



Kvaliteta varfarinske antikoagulacijske terapije u ambulantama obiteljske medicine procijenjena vremenom provedenim u terapijskom rasponu: retrospektivno opservacijsko istraživanje

Quality of warfarin anticoagulant therapy in family medicine practices assessed by time in therapeutic range: A retrospective observational study

Mladen Oršolić¹ , Venija Cerovečki^{2,3}, Ana Klir⁴, Mario Ćurković^{4,5}

¹ Dom zdravlja Vukovarsko-srijemske županije, Vinkovci

² Dom zdravlja Zagreb – Centar, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁴ Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Osijek

⁵ Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

Deskriptori

VARFARIN – terapijska primjena;
ANTIKOAGULANSI – terapijska primjena;
MEĐUNARODNI NORMALIZIRANI OMJER;
PROTROMBINSKO VRIJEME; OBITELJSKA MEDICINA

Descriptors

WARFARIN – therapeutic use;
ANTICOAGULANTS – therapeutic use;
INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO;
PROTHROMBIN TIME; FAMILY PRACTICE

Ustanova u kojoj je rad napravljen:

Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Osijek

Adresa za dopisivanje:

Doc. prim. dr. sc. Mario Ćurković,
<https://orcid.org/0000-0003-0101-0254>,
Dom zdravlja Osječko-baranjske županije,
Park kralja Petra Krešimira IV. 6, 31000 Osijek,
e-pošta: mcurkov@yahoo.com

Primljeno 2. ožujka 2026.,
prihvaćeno 27. svibnja 2026.

SAŽETAK. *Cilj.* Cilj istraživanja bio je procijeniti kvalitetu varfarinske antikoagulacijske terapije u ambulantama obiteljske medicine primjenom pokazatelja vremena provedenog u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR) te utvrditi udio bolesnika koji postižu optimalnu kvalitetu terapije. Dodatni cilj bio je ispitati povezanost kvalitete terapije s odabranim demografskim i kliničkim obilježjima bolesnika. *Ispitanici i metode.* Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje u šest ambulanti obiteljske medicine (tri urbane i tri ruralne) u razdoblju od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2024. U analizu su uključeni bolesnici liječeni varfarinom s najmanje tri zabilježena mjerenja međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalized ratio*, INR) i kontinuiranim praćenjem terapije ($n = 113$). Podatci su prikupljeni iz elektroničkih medicinskih kartona i anonimizirani prije analize. Vrijednost TTR-a izračunata je Rosendaalovom metodom linearne interpolacije. TTR je analiziran kao kontinuirana varijabla te binarno, pri čemu je $TTR \geq 70\%$ definiran kao optimalna kvaliteta antikoagulacijske terapije. Podatci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon, a razlike između skupina analizirane su neparametrijskim statističkim testovima. *Rezultati.* U istraživanje je uključeno 113 bolesnika, medijana dobi 75 godina (interkvartilni raspon 66,5 – 81,5), od kojih je 52,2% bilo ženskog spola. Medijan TTR-a iznosio je 55% (interkvartilni raspon 33,9 – 74,6), uz raspon vrijednosti od 0 do 97,5%. Optimalnu kvalitetu antikoagulacijske terapije ($TTR \geq 70\%$) postiglo je 39 (34,5%) bolesnika. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima TTR-a s obzirom na dob, spol, tip ambulante, osnovnu indikaciju za varfarinsku terapiju niti prisutnost analiziranih komorbiditeta. *Zaključci.* Kvaliteta varfarinske antikoagulacijske terapije u ambulantama obiteljske medicine bila je pretežno suboptimalna, s relativno malim udjelom bolesnika koji postižu preporučeni $TTR \geq 70\%$. Rezultati upućuju na potrebu za unaprjeđenjem organizacije praćenja i upravljanja varfarinskom terapijom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti radi poboljšanja kvalitete liječenja i smanjenja rizika tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija.

SUMMARY. *Objective.* The aim of this study was to assess the quality of warfarin anticoagulant therapy in family medicine practices using time in therapeutic range (TTR) and to determine the proportion of patients achieving optimal therapy quality. The secondary aim was to examine the association between therapy quality and selected demographic and clinical characteristics. *Patients and Methods.* A retrospective observational study was conducted in six family medicine practices (three urban and three rural) between January 1, 2022, and December 31, 2024. Patients treated with warfarin who had at least three recorded international normalized ratio (INR) measurements and continuous follow-up were included in the analysis ($n = 113$). Data were obtained from electronic medical records and anonymized prior to analysis. TTR was calculated using the Rosendaal linear interpolation method. TTR was analyzed both as a continuous variable and dichotomously, with $TTR \geq 70\%$ defined as optimal anticoagulant therapy quality. Data were presented as medians and interquartile ranges, and differences between groups were analyzed using nonparametric statistical tests. *Results.* A total of 113 patients were included, with a median age of 75 years (interquartile range 67–82), 52.2% were female. The median TTR was 55% (interquartile range 33.9–74.6), with values ranging from 0 to 97.5%. Optimal anticoagulant therapy quality ($TTR \geq 70\%$) was achieved by 39 (34.5%) patients. TTR values did not differ significantly according to age, sex, type of practice, primary indication for warfarin therapy, or analyzed comorbidities. *Conclusions.* The quality of warfarin anticoagulant therapy in family medicine practices was predominantly suboptimal, with a relatively small proportion of patients achieving the recommended $TTR \geq 70\%$. These findings indicate the need for improved organization of monitoring and management of warfarin therapy in primary health care in order to enhance treatment quality and reduce the risk of thromboembolic and bleeding complications.

Antagonisti vitamina K (engl. *vitamin K antagonists*, VKA), među kojima je varfarin najčešće korišten lijek, dugo su predstavljali temelj oralne antikoagulacijske terapije u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti. Unatoč dokazanom kliničkom učinku, liječenje varfarinom ostaje zahtjevno zbog uske terapijske širine, potrebe za redovitim laboratorijskim praćenjem, izražene interindividualne varijabilnosti odgovora na terapiju te brojnih interakcija s hranom i drugim lijekovima.¹

Učinkovitost i sigurnost varfarinske terapije procjenjuju se praćenjem protrombinskog vremena izraženog kao međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR). Za većinu indikacija ciljni terapijski INR iznosi 2,0 – 3,0, dok se kod bolesnika s mehaničkim srčanim valvulama preporučuje viši raspon, najčešće 2,5 – 3,5. Odstupanja od ciljnog raspona povezana su s povećanim rizikom tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija.^{1,2}

Kvaliteta varfarinske antikoagulacijske terapije najčešće se procjenjuje pokazateljem vremena provedenog u terapijskom rasponu (engl. *time in therapeutic range*, TTR). Rosendaalova metoda linearne interpolacije smatra se standardom za izračun TTR-a jer omogućuje procjenu stabilnosti antikoagulacije tijekom vremena na temelju uzastopnih INR mjerenja.³ Dosadašnja istraživanja i metaanalize pokazali su da je kvaliteta varfarinske terapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi često nezadovoljavajuća.^{4–6}

Smjernice Europskoga kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) ističu da održavanje TTR-a $\geq 70\%$ predstavlja poželjnu razinu kvalitete antikoagulacijske terapije kod bolesnika liječenih antagonistima vitamina K, budući da je takva razina kontrole povezana s povoljnijim kliničkim ishodima.² Slično tomu, smjernice Američkoga kardiološkog društva i suradnih stručnih društava (engl. *American College of Cardiology / American Heart Association / American College of Chest Physicians / Heart Rhythm Society*, ACC / AHA / ACCP / HRS) iz 2023. godine naglašavaju važnost redovitog i strukturiranog praćenja INR-a, osobito u fazi uvođenja i stabilizacije terapije.⁷

Brojna istraživanja pokazala su da bolesnici praćeni u ambulantama specijaliziranim za antikoagulaciju ili u okviru strukturiranih modela skrbi postižu bolju kvalitetu varfarinske terapije u usporedbi s bolesnicima praćenima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.^{8–10} Međutim, značajan dio bolesnika liječenih varfarinom u svakodnevnoj kliničkoj praksi prati se upravo u ambulantama obiteljske medicine, gdje su podatci o kvaliteti antikoagulacijske terapije ograničeni. Stoga je opravdano sustavno procijeniti kvalitetu varfarinske terapije u tom okruženju.

Metode

Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje u šest specijalističkih ambulanti obiteljske medicine Doma zdravlja Osječko-baranjske županije, od kojih su tri bile smještene u gradu Osijeku, a tri u ruralnim sredinama (dvije u Josipovcu i jedna u Sarvašu). U svim uključenim ambulantama kontrola varfarinske terapije, uključujući određivanje protrombinskog vremena izraženog kao INR, rutinski se provodila u sklopu redovite ambulantne skrbi. Analizirano je razdoblje od 1. siječnja 2022. do 31. prosinca 2024.

Podatci su prikupljeni iz elektroničkih medicinskih kartona u informacijskom sustavu MCS te su prije analize u potpunosti anonimizirani.

U promatranom razdoblju identificirana su 142 bolesnika liječena varfarinom koji su imali barem jedno zabilježeno mjerenje INR-a. Za izračun vremena provedenog u TTR-u u analizu su uključeni samo bolesnici s najmanje tri zabilježena INR mjerenja ($n = 113$), dok su bolesnici s jednim ili dva mjerenja ($n = 29$) isključeni zbog nedostatne pouzdanosti procjene TTR-a.

Uključeni su isključivo bolesnici koji su kontinuirano uzimali varfarin i imali redovita mjerenja INR bez duljih prekida u praćenju. Duljim prekidom u praćenju smatran je razmak između dvaju uzastopnih mjerenja INR dulji od 90 dana. Takav razmak prelazi uobičajene intervale praćenja u stabilnih bolesnika te smanjuje pouzdanost procjene TTR-a primjenom linearne interpolacije.

Za svakog ispitanika prikupljeni su demografski podatci (dob i spol), tip ambulante (urbana ili ruralna), indikacija za varfarinsku terapiju te prisutnost komorbiditeta (šećerna bolest, hiperlipidemija i pretilost). Arterijska hipertenzija analizirana je isključivo deskriptivno zbog izrazite neravnoteže u zastupljenosti ispitanika te nije uključena u inferencijalne statističke analize.

Indikacije za varfarinsku terapiju razvrstane su u skupine fibrilacije atrijske, venske tromboembolije, srčanih valvularnih proteza i ostalih indikacija. Venska tromboembolija obuhvaćala je duboku vensku trombozu i/ili plućnu emboliju potvrđenu odgovarajućim slikovnim metodama. Ostale indikacije uključivale su heterogenu skupinu rijetkih ili pojedinačnih kliničkih stanja zbog kojih je propisana dugotrajna terapija varfarinom, a koja nisu pripadala kategorijama fibrilacije atrijske, venske tromboembolije ili srčanih valvularnih proteza. Skupine bolesnika sa srčanim valvularnim protezama i ostalim indikacijama analizirane su isključivo deskriptivno zbog malog broja ispitanika te nisu uključene u inferencijalne analize.

Vrijednost TTR-a izračunata je primjenom Rosendaalove metode linearne interpolacije, pri čemu se iz-

među uzastopnih mjerenja INR pretpostavlja linearna promjena vrijednosti, a TTR se definira kao udio vremena tijekom kojeg interpolirana krivulja vrijednosti INR boravi unutar unaprijed definiranog terapijskog raspona.³ Terapijski raspon definiran je kao INR 2,5 – 3,5 kod bolesnika s mehaničkim srčanim valvulama, odnosno 2,0 – 3,0 kod svih ostalih indikacija.

Kategoričke varijable prikazane su kao apsolutne i relativne frekvencije (broj i postotak). Kontinuirane varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*, IQR). Vrijednosti TTR-a analizirane su kao kontinuirana varijabla te dodatno binarnom kategorizacijom, pri čemu je TTR $\geq 70\%$ definiran kao optimalna kvaliteta varfarinske antikoagulacijske terapije, u skladu s važećim smjernicama Europskoga kardiološkog društva i smjernicama Američkog koledža za bolesti prsnog koša (engl. *American College of Chest Physicians*, ACCP).^{1,2}

Razlike u kontinuiranim varijablama između dviju nezavisnih skupina analizirane su Mann-Whitneyjevim U-testom, uz procjenu razlike medijana Hodges-Lehmannovom metodom i pripadajuće 95% intervale pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI). Razlike između tri ili više skupina analizirane su Kruskal-Wallisovim testom. Razlike u kategoričkim varijablama analizirane su χ^2 -testom ili Fisherovim egzaktnim testom, ovisno o očekivanim frekvencijama. Sve p-vrijednosti bile su dvostrane, a razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$.

Statistička analiza provedena je uporabom statističkog paketa *MedCalc® Statistical Software*, verzija 23.4.8 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija).

Tijekom pripreme rukopisa korišten je alat potpomognut umjetnom inteligencijom (veliki jezični model – ChatGPT) isključivo za jezično i stilističko oblikovanje teksta. Korištenje navedenog alata nije imalo utjecaj na dizajn istraživanja, prikupljanje podataka, statističku analizu niti interpretaciju rezultata. Autori su u potpunosti odgovorni za sadržaj rada.

Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije iz 2000. godine i njezinim dopunama iz 2002. i 2004. godine. Etičko odobrenje dalo je Etičko povjerenstvo Doma zdravlja Osječko-baranjske županije. Svi podatci korišteni u analizi bili su anonimizirani.

Rezultati

U istraživanje je uključeno 113 ispitanika liječenih varfarinom, od kojih je 59 (52,2%) bilo ženskog, a 54 (47,8%) muškog spola. Više od polovice ispitanika bilo je u dobi od ≥ 75 godina (52,2%), a većina je bila praćena u ruralnim ambulantama obiteljske medicine (55,8%). Najčešća indikacija za varfarinsku terapiju bila je fibrilacija atrijske, prisutna kod 76 (67,3%) ispita-

TABLICA 1. OPĆA OBILJEŽJA ISPITANIKA

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

	Broj (%) / N (%)
Spol / Sex	
Ženski / Female	59 (52,2)
Muški / Male	54 (47,8)
Dobne skupine / Age groups	
41–64	24 (21,2)
65–74	30 (26,5)
≥ 75	59 (52,2)
Lokacija ambulante / Practice location	
Gradska / Urban	50 (44,2)
Seoska / Rural	63 (55,8)
Dijagnoze / Diagnoses	
Fibrilacija atrijske / Atrial fibrillation	76 (67,3)
Venska tromboembolija / Venous thromboembolism	21 (18,6)
Srčane valvularne proteze / Prosthetic heart valves	8 (7,1)
Ostale indikacije / Other indications	8 (7,1)
Komorbiditeti / Comorbidities	
Dijabetes / Diabetes mellitus	45 (39,8)
Arterijska hipertenzija / Arterial hypertension	108 (95,6)
Pretilost / Obesity	24 (21,2)
Hiperlipidemija / Hyperlipidemia	38 (33,6)

Podatci su prikazani kao broj i postotak ispitanika.

/ Data are presented as number and percentage of participants.

nika, dok je venska tromboembolija zabilježena kod 21 (18,6%). Srčane valvularne proteze i ostale indikacije bile su rijetko zastupljene (svaka po 7,1%). Među komorbiditetima najčešća je bila arterijska hipertenzija (95,6%), dok su šećerna bolest, hiperlipidemija i pretilost bile prisutne kod 39,8%, 33,6% i 21,2% ispitanika (tablica 1).

Medijan TTR-a, izračunat Rosendaalovom metodom, iznosio je 55% (IQR 33,9 – 74,6), uz raspon vrijednosti od 0 do 97,5%. Medijan dobi ispitanika iznosio je 75 godina (IQR 66,5 – 81,5; raspon 41 – 99). Medijan trajanja praćenja, izražen kao vrijeme od prvog do posljednjeg zabilježenog mjerenja INR, iznosio je 22,6 mjeseci (IQR 8,6 – 34,4), uz maksimalno trajanje praćenja od 36,1 mjesec. Medijan broja mjerenja INR po ispitaniku iznosio je 16 (IQR 6,5 – 25; raspon 3 – 40). Tijekom praćenja zabilježena je umjerena varijabilnost vrijednosti INR, s medijanom najniže vrijednosti od 1,4 (IQR 1,2 – 1,7) i medijanom najviše vrijednosti od 3,5 (IQR 2,9 – 4,1) (tablica 2).

TABLICA 2. MJERE SREDINE DOBI ISPITANIKA, TRAJANJA PRAĆENJA I VRIJEDNOSTI INR-A

TABLE 2. MEASURES OF CENTRAL TENDENCY FOR AGE, FOLLOW-UP DURATION, AND INR-RELATED PARAMETERS

	Medijan (IQR) / Median (IQR)	Raspon (min – max) / Range (min – max)
Dob (godine) / Age (years)	75 (66,5 – 81,5)	41 – 99
Vrijeme od prvog do posljednjeg zabilježenog mjerenja INR-a (mjeseci) / Time from first to last recorded INR measurement (months)	22,6 (8,6 – 34,4)	0,6 – 36,1
Najmanja vrijednost INR-a / Lowest INR value	1,4 (1,2 – 1,7)	0,9 – 2,8
Najveća vrijednost INR-a / Highest INR value	3,5 (2,9 – 4,1)	1,2 – 7,5
Broj mjerenja / Number of measurements	16 (6,5 – 25)	3 – 40
TTR (%), Rosendaalova metoda / TTR (%), Rosendaal method	55 (33,9 – 74,6)	0 – 97,5

Vrijednosti su prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (IQR) te minimalne i maksimalne vrijednosti. / Values are presented as median and interquartile range (IQR), and minimum–maximum values. INR – međunarodni normalizirani omjer / international normalized ratio; TTR – vrijeme provedeno u terapijskom rasponu / time in therapeutic range.

Usporedbom kontinuiranih vrijednosti TTR-a prema prisutnosti fibrilacije atrijske nije utvrđena statistički značajna razlika. Medijan TTR-a u ispitanika s fibrilacijom atrijske iznosio je 55,9% (IQR 37,7 – 76,2), dok je u ispitanika bez fibrilacije atrijske iznosio 52,8% (IQR 32,6 – 73,3), uz procijenjenu razliku medijana od 2,4% (95 % CI –7,5 do 12,9; $p = 0,57$) (tablica 3).

Slično tomu, nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima TTR-a prema prisutnosti venske tromboembolije. Medijan TTR-a u ispitanika s ven-

skom tromboembolijom iznosio je 56,8% (IQR 32,6 – 78,4), a u ispitanika bez venske tromboembolije 54,8% (IQR 35,8 – 72,2), uz procijenjenu razliku medijana od 3,7% (95% CI –8,0 do 17,4; $p = 0,53$) (tablica 3).

Analiza TTR-a prema dobnim skupinama također nije pokazala statistički značajne razlike. Iako je uočen trend porasta medijana TTR-a s porastom dobi, razlike između dobnih skupina nisu dosegnule statističku značajnost ($p = 0,10$) (tablica 4).

Prema binarnoj kategorizaciji kvalitete varfarinske terapije, optimalnu kvalitetu terapije (TTR $\geq 70\%$) postiglo je 39 (34,5%) ispitanika, dok je njih 74 (65,5%) imalo suboptimalnu kvalitetu terapije (TTR $< 70\%$). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u udjelu ispitanika s TTR $\geq 70\%$ prema analiziranim demografskim i kliničkim obilježjima (sve $p > 0,05$; tablica 5).

Rasprava

U ovom istraživanju procijenjena je kvaliteta varfarinske antikoagulacijske terapije u ambulantama obiteljske medicine primjenom pokazatelja TTR-a. Glavni nalaz studije jest da je kvaliteta terapije u promatranom okruženju pretežno suboptimalna, pri čemu je tek oko trećine bolesnika postiglo preporučeni prag TTR-a $\geq 70\%$. Ovi rezultati upućuju na to da upravljanje varfarinskom terapijom u svakodnevnoj praksi primarne zdravstvene zaštite i dalje predstavlja značajan klinički izazov.

Dobiveni nalazi u skladu su s rezultatima ranijih istraživanja i metaanaliza provedenih u stvarnim kliničkim uvjetima, koje dosljedno pokazuju da se prosječne vrijednosti TTR-a kod bolesnika liječenih varfarinom kreću oko 55 – 60%.^{4–6} Istraživanja provedena u primarnoj zdravstvenoj zaštiti također ukazuju na ograničenu kontrolu kvalitete antikoagulacijske terapije, pri čemu su Urbonas i suradnici zabilježili još niže vrijednosti TTR-a među bolesnicima liječenima varfarinom.¹¹

TABLICA 3. RAZLIKE VREMENA PROVEDENOG U TERAPIJSKOM RASPONU (TTR) PREMA PRISUTNOSTI FIBRILACIJE ATRIJA I VENSKE TROMBOEMBOLIJE

TABLE 3. DIFFERENCES IN TIME IN THERAPEUTIC RANGE (TTR) ACCORDING TO THE PRESENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AND VENOUS THROMBOEMBOLISM

Indikacija / Indication	Ne / No	Da / Yes	Razlika medijana / Difference in medians	95 % CI	P*
Fibrilacija atrijske / Atrial fibrillation	52,8 (32,6 – 73,3)	55,9 (37,7 – 76,2)	2,4 %	–7,5 do 12,9	0,57
Venska tromboembolija / Venous thromboembolism	54,8 (35,8–72,2)	56,8 (32,6–78,4)	3,7 %	–8,0 do 17,4	0,53

Vrijednosti TTR-a prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon. / TTR values are presented as median and interquartile range. Razlike medijana procijenjene su Hodges-Lehmannovom metodom. / Differences in medians were estimated using the Hodges-Lehmann method. Za usporedbu skupina korišten je Mann-Whitneyjev U-test. / Group comparisons were performed using the Mann-Whitney U test. Oznake Ne i Da odnose se na odsutnost, odnosno prisutnost navedene dijagnoze u pojedinom retku. / No and Yes indicate absence or presence of the diagnosis specified in each row. P* – vrijednost statističke značajnosti / P value; CI – interval pouzdanosti / confidence interval; TTR – vrijeme provedeno u terapijskom rasponu / time in therapeutic range

Suprotno tomu, istraživanja provedena u ambulantama specijaliziranim za antikoagulaciju ili u okviru strukturiranih programa skrbi redovito bilježe više

TABLICA 4. RAZLIKE VREMENA PROVEDENOG U TERAPIJSKOM RASPONU (TTR) PREMA DOBNIM SKUPINAMA
TABLE 4. DIFFERENCES IN TIME IN THERAPEUTIC RANGE (TTR) ACCORDING TO AGE GROUPS

	41 – 64 god. / years	65 – 74 god. / years	≥ 75 god. / years	P*
TTR (%), medijan (IQR) / median (IQR)	45,9 (26,9 – 67,1)	47,4 (37,9 – 72,1)	60,9 (40,0 – 77,9)	0,10

Vrijednosti su prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Razlike između dobnih skupina analizirane su Kruskal-Wallis testom. / Values are presented as median and interquartile range (IQR). Differences between age groups were analyzed using the Kruskal-Wallis test. P* – vrijednost statističke značajnosti / P value; TTR – vrijeme provedeno u terapijskom rasponu / time in therapeutic range; IQR – interkvartilni raspon / interquartile range.

vrijednosti TTR-a i stabilniji INR.^{9,10} Razlike između ovih modela skrbi vjerojatno su posljedica češćeg praćenja, standardiziranih protokola, veće dostupnosti edukacije bolesnika te sustavnijeg praćenja adherencije.

Vrijednosti TTR-a utvrđene u ovom istraživanju imaju važne kliničke implikacije. Ranija istraživanja pokazala su da je niži TTR povezan s povećanim rizikom tromboembolijskih komplikacija, velikih krvarenja, hospitalizacija i smrtnosti kod bolesnika liječenih varfarinom.^{4,5} Nasuprot tomu, održavanje TTR-a ≥70% povezano je s manjim rizikom tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija.² Medijan TTR-a od 55% utvrđen u ovom istraživanju stoga upućuje na potencijalno povećani rizik nepovoljnih kliničkih ishoda u dijela bolesnika liječenih u ambulantama obiteljske medicine.

Posljednjih godina u kliničkoj praksi bilježi se sve veća primjena direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK), kako u svijetu, tako i u Republici Hrvatskoj.

TABLICA 5. RASPODJELA ISPITANIKA PREMA POSTIZANJU CILJNOG VREMENA PROVEDENOG U TERAPIJSKOM RASPONU (TTR ≥ 70%) U ODNOSU NA OBILJEŽJA ISPITANIKA

TABLE 5. DISTRIBUTION OF PATIENTS ACCORDING TO ACHIEVEMENT OF TARGET TIME IN THERAPEUTIC RANGE (TTR ≥ 70%) IN RELATION TO PATIENT CHARACTERISTICS

	Broj (%) / Number (%)			P*
	TTR ≥ 70% (n = 39)	TTR < 70% (n = 74)	Ukupno / Total (n = 113)	
Spol / Sex				
Ženski / Female	21 (54)	38 (51)	59 (52)	0,80
Muški / Male	18 (46)	36 (49)	54 (48)	
Dobne skupine / Age groups				
41 – 64	6 (15)	18 (24)	24 (21)	0,18
65 – 74	8 (21)	22 (30)	30 (27)	
≥75	25 (64)	34 (46)	59 (52)	
Lokacija ambulante / Practice location				
Gradska / Urban	20 (51)	30 (41)	50 (44)	0,27
Seoska / Rural	19 (49)	44 (59)	63 (56)	
Dijagnoze / Diagnoses				
Fibrilacija atrijske / Atrial fibrillation	25 (64)	51 (69)	76 (67)	0,67†
Venska tromboembolija / Venous thromboembolism	10 (26)	11 (15)	21 (19)	0,20†
Komorbiditeti / Comorbidities				
Dijabetes / Diabetes mellitus	16 (41)	29 (39)	45 (40)	0,85
Pretilost / Obesity	6 (15)	18 (24)	24 (21)	0,27
Hiperlipidemija / Hyperlipidemia	16 (41)	22 (30)	38 (34)	0,23

Podatci su prikazani kao broj i postotak ispitanika. Razlike između skupina analizirane su χ^2 testom, a † Fisherovim egzaktnim testom gdje očekivane frekvencije nisu zadovoljavale pretpostavke χ^2 testa. / Data are presented as number and percentage of patients. Differences between groups were analysed using the χ^2 test, and † Fisher's exact test where expected frequencies did not meet the assumptions of the χ^2 test. P* – vrijednost statističke značajnosti / P value; TTR – vrijeme provedeno u terapijskom rasponu / time in therapeutic range.

Istraživanja iz stvarne kliničke prakse pokazuju postupni porast primjene DOAK-a uz istodobno smanjenje primjene antagonista vitamina K u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske. ¹² Direktni oralni antikoagulansi u mnogim su indikacijama postali preferirana terapijska opcija zbog predvidljivijeg farmakokinetičkog profila, manjeg broja interakcija s hranom i lijekovima te izostanka potrebe za rutinskim laboratorijskim praćenjem INR-a. Istraživanja su pokazala da direktni oralni antikoagulansi u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske učinkovito smanjuju rizik tromboembolijskih događaja te istodobno imaju povoljniji sigurnosni profil, osobito u pogledu intrakranijskih krvarenja i smrtnosti. ¹³ Međutim, istraživanja pokazuju da bolesnici s dobro reguliranom varfarinskom terapijom, osobito oni s visokim vrijednostima TTR-a, mogu imati sličan rizik velikih krvarenja, tromboembolijskih događaja i ukupno preživljenje kao bolesnici liječeni direktnim oralnim antikoagulantima. ¹²

Unatoč sve široj primjeni direktnih oralnih antikoagulanata, varfarin i dalje ima važnu ulogu u liječenju pojedinih skupina bolesnika, osobito onih s mehaničkim srčanim valvulama, umjerenom do teškom mitralnom stenozom, trostruko pozitivnim antifosfolipidnim sindromom te određenim oblicima teškog oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije, kod kojih je primjena direktnih oralnih antikoagulanata ograničena ili nije preporučena. ² Dodatno, dostupnost terapije, troškovna prihvatljivost i dugogodišnje kliničko iskustvo također mogu utjecati na odabir antikoagulantnog liječenja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U tom kontekstu, rezultati ovog istraživanja dodatno naglašavaju važnost kvalitetnog praćenja i optimizacije varfarinske terapije u ambulantama obiteljske medicine.

U ovom istraživanju nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima TTR-a s obzirom na dob, spol, tip ambulante, indikaciju za varfarinsku terapiju niti prisutnost analiziranih komorbiditeta. Ovakav nalaz sugerira da suboptimalna kvaliteta varfarinske terapije nije ograničena na specifične podskupine bolesnika, već predstavlja širi organizacijski izazov u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ipak, valja uzeti u obzir da relativno ograničena veličina uzorka može smanjiti statističku snagu za detekciju manjih, ali potencijalno klinički relevantnih razlika između skupina.

Farmakološka obilježja varfarina, uključujući usku terapijsku širinu, brojne interakcije s hranom i lijekovima te izraženu interindividualnu varijabilnost metabolizma, predstavljaju trajan izazov u postizanju stabilne antikoagulacije. ¹⁴ Osim farmakoloških čimbenika, važnu ulogu imaju i nefarmakološki aspekti, poput adhezije bolesnika, razine informiranosti o terapiji te redovitosti kontrola. Studija WARFARIN-TR pokazala je da bolesnici s boljom informiranosti o varfa-

rinskoj terapiji postižu višu kvalitetu antikoagulacije ¹⁵, dok su druga istraživanja identificirala lošu suradljivost kao jedan od ključnih čimbenika nestabilnog INR-a ¹⁶.

Prag TTR-a $\geq 70\%$, korišten kao primarni ishod u ovom istraživanju, temelji se na važećim smjernicama ESC-a i drugim relevantnim preporukama, koje ističu da se pri takvoj razini kontrole postiže povoljniji odnos koristi i rizika terapije antagonistima vitamina K. ² Nalaz da većina bolesnika u ovom istraživanju ne dosegne navedeni prag naglašava potrebu za unaprijeđenjem organizacije praćenja varfarinske terapije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. To može uključivati bolje strukturirane modele skrbi, dodatnu edukaciju bolesnika, standardizirane protokole praćenja te, gdje je to izvedivo, suradnju sa specijaliziranim bolničkim ustanovama koje provode praćenje antikoagulacijske terapije.

Prema dostupnoj literaturi, ovo je prvo istraživanje u Republici Hrvatskoj koje u okruženju obiteljske medicine sustavno procjenjuje kvalitetu varfarinske terapije primjenom TTR-a izračunatog Rosendaalovom metodom. Time se omogućuje usporedivost rezultata s međunarodnim istraživanjima te pruža uvid u stvarnu kliničku praksu primarne zdravstvene zaštite. Ograničenja ovog istraživanja uključuju njegov retrospektivni dizajn, relativno mali uzorak te oslanjanje na podatke iz elektroničkih medicinskih kartona. Retrospektivni pristup onemogućuje kontrolu svih potencijalnih zbunjujućih čimbenika, a ograničena veličina uzorka može smanjiti statističku snagu za detekciju manjih razlika između skupina. Dodatno, isključenje bolesnika s manje od tri mjerenja INR moglo je dovesti do selekcijske pristranosti, budući da su iz analize izostavljeni bolesnici s potencijalno nestabilnijim praćenjem ili kraćim trajanjem terapije. Oslanjanje na elektroničke medicinske zapise može ograničiti dostupnost pojedinih kliničkih i bihevioralnih varijabli, poput adhezije, prehrambenih navika, promjena doziranja ili interakcija s drugim lijekovima tijekom praćenja. U ovom istraživanju nisu analizirani klinički ishodi poput velikih krvarenja, tromboembolijskih događaja ili hospitalizacija povezanih s antikoagulacijskom terapijom, zbog čega nije moguće izravno procijeniti povezanost utvrđene kvalitete antikoagulacije s kliničkim ishodima. Također, istraživanje je provedeno u ograničenom broju ambulanti, što može utjecati na opću primjenjivost rezultata. Unatoč navedenim ograničenjima, duljina razdoblja praćenja i primjena standardizirane Rosendaalove metode izračuna TTR-a predstavljaju važne metodološke prednosti ovog rada.

Zaključci

Kvaliteta varfarinske antikoagulacijske terapije u ambulantama obiteljske medicine u ovom istraživanju

bila je pretežno suboptimalna. Medijan vremena provedenog u terapijskom rasponu iznosio je 55%, a preporučeni prag TTR-a $\geq 70\%$ postigla je približno trećina bolesnika. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u vrijednostima TTR-a s obzirom na dob, spol, tip ambulante, osnovnu indikaciju za varfarinsku terapiju niti prisutnost analiziranih komorbiditeta. Dobiveni rezultati upućuju na potrebu za unaprjeđenjem organizacije i strukturiranog praćenja varfarinske terapije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti s ciljem poboljšanja kvalitete antikoagulacije i potencijalnog smanjenja rizika tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: MO, VC, AKK, MČ

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: MO, AKK

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: MO

KRITIČKA REVIZIJA: VC, MČ

LITERATURA

- Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ i sur. Evidence-based management of anticoagulant therapy. *Chest*. 2012;141:e152S–e184S.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C i sur. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–9.
- Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J i sur. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J*. 2014;12:14.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P i sur. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcom*. 2008;1:84–91.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244–52.
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM i sur. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149:e1–e125.
- Dolan G, Smith LA, Collins S, Plumb JM. Effect of setting, monitoring intensity and patient experience on anticoagulation control: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1459–72.
- Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med*. 1998;158:1641–7.
- Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest*. 2005;127:1515–22.
- Urbonas G, Valius L, Šakalytė G, Petniūnas K, Petniūnienė I. The quality of anticoagulation therapy among warfarin-treated patients with atrial fibrillation in a primary health care setting. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:15.
- Jurin I, Lucijanić M, Šakić Z, Hulak Karlak V, Atić A, Magličić A i sur. Patterns of anticoagulation therapy in atrial fibrillation: results from a large real-life single-center registry. *Croat Med J*. 2020;61:440–9.
- Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, Eikelboom J, Giugliano RP, Morrow DA i sur. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation*. 2022;145:242–55.
- Watson H, Culligan D, Manson L. Hematologija i transfuzijska medicina. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. Davidsonove osnove interne medicine. 23. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 922–40.
- Celik A, Izci S, Kobat MA, Ates AH, Cakmak A, Cakilli Y i sur. The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatol J Cardiol*. 2016;16:595–600.
- Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, Lunghi B i sur. Risk factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;129:72–8.