

HAS-BLED skor sistem bodovanja za procjenu rizika od krvarenja pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji

Daniela Dobrovoljski

Univerzitetski klinički centar
Republike Srpske

Correspondence:
daniela.dobrovoljski@gmail.com

Received: September 10, 2018
Accepted: October 12, 2018

ORIGINALNI NAUČNI RAD
ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

APSTRAKT

Oralni antikoagulantni lijekovi (OAL) su efikasna sredstva u prevenciji i liječenju tromboembolijskih komplikacija. Međutim, i pored standardizacije i napretka u primjeni, OAL predstavljaju značajan klinički problem, jer su u pitanju lijekovi male terapijske širine koji lako stupaju u interakcije sa hranom i lijekovima što može bitno da utiče na pojačan ili oslabljen terapijski efekat. Ovi lijekovi su efikasni u prevenciji venskog tromboembolizma, akutnog infarkta miokarda (AIM), poremećaja srčanog ritma po tipu atrijalne fibrilacije, prevenciji moždanog udara i slično. Najznačajnije i klinički najčešće neželjeno dejstvo OAL je krvarenje. Rizik od pojave krvarenja najveći je u toku uvođenja lijeka u terapiju i prvih nekoliko mjeseci od početka terapije. HAS-BLED skor predstavlja sistem bodovanja, razvijen za procjenu rizika od krvarenja kod oboljelih koji koriste OAL.

Rezultati naše studije pokazuju da povišen HAS-BLED skor ima dobru prediktivnu vrednost u proceni nastanka krvarenja kod obojelih koji koriste OAL.

KLJUČNE REČI

oralni antikoagulantni lijekovi, HAS-BLED skor, krvarenje.

UVOD

Koagulacija (hemostaza) je jedan od najznačajnijih homeostaznih mehanizama ljudskog organizma. Pojačana aktivacija hemostaze može da dovede do pojave intravaskularnog stvaranja koaguluma (ugruška) tj. tromboze, a nasuprot tome pojačana inhibicija hemostaze dovodi do krvarenja.

Tromboza je stvaranje i širenje koaguluma u cirkulaciji (1). Oralni antikoagulantni lijekovi (OAL) se primjenjuju u prevenciji i liječenju venske tromboze. Sa značajnim uspjehom se koriste u prevenciji arterijske tromboze i embolije, akutnog infarkta miokarda, stanja nakon implantacije vještačkih valvula, kao i poremećaja srčanog ritma po tipu fibrilacije atrija.

Jedan od najznačajnijih OAL je Varfarin koji se više od 50 godina primjenjuje u prevenciji i terapiji arterijskih i venskih tromboembolijskih događaja i predstavlja jedan od najčešće korištenih lijekova u kliničkoj praksi u cijelom svijetu. (2) Terapijski odgovor na primjenu OAL je individualan. Ova terapija je dugotrajna, traje mjesecima, godinama a u nekim slučajevima je i doživotna. Pacijenti koji uzimaju OAL, veoma često, zbog osnovnog oboljenja, koriste i druge lijekove koji mogu imati sinergističko i antagonističko dejstvo sa OAL. Ukoliko dođe do predoziranja OAL, javlja se krvarenje, a ukoliko je doza lijeka nedovoljna ili naglo prekinuta, javljaju se komplikacije koje se manifestuju trombozom. Laboratorijska kontrola pacijenata koji koriste OAL je neophodna jer

bolesnici često imaju produžene vrijednosti INR. *International Normalized Ratio (INR)* je test izbora za praćenje bolesnika na OAL. Protrombinsko vrijeme se koristi u cilju otkrivanja ili praćenja bolesnika sa različitim poremećajima zgrušavanja krvi. INR je internacionalni normalizovan odnos i predstavlja standardizovanu vrijednost protrombinskog vremena, bez obzira na metod mjerenja. Vrijednost protrombinskog vremena (najčešće INR-a) se koristi u procjeni antikoagulantnog efekta lijekova koji sprečavaju zgrušavanje krvi (Farin, Sincum, Sintrom...). Protrombinsko vrijeme se koristi i u proceni težine različitih bolesti jetre. Odnos između doze lijeka i odgovora na terapiju je pod uticajem poznatih i nepoznatih genetskih i faktora spoljašnje sredine (lijekovi, način ishrane, druge bolesti).

HAS-BLED skor je nastao kao rezultat praćenja rizika od krvarenja kod osoba sa arterijalnom fibrilacijom koji koriste OAL. HAS-BLED je akronim od H-hipertenzija; A-abbnormal (neadekvatna) funkcija jetre/bubrega; S-stroke (udar) predhodni AIM; B-bleeding (krvarenje) prethodno krvarenje; L- labilni INR, (labilne vrijednosti INR); E-elderly (stariji od 65); D-drugs (lijekovi) ili alkohol, pri čemu je svaki faktor bodovan, ako se javi, sa 1 ili 2 poena. Skor je nastao 2010. godine iz podataka dobijenih u anketi Euro Heart Survey, provedenoj na 3978 pacijenata (3). Vrijednost HAS-BLED skora je između 0 i 9, a temelji se na osam parametara bodovanih vrijednostima od 0-2. Novi ESC (European Society

of Cardiology) vodič o atrijalnoj fibrilaciji, preporučuje procjenu rizika od krvarenja pomoću jednostavne sheme, pri čemu rezultat HAS-BLED skora više ili jednako 3, ukazuje na visok rizik od krvarenja.(4)

U cilju provjere prediktivne vrijednosti HAS-BLED skora u nastanku krvarenja kod osoba na OAL preduze- li smo ispitivanje kod naših bolesnika u UKC RS. Od- lučili smo da analiziramo period pojave hemoragijskih komplikacija u odnosu na period primjene OAL, prateći HAS-BLED skor i vrijednosti INR.

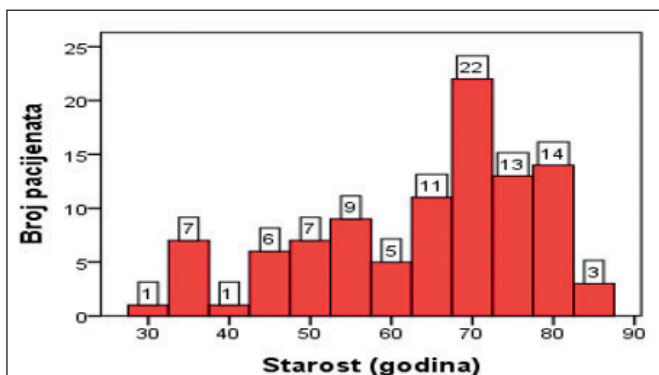
METODE I ISPITANICI

Ispitivanje je provedeno u Klinici za kardiologiju i Klini- ci za unutrašnje bolesti UKC RS u Banjoj Luci u perio- du od 01. 01. 2015-30. 06. 2016 godine. Ispitivanjem je obuhvaćeno 99 oboljelih koji su bili na terapiji sa OAL. Tokom ispitivanja praćena je vrijednost INR kroz četiri intervala vađenja. Nulto vađenje, neposredno po uvođe- nju lijeka, tri i šest mjeseci nakon uvođenja i u periodima kada je prijavljen slučaj hemoragije. Istovremeno je pra- ćen i HAS-BLED skor.

Vrijednosti INR i HAS-BLED skora su analizirane upotrebom deskriptivnog statističkog metoda, korelacio- ne analize i χ^2 testa.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U ispitivanju je učestvovalo 99 ispitanika, od čega su 47 bili muškarci a 52, žene. Većina ih je živjela u urbanim uslovima, dok je oko 40% ispitanika bilo starije od 50 go- dina. Svi su liječeni u UKC RS u periodu od 01.01.2015.- 30.06.2016. godine. Uzorak je heterogen prema polnoj i starosnoj strukturi, kao i prema mjestu stanovanja.



Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema životnoj dobi

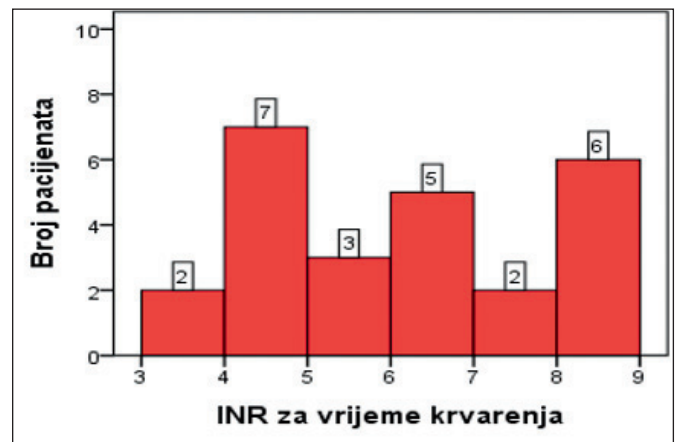
Analizom su obuhvaćene nezavisne varijable koje su se odnosile na zdravstveno stanje ispitanika, osnovnu bolest zbog koje su uzimali OAL, komorbiditete, kao i ostalu terapiju koju su koristili. Indikacije za uvođenje OAL su grupisane, u svrhu lakše preglednosti i analize prema kategorijama.

Tabela 1. Prikaz grupisanih kategorija osnovne bolesti

Osnovna bolest	f	%
Kardiovaskularna oboljenja	74	74,7
Koagulopatije	14	14,1
Maligna oboljenja	6	6,1
Terminalna bubrežna slabost / Hemodijaliza	5	5,1

Iz tabele 2. se vidi da je preko 70% ispitanika, OAL uzimalo zbog nekog kardiovaskularnog oboljenja, dok je samo 5% njih, koji su bili na programu hronične hemodi- jalize, koristilo OAL. U čak 40% slučajeva, među kardio- vaskularnim oboljenjima su bili poremećaji srčanog ritma po tipu atrijalne fibrilacije a oko 25%, u pitanju je bila plućna tromboembolija.

Vrijednosti INR praćene su kroz četiri intervala va- đenja. Nulto vađenje, neposredno po uvođenju lijeka, tri i šest mjeseci nakon uvođenja i u periodima kada je prijav- ljen slučaj hemoragije.



Grafikon 2. Distribucija vrijednosti INR mjenog u toku epizoda krvarenja

Kod svih pacijenata koji su imali epizodu krvarenja u toku terapije OAL, izmjeren je veoma visok INR (iznad vrijednosti 3), dok je kod gotovo polovine ispitanika vri- jednost INR bila viša od 6. Ako znamo da se referentnim vrijednostima, smatraju vrijednosti 2-3, odnosno 3,5 onda možemo vidjeti koliko je visok rizik od krvarenja, prikazan u ovom istraživanju.

Svim pacijentima izračunat je HAS-BLED skor pre- ma kriterijumima koji su bili dostupni. Nivoi rizika za pojavu hemoragije su bili podjeljeni tako da, 0 predstavlja nizak nivo rizika za pojavu krvarenja, od 1-3, srednji, a 3 i više poena predstavlja visok rizik.

Tabela 2. Vrijednosti HAS-BLED skora

	N	Min	Max	M	SD
HAS BLED	99	0	5	2,37	1,37

Iz tabele 2. se vidi da je najmanji HAS-BLED skor iznosio 0, a maksimalan 5 poena, dok je skor u prosjeku bio 2,37 (SD= 1,37), što je vrijednost u rangu srednjeg nivoa rizika od krvarenja.

Tabela 3. Prikaz nivoa rizika od krvarenja

Rizik od krvarenja (HAS-BLED)	f	%
Nizak rizik	9	9,1
Umjeren rizik	49	49,5
Visok rizik	41	41,4

Skoro polovina ispitanika je bila u umjerenom (srednjem) nivou rizika od krvarenja, ispod 10%, u niskom riziku, a preko 40% je u visokom riziku.

Indikatori rizika od krvarenja bili su najprisutniji među ispitanicima koji su kao komorbiditet imali arterijsku hipertenziju, njih preko 80%. Starosna dob je bila značajan indikator za pojavu krvarenja jer je većina ispitanika bila starija od 65 godina i činila je 60%. Nešto manje učestće u rezultatima HAS-BLED skora imala su predhodna krvarenja, oko 20%, srčani udar 21%, a najmanji rizik po HAS-BLED skoru imali su ispitanici sa oboljenjem bubrega i / ili jetre, oko 5%.

Tabela 4. Analiza pojave krvarenja u odnosu na HAS-BLED indikatore

Indikator	Krvarenje u toku terapije							
	N	Ne	Da	χ^2	df	p		
Hipertenzija	81	57	70,4%	24	29,6%	0,12	1	0,73
Bubrezi / jetra	5	4	80,0%	1	20,0%	0,00	1	1,00
Infarkt	21	16	76,2%	5	23,8%	0,06	1	0,81
INR-labilan	38	11	28,9%	27	71,1%	52,25	1	0,00**
Starost	62	39	62,9%	23	37,1%	5,24	1	0,02*

** značajno na nivou $p < 0,01$
* značajno na nivou $p < 0,05$

Analiza pojave krvarenja u odnosu na status svakog od indikatora, izuzev indikatora predhodno krvarenje, koje je istovremeno i kriterijum testiranja i medikamenti/alkohol, na koji nema pozitivnih pacijenata, prikazani su u tabeli 4. Iz tabele vidimo da postoji značajna veza između pojave krvarenja i labilnog INR i starosti ispitanika preko 65 godina. Labilan INR je bio najsnažniji indikator za pojavu krvarenja, budući da se krvarenje javilo kod 71% ispitanika koji su pozitivni na ovom indikatoru. Starost ispitanika, kao značajan indikator, pokazuje da se kod 37% starijih od 65 godina pojavilo krvarenje.

DISKUSIJA

Oralni antikoagulantni lijekovi su derivati 4-hidroksikumarina i antagonisti su vitamina K. Njihovo farmakološko dejstvo zasniva se na inhibiciji sinteze faktora koagulacije u jetri. Koagulacioni faktori II, VII, IX i X, za

svoju biološku aktivnost zahtjevaju karboksilaciju koju vrši vitamin K, zato se i nazivaju faktorima koagulacije „zavisnim“ o vitaminu K. (5)

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita učestalost komplikacija kod pacijenata koji koriste OAL, te da se ispita koliko stepen kontrole liječenja, socio-demografske varijable, mogu uticati na pojavu krvarenja.

U populaciji bolesnika u ovom istraživanju više su bili zastupljeni ispitanici ženskog pola, dok je analizom starosne strukture, najveći broj njih bio stariji od 50 godina. Ovo je u skladu sa drugim studijama, jer je u populaciji starijoj od 65 godina učestalost poremećaja srčanog ritma oko 5%, a kod osoba starijih od 80, i do 10%. (6) Smatra se da svaka osoba starija od 40 godina ima rizik 1:4 da razvije poremećaj srčanog ritma za vrijeme života. (7)

Kao i u studijama drugih autora, i u ovoj studiji je najčešći razlog primjene OAL bilo neko od kardiovaskularnih oboljenja. Oko 2% populacije ima atrijalnu fibrilaciju, a do 2050. godine, predviđa se porast njene prevalencije za preko 2,5 puta. (8,9,10)

Tokom istraživanja praćeni su parametri koji su pokazatelji vrijednosti INR, a mjerenja su se provodila u različitim vremenskim intervalima. Vrijednosti INR neposredno nakon uvođenja lijeka u terapiju, očekivano nisu bili u preporučenim terapijskim intervalima. Pacijenti koji su u toku istraživanja imali epizodu krvarenja, imali su vrijednosti INR idu 8,82. Ukoliko se zna da je optimalan interval 2-3, odnosno 3,5 može se reći da su vrijednosti kod osoba koje su krvarile, znatno više od normalnih. U jednoj analizi, kod 4% asimptomatskih bolesnika čiji je INR bio veći od 6, krvarenje opasno po život se zaista javilo tokom dve nedelje od utvrđenih povišenih vrijednosti. Iz ovog možemo zaključiti da pravovremena medicinska intervencija može smanjiti rizik od krvarenja. (11). Povećanje vrijednosti INR za 1, povećava rizik od pojave krvarenja za 42%. (12)

U cilju procjene rizika od krvarenja, izračunat je HAS-BLED skor za svakog ispitanika u uzorku. Istraživanja koja su provedena 2011. godine u Kanadi, poredila su primjenu OAL i pojavu krvarenja u specijalizovanim ustanovama u odnosu na uobičajenu njegu. Uobičajena njega se odnosila na primarnu zdravstvenu zaštitu, ambulante porodične medicine u kojima su se liječili hronični bolesnici na OAL. Studija je pokazala da nema razlike u pojavi komplikacija, dok je terapijski učinak OAL pacijenata liječenih u specijalizovanim

Starosna dob pacijenata, stariji od 65 godina, kao indikator za krvarenje u HAS-BLED skoru, činila je 60%. Predhodna krvarenja su bila slabiji indikator, oko 28%, srčani udar 21%, a najniži rizik pokazali su bolesnici koji su kao indikator imali oboljenje jetre ili bubrega, oko 5%.

Analiza pojave krvarenja u odnosu na status svakog od indikatora unutar HAS-BLED skora, upućuje na postojanje značajne veze između pojave krvarenja i neregulisanog INR. Kod pacijenata sa nereguliranim INR, krvarenje se javilo kod 71% bolesnika.

ZAKLJUČAK

Na osnovu sprovedenog istraživanja može se zaključiti da je srednja životna dob pacijenata bila približno jednaka kod muškaraca i žena i da je većina njih živjela u gradskom području. Najčešća indikacija za uvođenje OAL bila su kardiovaskularna oboljenja, a među njima, atrijalna fibrilacija. Većina bolesnika OAL koristila je duže od godinu dana a kod trećine se javilo krvarenje. Indikatori krvarenja iskazani kroz HAS-BLED skor ukazuju, da je polovina ispitanika imala srednji rizik za pojavu krvarenja. Osobe mlađe od 50 godina, bile su u manjem riziku.

HAS-BLED skor je pokazao dobru prediktivnu vrijednost u nastanku krvarenja kod pacijenata koji su na terapiji sa OAL i kod njih ga treba redovno koristiti.

Bezbjednost i sigurnost OAL direktno je povezana sa održavanjem dobre kontrole, čime se smanjuje rizik od krvarenja, kao najopasnije komplikacije primjene OAL.

LITERATURA

- Rolović Z, Marisavljević D. Hemoragijski sindromi i tromboze. Priručnik za liječenje hemoragijskih sindroma i tromboza. Beograd; 2002 : 15-20
- Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics* 2003;13:247-252. 109
- Pisters, Ron; Lane, D. A.; Nieuwlaat, R; De Vos, C. B.; Crijns, H. J.; Lip, G. Y. (2010). "A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation". *CHEST Journal*. 138 (5): 1093-100.
- Lip, Gregory Y.H. 2011. "Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation". *The American Journal of Medicine*. 124 (2): 111-4.
- Elezović I. Antikoagulantni lijekovi. Klinička kardiovaskularna farmakologija. Ured: Kažić T, Ostojić M. 4th ed. Beograd. 2004:33964.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N
- Lloyd-Jones DM, Wand TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-6
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anti coagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119-25.
- Hayle E, Chang Y, Skates S et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med*. 2000;160:1612-7
- Masotti L, Di Napoli M, Godoy DA, et al The practical management of intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant therapy. *Int J Stroke* 2011; 6(3):228-40.

HAS-BLED scor system for the assessment of risk of breathing of patients on oral anticoagulant therapy

Daniela Dobrovoljski

magistar zdravstvene njege, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

ABSTRACT

Oral anticoagulant drugs (OALs) are effective agents in the prevention and treatment of thromboembolic complications. However, despite standardization and application progression, OALs represent a significant clinical problem because they are small-therapeutic medicines that easily interact with food and medicine, which can substantially affect the increased or weakened therapeutic effect. Oral anticoagulants are 4-hydroxycoumarin derivatives and vitamin K antagonists, and their pharmacological activity is based on inhibition of the synthesis of coagulation factors in the liver. These drugs are effective in the prevention of venous thromboembolism, acute myocardial infarction (AIM), heart rhythm disorders by type of atrial fibrillation, stroke prevention, and the like. The most important and clinically commonly undesirable effect of OAL is bleeding. The risk of bleeding is greatest during the introduction of the drug in therapy and for the first few months of the onset of therapy. HAS-BLED scor is a scoring system developed to estimate the 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation and is also used for other indications.

KEY WORDS

oral anticoagulant medication, HAS-BLED score, bleeding.