centrami formou elektronickej korešpondencie s maximálnym možným objasnením nejednoznačných údajov.

Štatistická analýza

Pre kvantitatívne parametre boli vypočítané základné štatistické parametre strednej hodnoty a variability (priemer a štandardná odchýlka). Pre kvalitatívne, diskkrétne parametre boli vypočítané ich relatívne zastúpenia. Štatistická analýza rešpektuje typ údajov a rozloženie hodnôt (ako normálne, log-normálne). Na porovnanie rozdielov v kvantitatívnych parametroch bol použitý Mann-Whitney test pre jednoduché a ANOVA-Kruskal-Wallis pre viacnásobné porovnanie. Na porovnanie rozdielov v kvalitatívnych údajoch bol použitý M-L Chi-square test. Za štatisticky významnú sa považovala hladina významnosti $\alpha = 0,05$. Na štatistické hodnotenie bol použitý softvér STATISTICA (StatSoft, Inc. (2010). STATISTICA (data analysis software system), version 9.1. www.statsoft.com).

Office of the Bratislava Region and registered with the Slovak Association of Pharmaceutical Companies and Association of Pharmaceutical Distributors. Prior enrollment into the registry, all patients signed the informed consent. Therapeutic strategies were continuously recorded by trained personnel in on-line electronic forms at individual centers and processed centrally at a specialized statistical center. Data were validated after their digitization, any missing or unclear data were followed-up with the centers through electronic queries with the maximum possible clarification of ambiguous data.

Statistical Analysis

With respect to quantitative parameters, basic statistical parameters of mean value and variability (mean and standard deviation) were calculated. With respect to qualitative parameters, their relative representation was calculated. The statistical analysis took into account the type and distribution of values (such as normal, log-normal). To compare the differences in quantitative parameters, Mann-Whitney test was used for simple, and ANOVA-Kruskal-Wallis test was used for multiple comparisons. To compare the differences in the qualitative parameters, M-L Chi-square test was used. Statistical significance was determined at the level of $\alpha = 0.05$. STATISTICA software was used for statistical analysis (StatSoft, Inc. (2010). STATISTICA (data analysis software system) version 1.9 www.statsoft.com).

Results

Of the total of 1032 patients enrolled in the registry, 1028 had valid data from the initial visit. The registry included slightly more

Tabuľka 1 Základná charakteristika pacientov s FP pri vstupe do registra

Table 1 Basic characteristics of AF patients at registry entry

| Charakteristika (Characteristics) | Všetci pacienti (All patients) | Liečení warfarínom (On warfarin) | Neliečení warfarínom* (Not on warfarin*) | Hodnota p (s versus bez warfarínu) (p-value pts with versus without warfarin) |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Muži (Male sex) | 534/1 028 (51,9%) | 365/683 (53,4%) | 169/345 (49,0%) | 0,177 |
| BMI (kg/m ²) (BMI, kg/m ²) | 29,5 ± 4,6 (N = 1 027) | 29,7 ± 4,9 (N = 682) | 28,9 ± 3,9 (N = 345) | 0,104 |
| Vek pri vstupe do registra (roky) (Age at registry entry, years) | 69,2 ± 9,4 (N = 1 028) | 69,3 ± 8,6 (N = 683) | 69,0 ± 10,7 (N = 345) | 0,865 |
| Vek pri prvom výskyte FP (roky) (Age at first AF, years) | 62,8 ± 9,5 (N = 1 012) | 62,5 ± 9,1 (N = 667) | 63,2 ± 10,1 (N = 345) | 0,404 |

Uvedené údaje zobrazujú počet pacientov s danou charakteristikou/počet pacientov s vyplneným záznamom (percentuálny podiel) alebo priemer ± štandardná odchýlka (N = počet pacientov s vyplneným záznamom). [Data shown display number of patients with risk factor/number of patients with filled item (percentual ratio) or mean ± standard deviation (N=number of patients with filled item)], FP – fibrilácia predsiení (AF – atrial fibrillation).

* Medzi 345 pacientov neliečených warfarínom sú zaradení aj pacienti, ktorí nemali uvedené, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (n = 78, 22,6%). Vzhľadom na štruktúru dotazníka (pri liečbe bolo potrebné uviesť jednoznačne áno/nie, predpokladáme, že títo pacienti warfarín neužívali). [*The 345 patients not on warfarin include also patients without clear indication of warfarin usage (y/n item not filled-in) (n=78, 22.6%)].

Výsledky

Z celkového počtu 1 032 pacientov zaradených do registra malo hodnotiteľné údaje zo vstupnej návštevy 1 028 pacientov. V registri mierne prevažovali muži (52 %) nad ženami. Priemerný vek pri vstupe do registra bol $69,2 \pm 9,4$ rokov, 304 pacientov (30 %) malo vek 75 rokov alebo viac. Najmladší pacient mal 28 a najstarší 91 rokov. Priemerný vek pri prvom výskyte FP bol $62,8 \pm 9,5$ roka a pohyboval sa v rozmedzí 23 až 90 rokov (**tabuľka 1**). Priemerný BMI bol $29,5 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ a pohyboval sa v rozmedzí 20 až 52 kg/m^2 . Profil kardiovaskulárneho rizika sledovaných chorých pri vstupe do registra je uvedený v **tabuľke 2**. Jasne dominujúcim rizikovým faktorom bola artériová hypertenzia u 939 pacientov (91 %), 454 (44 %) malo srdcové zlyhávanie, 271 (26 %) malo diabetes mellitus, 217 (21 %) prekonalo v minulosti NCMP/TIA. Nie všetci zaradení pacienti mali kompletne vyplnené všetky požadované informácie, v tabuľkách preto

men (52 %) than women. Mean age at enrollment into the registry was 69.2 ± 9.4 years, 304 patients (30 %) were 75 years or older. The youngest patient was 28 and the oldest 91 years old. The average age at the first AF occurrence was 62.8 ± 9.5 years and ranged from 23 to 90 years. The mean BMI was $29.5 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ and ranged from 20 to 52 kg/m^2 . (**Table 1**). The cardiovascular risk profile of the observed patients at the time of registry enrollment is presented in **Table 2**. The most dominant risk factor was clearly arterial hypertension - in 939 patients (91%); 454 (44%) patients had heart failure, 271 (26%) had diabetes mellitus, 217 (21%) had a history of stroke/TIA. Not all required items were completely filled for all enrolled patients; therefore the tables specify the number of patients with completed item.

The permanent AF was identified as the most common (in 47% of the patients), and the first-diagnosed AF was classified in 190 patients (18%) (**Table 3**).

The information on TE prevention was entered for 1023 patients. The most common medication used was warfarin

Tabuľka 2 Hlavné rizikové faktory u všetkých pacientov s FP v registri, ako aj v skupinách podľa podávania liečby warfarínom

Table 2 Major risk factors in all AF patients included in the registry and in groups according to warfarin therapy

| Rizikový faktor (Risk factor) | Všetci pacienti (All patients) | Liečení warfarínom (On warfarin) | Neliečení warfarínom* (Not on warfarin*) | Hodnota p (s versus bez warfarínu) (p-value pts with versus without warfarin) |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| Hypertenzia (Hypertension) | 939/1028 (91,3 %) | 622/683 (91,1%) | 317/345 (91,9 %) | 0,659 |
| Vek ≥ 75 rokov (Age ≥ 75 years) | 304/1 027 (29,6 %) | 189/682 (27,7 %) | 115/345 (33,3 %) | 0,064 |
| Diabetes mellitus (Diabetes mellitus) | 271/1026 (26,4 %) | 186/682 (27,3 %) | 85/344 (24,7 %) | 0,378 |
| TIA/NCMP (TIA/Stroke) | 217/1 028 (21,1 %) | 126/683 (18,4 %) | 91/345 (26,4 %) | 0,004 |
| Srdcové zlyhanie (Heart failure) | 454/1 028 (44,2 %) | 324/683 (47,4 %) | 130/345 (37,7 %) | 0,003 |
| Systolická dysfunkcia LK (LV systolic dysfunction) | 303/450 (67,3 %) | 222/323 (68,7 %) | 81/127 (63,8 %) | 0,316 |
| Koronárna choroba (Coronary artery disease) | 615/1 027 (59,9 %) | 416/682 (61,0 %) | 199/345 (57,7 %) | 0,306 |
| Chronická renálna insuficiencia (Chronic kidney disease) | 118/1025 (11,5 %) | 83/682 (12,2 %) | 35/343 (10,2 %) | 0,348 |
| Aktuálne tyreopatie (Current thyreopathy) | 96/1 025 (9,4 %) | 63/681 (9,3 %) | 33/344 (9,6 %) | 0,859 |
| Stav po kardiochirurgickej operácii (Previous cardiac surgery) | 92/1024 (9,0 %) | 79/682 (11,6 %) | 13/342 (3,8 %) | < 0,001 |
| Alkohol > 36 g/deň (Alcohol > 36 g/day) | 92/1 026 (9,0 %) | 43/681 (6,3 %) | 49/345 (14,2 %) | < 0,001 |
| Kardiostimulátor (Pacemaker) | 59/1 023 (5,8 %) | 47/680 (6,9 %) | 12/343 (3,5 %) | 0,021 |
| ICD (ICD) | 12/1 022 (1,2 %) | 11/680 (1,6 %) | 1/342 (0,3 %) | 0,038 |

Uvedené údaje zobrazujú počet pacientov s daným rizikovým faktorom/počet pacientov s vyplneným záznamom (percentuálny podiel) [Data shown display number of patients with risk factor/number of patients with filled item (percentual ratio)], FP – fibrilácia predsiene (AF – atrial fibrillation), ICD – Implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD – Implanted cardioverter-defibrillator)

* Medzi 345 pacientov neliečených warfarínom sú zaradení aj pacienti, ktorí nemali uvedené, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (n = 78, 22,6 %). Vzhľadom na štruktúru dotazníka (pri liečbe bolo potrebné uviesť jednoznačne áno/nie, predpokladáme, že títo pacienti warfarín neužívali). [*The 345 patients not on warfarin include also patients without clear indication of warfarin usage (y/n item not filled-in) (n=78, 22.6%)].

Tabuľka 3 Charakteristika foriem FP u pacientov pri vstupe do registra**Table 3** AF forms at entry into the registry

| Charakteristika FP (AF characteristics) | Všetci pacienti (All patients) | Liečení warfarínom (On warfarin) | Neliečení warfarínom* (Not on warfarin*) | Hodnota p (s versus bez warfarínu) (p-value pts with versus without warfarin) |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| Prvá FP (First AF) | 190/1025 (18,5 %) | 91/682 (13,3 %) | 99/343 (28,9 %) | < 0,001 |
| Paroxysmálna FP (Paroxysmal AF) | 323/1 026 (31,5 %) | 146/683 (21,4 %) | 177/343 (51,6 %) | |
| Perzistujúca FP (Persistent AF) | 219/1 026 (21,3 %) | 159/683 (23,3 %) | 60/343 (17,5 %) | < 0,001 |
| Permanentná FP (Permanent AF) | 484/1 026 (47,2 %) | 378/683 (55,3 %) | 106/343 (30,9 %) | |

Uvedené údaje zobrazujú počet pacientov s daným typom FP/počet pacientov s vyplneným záznamom (percentuálny podiel) [Data shown display number of patients with stated AF type/number of patients with filled item (percentual ratio)], FP – fibrilácia predsiení (AF – atrial fibrillation)

* Medzi 345 pacientov neliečených warfarínom sú zaradení aj pacienti, ktorí nemali uvedené, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (n = 78, 22,6 %). Vzhľadom na štruktúru dotazníka (pri liečbe bolo potrebné uviesť jednoznačne áno/nie, predpokladáme, že títo pacienti warfarín neužívali). [*The 345 patients not on warfarin include also patients without clear indication of warfarin usage (y/n item not filled-in) (n=78, 22.6%)].

uvádzame vždy aj celkové počty pacientov, ktorí mali danú položku správne vyplnenú.

Najčastejšou formou FP bola permanentná forma FP (47 %), u 190 pacientov (18 %) išlo o prvýkrát zistenú FP (tabuľka 3).

Údaj o prevencii tromboembólie malo vyplnených 1 023 pacientov. Najčastejším liekom v tejto indikácii bol warfarín u 683 (67 %) pacientov a kyselina acetylsalicylová u 215 (21 %) pacientov. Štrnásť pacientov s FP (1,4 %) nedostávalo žiadnu prevenciu tromboembólie (tabuľka 4).

Porovnanie základného klinického profilu chorých podľa užívania warfarínu je v tabuľke 2 (683 pacientov na warfaríne a 345 pacientov bez warfarínu). Z pozorovaných štatisticky významných rozdielov medzi chorými na warfaríne versus bez warfarínu treba zdôrazniť prekvapujúci nález význačne častejšieho výskytu predchádzajúcej NCMP/TIA u pacientov neliečených warfarínom. Pacienti liečení warfarínom mali štatisticky významne častejší výskyt srdcového zlyhávania, absolvovali častejšie kardiochirurgické operácie a implantácie kardiostimulátora alebo kardiovertra-defibrilátora. Pacienti s udávanou vyššou konzumáciou alkoholu boli viac zastúpení v skupine pacientov neliečených warfarínom.

Priemerná hodnota skóre CHADS₂ pri vstupnej návšteve bola 2,3 ± 1,3. V tabuľke 5 je stratifikácia súboru pacientov podľa hodnoty CHADS₂ skóre pre celý súbor, ako aj v skupinách podľa užívania warfarínu. Hoci sa priemerné skóre neodlišovalo u pacientov liečených a neliečených warfarínom, medzi týmito skupinami sme pozorovali štatistický rozdiel v celkovom rozvrstvení skóre CHADS₂ (tabuľka 5). Pacienti so skóre 2 a 3 boli častejšie zastúpení v skupine liečenej warfarínom (obrázok 1). Z pacientov so skóre 0 bolo 58 % pacientov liečených warfarínom, so skóre 1 to bolo 64 % a so skóre ≥ 2 a viac 68 % (obrázok 2).

Skupina pacientov liečených warfarínom sa odlišovala v zastúpení typov fibrilácie predsiení od skupiny pacientov nelieče-

ni v 683 (67 %) patients, and acetylsalicylic acid in 215 (21 %) patients. Fourteen patients with AF (1.4%) received no pharmacological TE prevention (Table 4).

Table 2 illustrates the comparison of the basic clinical profile of patients according to the use of warfarin (683 patients on warfarin and 345 patients not on warfarin treatment). From the observed statistically significant differences between patients on warfarin compared to patients not on warfarin treatment, the most surprising is the significantly larger proportion of patients with previous stroke/TIA from patients not on warfarin treatment. The proportion of patients with heart failure was significantly higher in patients on warfarin treatment, as was the proportion of previous heart surgeries and pacemaker or cardioverter-defibrillator implantations. Patients who reported higher alcohol intake were more represented in the group of patients not treated with warfarin.

Tabuľka 4 Profylaktické stratégie prevencie tromboembolizmu (TE) u pacientov s FP pri vstupe do registra**Table 4** Prophylactic strategies for prevention of thromboembolism (TE) in AF patients at the entry into the registry

| Profylaktická liečba TE (Prophylactic TE treatment) | Prevencia tromboembólie (Thromboembolic prevention) |
|--|--|
| Warfarín (warfarin) | 683/1 023 (66,8 %) |
| Kyselina acetylsalicylová (Acetylsalicylic acid) | 215/1 023 (21,0 %) |
| Tiklopidín/klopidogrel (ticlopidin/clopidogrel) | 127/1 023 (12,4 %) |
| Nízkomolekulové heparíny (LMWH – low molecular weight heparins) | 21/1 023 (2,1 %) |
| Iná prevencia tromboembólie (other TE prophylaxis) | 28/1 023 (2,7 %) |
| Žiadna prevencia tromboembólie (no TE prophylaxis) | 14/1 023 (1,4 %) |

Uvedené údaje zobrazujú počet pacientov s danou profylaxiou/počet pacientov s vyplneným záznamom (percentuálny podiel) [Data shown display number of patients with stated prophylactic treatment/number of patients with filled item (percentual ratio)]

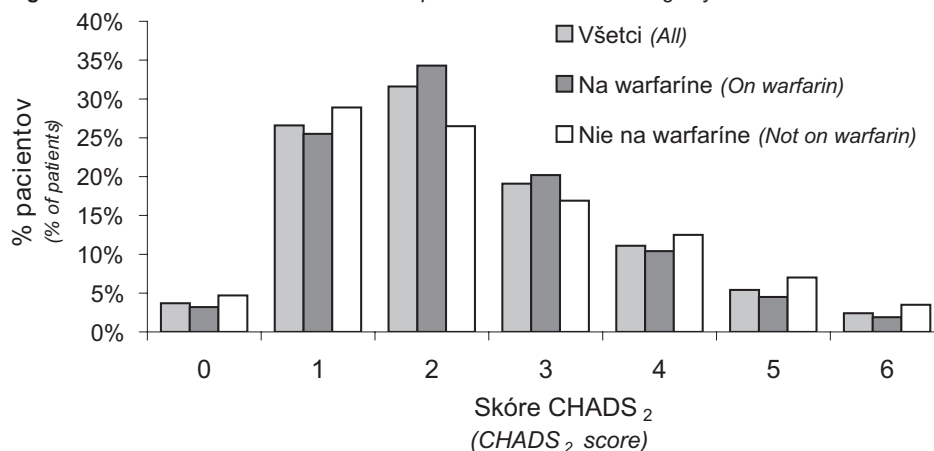
Tabuľka 5 Stratifikácia tromboembolickeho rizika**Table 5 Thromboembolic risk stratification**

| Skóre CHADS ₂ (CHADS ₂ score) | Všetci pacienti (All patients) N = 1025 | Liečení warfarínom (On warfarin) N = 682 | Neliečení warfarínom* (Not on warfarin*) N = 343 | Hodnota p (s versus bez warfarínu) (p-value pts with versus without warfarin) |
|--|---|--|--|--|
| Škóre CHADS ₂ (Mean CHADS ₂) | 2,3 ± 1,3 | 2,3 ± 1,3 | 2,4 ± 1,5 | 0,814 |
| CHADS ₂ =0 | 38 (3,7%) | 22 (3,2%) | 16 (4,7%) | |
| CHADS ₂ =1 | 273 (26,6%) | 174 (25,5%) | 99 (28,9%) | |
| CHADS ₂ =2 | 324 (31,6%) | 233 (34,3%) | 91 (26,5%) | |
| CHADS ₂ =3 | 196 (19,1%) | 138 (20,2%) | 58 (16,9%) | 0,036 |
| CHADS ₂ =4 | 114 (11,1%) | 71 (10,4%) | 43 (12,5%) | |
| CHADS ₂ =5 | 55 (5,4%) | 31 (4,5%) | 24 (7,0%) | |
| CHADS ₂ =6 | 25 (2,4%) | 13 (1,9%) | 12 (3,5%) | |

Uvedené údaje zobrazujú priemer ± štandardná odchýlka (N = počet pacientov s vyplneným záznamom) alebo počet pacientov s daným skóre CHADS₂ (ich percentuálny podiel z pacientov s vyplneným záznamom) [Data shown display mean ± standard deviation (N=number of patients with filled item) or number of patients with stated CHADS₂ score (their percentual ratio of patients with filled item)]

* Medzi 345 pacientov neliečených warfarínom sú zaradení aj pacienti, ktorí nemali uvedené, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (n = 78, 22,6%). Vzhľadom na štruktúru dotazníka (pri liečbe bolo potrebné uviesť jednoznačne áno/nie, predpokladáme, že títo pacienti warfarín neužívali). [*The 345 patients not on warfarin include also patients without clear indication of warfarin usage (y/n item not filled-in) (n=78, 22.6%).]

Obrázok 1 Rozdelenie rizika náhlej cievej mozgovej príhody u pacientov v registri

Figure 1 Risk for stroke stratification in all patients enrolled to the registry

Obrázok 1 Riziko podľa skóre CHADS₂ u pacientov s FP zaradených do registra (svetlošedé stĺpce), u pacientov liečených warfarínom (tmavošedé stĺpce) a u pacientov neliečených warfarínom, alebo bez uvedenia, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (biele stĺpce)

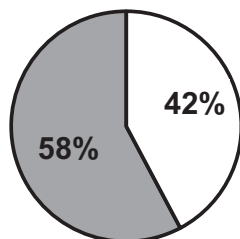
Figure 1 Risk stratification according to CHADS₂ score in all patients enrolled to the registry (light grey columns), patients on warfarin treatment (dark grey columns) and patients not on warfarin treatment or without the warfarin usage y/n item filled in (white columns).

ných warfarínom. V skupine pacientov liečených warfarínom sa najčastejšie vyskytovala permanentná FP, kým v skupine pacientov neliečených warfarínom to bola paroxysmálna FP (tabuľka 3). Zastúpenie pacientov liečených warfarínom dosahovalo 45%

The mean CHADS₂ score at the initial visit was 2.3 ± 1.3 **Table 5** shows the stratification of patients according to the value of CHADS₂ score for the whole set of patients as well as for the subgroups according to the use of warfarin. Although the

Obrázok 2A Podiel pacientov s CHADS₂ skóre 0 užívajúcich warfarín

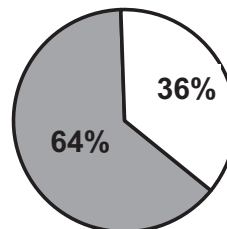
Figure 2A The ratio of CHADS₂ = 0 patients on warfarin



■ Na warfaríne (On warfarin) □ Nie na warfaríne (Not on warfarin)

Obrázok 2B Podiel pacientov s CHADS₂ skóre 1 užívajúcich warfarín

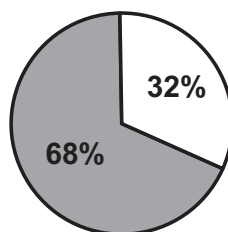
Figure 2B The ratio of CHADS₂ = 1 patients on warfarin



■ Na warfaríne (On warfarin) □ Nie na warfaríne (Not on warfarin)

Obrázok 2C Podiel pacientov s CHADS₂ skóre 2 a viac užívajúcich warfarín

Figure 2C The ratio of CHADS₂ ≥ 2 patients on warfarin



■ Na warfaríne (On warfarin) □ Nie na warfaríne (Not on warfarin)

Obrázok 2 Podiel pacientov s atriálnou fibriláciou liečených warfarínom (šedá) a neliečených warfarínom alebo bez uvedenia, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (biela) s CHADS₂ = 0 (panel A), CHADS₂ = 1 (panel B) a CHADS₂ ≥ 2 (panel C)

Figure 2 The ratio of atrial fibrillation patients on warfarin treatment (grey pie) and not on warfarin treatment or without the warfarin usage y/n item filled in (white pie) with CHADS₂=0 (A panel), CHADS₂=1 (B panel) and CHADS₂≥2 (C panel).

u pacientov s paroxyzmálnou FP, 73% u pacientov s perzistujúcou FP a 78% u pacientov s permanentnou FP (**obrázok 3**).

Priemerné skóre CHADS₂ v celom súbore pacientov, ako aj skupinách liečených a neliečených warfarínom sa štatisticky významne odlišovalo podľa typu FP, pričom každá pokročilejšia forma FP sa spájala s vyšším rizikom tromboembolizmu:

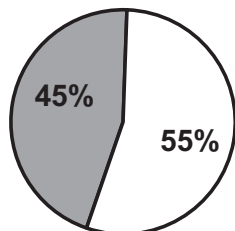
- CHADS₂ skóre pacientov s permanentnou FP > CHADS₂ skóre pacientov s perzistujúcou FP > CHADS₂ skóre pacientov s paroxyzmálnou FP
- Pacienti s paroxyzmálnou FP mali porovnateľné CHADS₂ skóre bez zreteľa na liečbu warfarínom

mean score did not differ in patients treated and not treated with warfarin, we observed a statistical difference in overall CHADS₂ score stratification between these groups (**Table 5**). Patients with score 2 and 3 were more frequently represented in the group treated with warfarin (**Figure 1**). In patients with a score of 0, 58% of patients were treated with warfarin, in patients with a score of 1 it was 64%, and in patients with a score ≥ 2 it was 68% (**Figure 2**).

The group of patients treated with warfarin differed in the representation of the AF type compared to the group not on warfarin treatment. In the group of patients treated with warfa-

Obrázok 3A Podiel pacientov s paroxyzmálnou AF užívajúcich warfarín

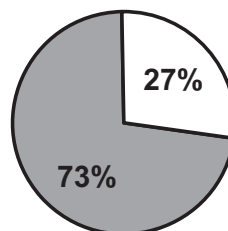
Figure 3A Administration of warfarin to patients with paroxysmal AF



■ Na warfaríne (On warfarin) □ Nie na warfaríne (Not on warfarin)

Obrázok 3B Podiel pacientov s perzistujúcou AF užívajúcich warfarín

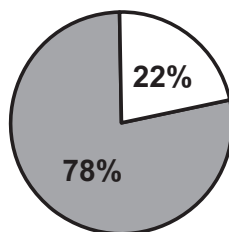
Figure 3B Administration of warfarin to patients with persistent AF



■ Na warfaríne (On warfarin) □ Nie na warfaríne (Not on warfarin)

Obrázok 3C Podiel pacientov s permanentnou AF užívajúcich warfarín

Figure 3C Administration of warfarin to patients with permanent AF



■ Na warfaríne (On warfarin) □ Nie na warfaríne (Not on warfarin)

Obrázok 3 Podiel pacientov liečených warfarínom (šedá) a neliečených warfarínom, alebo bez uvedenia, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (biela) s paroxyzmálnou (panel A), perzistujúcou (panel B) a permanentnou (panel C) atriólnou fibriláciou

Figure 3 The ratio of patients on warfarin treatment (grey pie) and not on warfarin treatment or without the warfarin usage y/n item filled in (white pie) with paroxysmal (A panel), persistent (B panel) and permanent (C panel) atrial fibrillation.

- Paradoxne, pacienti s perzistujúcou a permanentnou FP neliečení warfarínom mali CHADS₂ skóre vyššie ako skupina týchto pacientov liečených warfarínom (**tabuľka 6**).

Diskusia

Predkladaná analýza vstupného klinického a terapeutického profilu pacientov s fibriláciou predsení zahrnutých v registri REALFIB je podľa našich vedomostí prvou cieleňou aproximáciou charakteristiky takejto patientskej populácie sledovanej v ambulanciách internistov a kardiológov v slovenských podmienkach.

rin, permanent AF was most frequent, while in patients not on warfarin, it was the paroxysmal AF (**Table 3**). The proportion of warfarin-treated patients reached 45% from patients with paroxysmal AF, 73% from patients with persistent AF and 78% from patients with permanent AF (**Figure 3**).

The average CHADS₂ score in the entire patient file as well as in the groups on and not on warfarin treatment differed significantly by the type of AF. More advanced forms of AF were associated with higher estimated TE risk:

- CHADS₂ score of patients with permanent AF > CHADS₂ score of patients with persistent AF > CHADS₂ score of patients with paroxysmal AF

Tabuľka 6 Skóre CHADS₂ podľa jednotlivých typov FP a podľa podávania liečby warfarínom*Table 6 CHADS₂ score in different AF forms in all patients and in subgroups according to warfarin therapy*

| Charakteristika FP (AF characteristics) | Všetci pacienti (All patients) | Liečení warfarínom (On warfarin) | Neliečení warfarínom* (Not on warfarin*) |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Paroxysmálna FP (Paroxysmal AF) | 2,0 ± 1,3 (N = 322) | 2,0 ± 1,2 (N = 146) | 2,1 ± 1,3 (N = 176) |
| Perzistujúca FP (Persistent AF) | 2,2 ± 1,3 (N = 219) | 2,1 ± 1,2 (N = 159) | 2,4 ± 1,5 (N = 60) |
| Permanentná FP (Permanent AF) | 2,6 ± 1,4 (N = 483) | 2,5 ± 1,3 (N = 377) | 2,9 ± 1,5 (N = 106) |
| p pre významnosť rozdielov v zastúpení CHADS ₂ profilu (p-value) | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |

Uvedené údaje zobrazujú priemer ± štandardná odchýlka (N = počet pacientov s vyplneným záznamom) [Data shown display mean ± standard deviation (N=number of patients with filled item)], FP – fibrilácia predsiení (AF – atrial fibrillation)

* Medzi 345 pacientov neliečených warfarínom sú zaradení aj pacienti, ktorí nemali uvedené, či liečbu warfarínom užívali alebo nie (n = 78, 22,6 %). Vzhľadom na štruktúru dotazníka (pri liečbe bolo potrebné uviesť jednoznačne áno/nie, predpokladáme, že títo pacienti warfarín neužívali). [*The 345 patients not on warfarin include also patients without clear indication of warfarin usage (y/n item not filled-in) (n=78, 22.6%)].

V súbore pacientov v registri AFIB sa potvrdilo postavenie artériovej hypertenzie, obezity a chronického srdcového zlyhávania ako rozhodujúcich kardiovaskulárnych komorbidít. Udávaný 60 % výskyt ischemickej choroby srdca považujeme za menej presvedčivý, pretože v registri neboli stanovené presné kritériá pre postavenie diagnózy koronárnej choroby srdca. Z klinickej praxe totiž vieme, že pacientom s FP sa často prisudzuje diagnóza „ischemická choroba srdca – nebolestivá, respektíve arytmiická forma“ takmer paušálne, bez kritického zhodnotenia objektívnych symptómov a prejavov ischémie myokardu. Systolická dysfunkcia bola zaznamenaná u 67 % pacientov, ktorým bola kvantifikovaná funkcia LK. Takto vyšetrených pacientov však bolo len 44 %, čo svedčí pre nedostatočné využívanie echokardiografie u týchto chorých, pretože funkcia ľavej komory sa v podmienkach ambulantnej praxe internistov a kardiológov kvantifikuje takmer výlučne echokardiograficky.

Analýza ukázala, že v prevencii tromboembolických komplikácií sa najčastejšie (u 2/3 pacientov) používa anti-koagulačná liečba warfarínom, kyselina acetylsalicylová sa používa v 21 %. Súčasne však priniesla viaceré prekvapujúce zistenia o kvalite manažmentu tromboembolického rizika v ambulantnej praxi. Zistené údaje naznačujú, že správanie našich špecialistov v prevencii tromboembolického rizika sa vo viacerých smeroch odlišuje od akceptovaných medzinárodných odporúčaní, ktoré zdôrazňujú najmä potrebu perorálnej antikoagulácie u pacientov s hodnotou CHADS₂ skóre ≥ 2. Ide najmä o nasledovné pozorovania:

- Tromboembolický rizikový profil vyjadrený priemernou hodnotou CHADS₂ skóre sa u pacientov na warfaríne neodlišuje od chorých bez warfarínu.
- Využívanie liečby warfarínom u pacientov jednoznačne indikovaných na antikoaguláciu (CHADS₂ > 2) je porovnateľné so skupinou pacientov s nižším rizikom (CHADS₂ < 1). Podiel chorých s hodnotou CHADS₂ skóre ≥ 2

- Patients with paroxysmal AF had comparable CHADS₂ scores regardless of treatment with warfarin
- Paradoxically, patients with persistent and permanent AF not on warfarin treatment had higher CHADS₂ score than patients on warfarin (Table 6).

Discussion

According to our knowledge, the presented analysis of the initial clinical and therapeutic profile of patients with atrial fibrillation in internal and cardiologic out-patient clinics from the registry REALFIB is the first focused attempt to characterize this patient population in Slovak Republic.

The data from this AF registry confirmed the position of arterial hypertension, obesity and chronic heart failure as major cardiovascular comorbidities in AF patients. We consider the reported 60% incidence of coronary artery disease less convincing, because the criteria for diagnosis of the coronary heart disease were not clearly defined. From clinical practice we know that the AF patients are often almost routinely diagnosed with “ischemic heart disease – painless or arrhythmic form”, without critical evaluation of the objective signs and symptoms of myocardial ischemia. Systolic dysfunction was observed in 67% of patients with quantified LV function. However, only 44% had this assessment performed, indicating insufficient use of echocardiography in these patients because it is the most widely used diagnostic method assessing LV function in outpatient care.

The analysis showed that the prevention of thromboembolic complications is most frequently (around 2/3 of patients) based on anticoagulation therapy with warfarin; the acetylsalicylic acid is used in 21%. At the same time, however, the analysis disclosed a surprising finding about the quality of TE risk management in outpatient practice. Our data indicate that the observed practice of specialists in

bol porovnateľný v skupine bez warfarínu (66,4%) ako v skupine s warfarínom (71,3%). Podiel chorých s veľmi vysokým rizikom tromboembolizmu s hodnotou CHADS₂ skóre ≥ 4 je dokonca v skupine pacientov bez warfarínu vyšší ako v skupine na warfaríne (23% versus 16,8%).

- Podiel pacientov, ktorí prekonal NCMP/TIA je štatisticky významne vyšší u chorých, ktorí *nie sú na liečbe warfarínom*.
- Warfarín sa podáva bežne aj chorým, ktorí nemajú vysoké riziko tromboembolizmu: 58% pacientov s hodnotou CHADS₂ skóre 0 a 64% s hodnotou CHADS₂ skóre 1 užíva warfarín.

Liečba warfarínom v klinickej praxi – Achillova päta prevencie tromboembolizmu?

Od publikácie prvej randomizovanej placebom kontrolovanej klinickej štúdie s warfarínom a aspirínom v prevencii tromboembolizmu pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (Kodanská AFASAK štúdia) prešlo takmer štvrt storočia (7). Prelomová kodanská štúdia v súlade s ďalšími takmer 20 následne publikovanými štúdiami jednoznačne potvrdili vysokú efektivitu warfarínu v prevencii systémové tromboembolizmu, predovšetkým kardioembolickej NCMP (8).

Túto medicínu dôkazov implementovala celá séria medzinárodných odporúčaní najvýznamnejších svetových odborných spoločností zdôrazňujúcich význam warfarínu ako kľúčového lieku v prevencii tromboembolizmu (najmä kardioembolickej NCMP), u vysoko rizikových chorých. Napriek tomu nie sú zriedkavé priame i nepriame údaje o nedostatočnom využívaní warfarínu – až donedávna najúčinniejšieho lieku v prevencii tromboembolizmu pri fibrilácii predsiení. Waldo a spol. (9) referovali na základe zistení z registra NABOR (National Anticoagulation Benchmark Outcomes Report), že warfarín sa v USA podáva len 55% pacientov s vysokým rizikom TE. Gladstone a spol. (10) zistili u chorých s FP hospitalizovaných v kanadskej provincii Ontario s kardioembolicou NCMP primárne preventívne podávanie warfarínu u 40% chorých a sekundárne preventívne podávanie warfarínu u 57%, z toho len u 1/3 s optimálnou hodnotou INR.

V multicentrickej európskej (aj s participáciou Slovenska) prierezovej štúdií Euro Heart Survey zameranej na fibriláciu predsiení sa v súlade s odporúčaniami podávala antikoagulačná liečba 61% chorým s vysokým TE rizikom (11). Navyše, preskripcia antitrombotickej terapie vrátane warfarínu neodrážala stupeň individuálneho TE rizika (12).

V nedávno publikovanej prierezovej štúdií o praxi primárnej starostlivosti o chorých s FP v Španielsku popisuje Barrios a spol. 6,1% výskyt FP v populácii pacientov v primárnom kontakte (13). Len 2/3 pacientov indikovaných na liečbu warfarínom (CHADS₂ skóre ≥ 2) bolo antikoagulovaných, warfarínom však bola liečená takmer polovica chorých s ní-

zkej prevencie TE risk in many aspects differs from the accepted international guidelines, which specifically emphasize the need of oral anticoagulation in patients with a CHADS₂ score ≥ 2 . This suggestion is supported by the following observations in particular:

- TE risk profile expressed as the mean CHADS₂ score is not different in patients on warfarin compared to patients not on warfarin treatment.
- The use of warfarin therapy in patients clearly indicated for anticoagulation (CHADS₂ ≥ 2) is comparable to patients at lower risk (CHADS₂ ≤ 1). The proportion of patients with CHADS₂ score ≥ 2 was comparable in the group not on warfarin (66.4%) and in the warfarin group (71.3%). The proportion of patients at a very high TE risk (CHADS₂ score ≥ 4) is even higher in the group not on warfarin treatment compared to the patients treated with warfarin (23% versus 16.8%).
- The proportion of patients with a history of stroke/TIA is statistically significantly higher in patients who are *not on warfarin therapy*.
- Warfarin is given on a regular basis also to patients who are not at a high TE risk: 58% of patients with a CHADS₂ score of 0 and 64% with CHADS₂ score 1 are taking warfarin.

Warfarin treatment in clinical practice – the Achilles heel of TE prevention?

Almost a quarter of a century has passed since the publication of the first randomized placebo-controlled clinical trial on warfarin and aspirin in the prevention of TE in patients with non-valvular AF (The Copenhagen AFASAK study) (7). The breakthrough Copenhagen study, in agreement with another almost 20 subsequently published studies clearly demonstrated the high efficacy of warfarin in the prevention of systemic TE, especially the cardioembolic stroke (8).

This evidence-based medicine was implemented by a whole range of recommendations and guidelines from the world's leading professional societies emphasizing the importance of warfarin as a standard of treatment for TE (in particular cardioembolic stroke) prevention in high risk patients. In spite of the evidence that warfarin was the most effective drug in the prevention of TE in AF, direct as well as indirect reports on insufficient use of warfarin are not rare. Waldo et al. (9) on the basis of findings from the NABOR registry (National Anticoagulation Benchmark Outcomes Report) reported that in the US, warfarin is administered to only 55% of patients at high TE risk. In patients with AF hospitalized in the Canadian province of Ontario with cardioembolic stroke Gladstone et al. reported that 40% of patients received primary prevention with warfarin and 57% of patients received secondary prevention with warfarin, however, of these only 1/3 reached the optimal value of INR (10).

kým rizikom TE, ktoré si v zmysle odporúčaní podávanie warfarínu nevyžadujú.

Campanini a spol. (14) zistili 18% prevalenciu fibrilácie predsiení u chorých hospitalizovaných na interných oddeleniach v Taliansku, pričom ich hospitalizačná mortalita bola 13,4%. Antitrombotickú liečbu dostalo pri prepustení 69%, antikoagulačná liečba bola indikovaná v 34% a nebola podávaná napriek vysokému TE riziku najmä chorým s výskytom krvácania v minulosti, mužom starším > 75 rokov, chorým s paroxysmálnou formou arytmie, ako aj pacientom, ktorí užívali viac ako štyri lieky.

Záver

Napriek jednoznačnej medicíne dôkazov, ktorá sa premietla v ostatných 20 rokoch do mnohých klinických odporúčaní pre manažment FP, sa warfarínu nepodarilo adekvátne presadiť v reálnej klinickej praxi prevencie tromboembolických komplikácií u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. Toto konštatovanie potvrdzuje aj predkladaná analýza klinickej praxe na Slovensku. Pacienti s FP liečení v ambulantnej praxi na Slovenku majú vysoké kardiovaskulárne riziko s vedúcou komorbiditou artériovou hypertenziou. Liečba warfarínom sa však využíva – porovnateľne so situáciou v iných európskych i severoamerických krajinách – len u asi 60% chorých s FP bez zreteľa na ich riziko TE vyjadrené skórovacím systémom CHADS₂. Domnievame sa, že reálny antitrombotický manažment, osobitne v rutinnej ambulantnej praxi, je predovšetkým výrazom kontinuálnej nedôvery v bezpečnosť warfarínu, ktorá pri rozhodovaní u individuálneho pacienta, osobitne staršieho, v konečnom dôsledku preváži nad potenciálnym benefitom lieku (15).

Tomu nasvedčuje skutočnosť, že lekári bez zreteľa na miesto ich geografického pôsobenia podávajú warfarín aj mnohým nízkorizikovým pacientom, kde je jeho benefit skôr hraničný, považujú ich ale za kandidátov s nízkou hrozbou komplikácií. Táto roky pretrvávajúca situácia vytvorila silnú vedecky podloženú potrebu účinnejších a bezpečnejších liekov pre antikoagulačnú liečbu. Najbližšia budúcnosť ukáže, či klinické využitie týchto nových molekúl – priamych inhibítorov trombínu a inhibítorov faktora Xa – bude v reálnej praxi reflektovať ich najnovšiu presvedčivú medicínu dôkazov, v ktorej bol warfarín po prvýkrát v histórii medicíny nespochybniteľne porazený.

Autori ďakujú všetkým spolupracujúcim centráм za starostlivé a dôsledné vyplnenie údajov do registra a pracovníkom spoločnosti Bayer spol. s r. o. Slovensko, za súčinnosť pri realizácii štúdie a technickej príprave manuskriptu.

In a multicentric European (including Slovakia) cross-sectional study Euro Heart Survey focused on AF, the administered anticoagulant therapy was in compliance with the guidelines in 61% of patients at high TE risk (11). Moreover, the prescription of antithrombotic therapy, including warfarin did not reflect the level of individual TE risk (12).

In a recent cross-sectional study of primary care practice of patients with AF in Spain authors Barrios et al. report a 6.1% incidence of AF in population of patients in primary contact (13). Only 2/3 of patients indicated for the treatment with warfarin (CHADS₂ score ≥ 2) received anticoagulation, but almost half of the patients at low TE risk were treated with warfarin, although, according to the current guidelines, in these patients warfarin treatment is not recommended.

Campanini et al. (14) found 18% prevalence of AF in patients hospitalized at internal departments in Italy, and their hospital mortality was 13.4%; 69% received antithrombotic therapy at discharge; in 34% of the patients anticoagulant therapy was indicated but not administered despite the high TE risk, especially in patients with a history of bleeding, in men older than 75 years, in patients with paroxysmal form of AF as well as in patients taking more than 4 medications.

Conclusion

Despite the clear evidence-based medicine supported over the last 20 years by numerous clinical guidelines for the management of AF, the need for warfarin treatment for TE prevention in patients with non-valvular AF is not adequately implemented in real-life clinical practice. This finding is supported by the presented analysis from the clinical out-patient practice in the Slovak Republic. The AF patients included in the registry have a high cardiovascular risk with arterial hypertension as the leading comorbidity. However, warfarin treatment – comparable to the situation in other European and North-American countries – is used only in about 60% of AF patients, regardless of their individual TE risk expressed by CHADS₂ scoring system. We suppose that this attitude to antithrombotic management, particularly in routine outpatient practice, is derives from a continued lack of confidence in warfarin safety – outweighing the potential benefits of this drug in the decision making process, especially in the elderly (15).

This hypothesis is illustrated by the fact that physicians, regardless of their geographic location, prescribe warfarin to many low-risk patients, in whom the benefit of warfarin is rather marginal, but the risk of complication is considered low as well. The current clinical situation has for many years generated an unmet medical need for novel anticoagulation therapies that are more practical for use with possibly improved efficacy and safety. The near future will show, how the new anticoagulant molecules – direct thrombin inhibitors and factor Xa inhibi-

tors – will be able to position in clinical practice on the basis of existing evidence in which warfarin was for the first time clearly defeated by these new promising drugs.

The authors express herewith their gratitude to all participating centers for the meticulous preparation and submission of data and to collaborators from Bayer s.r.o., Slovak Republic, for their support in registry setup and for their technical help in producing the manuscript.

Literatúra/References

1. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-1369.
2. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):2N-9N.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-952.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study *Arch Intern Med* 1987;147:1561-1564.
5. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévert F, de Groote P, Hanon O, Leenhardt A, Pinel JE, Pisica-Donose G, Le Heuzey JY. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Feb;104:115-24.
6. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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(19):2369-2429.
7. Petersen P, Boysen G, Godfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for the prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;8631:175–179.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
9. Waldo A, Becker RC, Tapson VF, Colgan KY, for the NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1729-1736.
10. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-240.
11. Nieuwlaat R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ. Euro Heart Survey Investigators Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2007;153(6):1006-1012.
12. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, López-Sendón J, Vardas PE, Aliot E, Santini M, Crijns HJ. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, Euro Heart Survey Investigators. *Eur Heart J* 2006;27(24):3018-3026.
13. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Patients With Atrial Fibrillation in a Primary Care Setting: Val-FAAP Study. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:47-53.
14. Campanini M, Frediani R, Artom A, Pinna G, Valerio A, La Regina M, Marengo S, Lo Pinto G, Del Signore E, Bonizzoni E, Mathieu G, Mazzone A, Vescovo G; on behalf of the FALP Study Group. Real-world management of atrial fibrillation in Internal Medicine units: the FADOI 'FALP' observational study. *J Cardiovasc Med* 2011 Jul 6. [Epub ahead of print]. DOI:10.2459/JCM.0b013e328348e5ce
15. Bajorek B. A review of the safety of anticoagulants in older people using the medicines management pathway: weighing the benefits against the risks. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2011;2:45-58.