Revija/Journal
za medicinske i tehničke nauke/Of Medical and Technical Sciences
Evropski Univerzitet Kallos Tuzla

ORIGINAL PAPERS

NEŽELJENI EFEKTI ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE U PACIJENATA SA FIBRILACIJOM ATRIJA
ADVERSE EFFECTS OF ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Mirza Baćić[1], Sunita Ćustendil[2], Mithat Tabaković[3], Fahir Baraković[4]

1. Univerzitetskikliničkicentar Tuzla
2. Univerzitetski klinički centar Tuzla
3. Evropski Univerzitet Kallos Tuzla
4. Evropski Univerzitet Kallos Tuzla

DOI - 10.59366/2831-1094.2023.1.2.58

Coresponding author
e-mail: mirzabacic@gmail.com

Sažetak

Fibrilacija atrija je poremećaj srčanog ritma i nakon ekstrasistolije je najčešća aritmija u praksi i najčešći razlog hitne hospitalizacije. Prevalenca atrijalne fibrilacije je od 1-2% u opštoj populaciji, sa zastupljenošću od skoro 10% preko osamdesete godine života. Učestalija je kod muške populacije.Atrijalna fibrilacija je povezana sa ozbiljnim neželjenim posljedicama, koje uključuju: moždani udar, disfunkciju lijeve komore, srčanu insuficijenciju, opadanje kognitivnih funkcija, vaskularnu demenciju, smanjen kvalitet života, hospitalizaciju i smrt.Oralni antikoagulantni lijekovi su djelotvorni u prevenciji i liječenju tromboze i tromboembolijskih komplikacija, s ciljem da spriječe stvaranje tromba ili da onemoguće njegovo širenje ukoliko je tromb nastao. Dijele se na standardne i nove oralne antikoagulantne lijekove. Glavni predstavnik standardnih oralnih antikoagulanata je varfarin, a novih rivaroksaban (xarelto).U skladu sa preporukama evropskog udruženja kardiologa iz 2016. godine, većina kliničara se odlučuje, da pacijentima s nevalvularnom fibrilacijom atrija preporuči lijek iz grupe novih oralnih antikoagulantnih lijekova, jer su se ovi lijekovi pokazali kao jednako efikasni u prevenciji ishemijskog moždanog udara kao i antagonisti vitamina K i zato što su znatno sigurniji u prevenciji intrakranijalnog krvarenja i smrtnih krvarenja, kao najopasnijih komplikacija upotrebe antikoagulantne terapije.Cilj ovog rada jeste utvrditi sigurnost primjene novih oralnih antikoagulantnih lijekova u pacijenata sa fibrilacijom atrija te utvrditida li primjena rivaroksabana kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, ima manje štetne neželjene efekte, u odnosu na primjenu varfarina.Iz studije se može zaključiti da primjena novih oralnih antikoagulantnih lijekova smanjuje učestalost krvarenja po koži i sluznicama, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, u odnosu na primjenu standardnih oralnih antikoagulantnih lijekova, što je još jedna bitna prednost rivaroksabana u odnosu na varfarin.

Ključne riječi: fibrilacija atrija, varfarin, rivaroksaban.

Summary

Atrial fibrillation is a heart rhythm disorder and, after extrasystole, it is the most common arrhythmia in practice and the most common reason for emergency hospitalization. The prevalence of atrial fibrillation is 1-2% in the general population, with a prevalence of almost 10% over the age of eighty.

It is more common in the male population. Atrial fibrillation is associated with serious adverse outcomes, including: stroke, left ventricular dysfunction, heart failure, cognitive decline, vascular dementia, reduced quality of life, hospitalization and death.
Oral anticoagulant drugs are effective in the prevention and treatment of thrombosis and thromboembolic complications, with the aim of preventing the formation of a thrombus or preventing its spread if a thrombus has formed. They are divided into standard and new oral anticoagulants. The main representative of standard oral anticoagulants is warfarin, and the new ones are rivaroxaban (xarelto).In accordance with the recommendations of the European Association of Cardiologists from 2016, most clinicians decide to recommend a drug from the group of new oral anticoagulants, to patients with non-valvular atrial fibrillation, because these drugs have been shown to be equally effective in preventing ischemic stroke as and vitamin K antagonists and because they are significantly safer in the prevention of intracranial bleeding and fatal bleeding, as the most dangerous complications of the use of anticoagulant therapy.The aim of this work is to determine the safety of the use of new oral anticoagulant drugs in patients with atrial fibrillation and to determine whether the use of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation has less harmful side effects compared to the use of warfarin.It can be concluded from the study that the use of new oral anticoagulant drugs reduces the frequency of bleeding on the skin and mucous membranes, in patients with atrial fibrillation, compared to the use of standard oral anticoagulant drugs, which is another important advantage of rivaroxaban compared to warfarin.

Key words: atrial fibrillation, warfarin, rivaroxaban.

Uvod/Introduction

Fibrilacija atrija je poremećaj srčanog ritma i nakon ekstrasistolije je najčešća aritmija.Uzroci nastanka atrijalne fibrilacije mogu biti kardiogeni i nekardiogeni. Kardiogeni uzroci atrijalne fibrilacije su: reumatska bolest srca, ishemijska bolest srca, kongestivna srčana insuficijencija, valvularna bolest srca, arterijska hipertenzija, miokardiopatije, kongenitalni poremećaji i oboljenje sinusnog čvora. Nekardiogeni uzroci atrijalne fibrilacije su: diabetes mellitus, tireotoksikoza, plućna embolija, moždano krvarenje, postoperativno krvarenje, izolovana fibrilacija, prekomjerna upotreba alkohola, kafe, čaja, opojnih supstanci, pušenje, nespavanje i stres. Čest uzrok fibrilacije atrija jeste uvećanje pretkomora, nastalo kao rezultat oštećenja srčanih zalizaka.

Simptomi su: nepravilan rad srca, otežano disanje, vrtoglavice, nesvjestice, stezanje u grudima, brzo zamaranje.Fibrilacija atrija se dijagnostikuje na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih analiza te elektrokardiogramom.Liječenje atrijalne fibrilacije sastoji se od konverzije u sinusni ritam te prevencije tromboembolijskih komplikacija.

Oralni antikoagulantni lijekovi dijele se na standardne i nove oralne antikoagulantne lijekove.

Glavni predstavnik standardnih oralnih antikoagulanata je varfarin,koji inhibira redukciju K vitamina. Varfarin je indikovan kod bolesnika s vještačkim mehaničkim valvulama i teškom mitralnom stenozom. Kontraindikacije za primjenu varfarina jesu stanja u kojima postoji rizik od krvarenja, a to su urođeni poremećaji zgrušavanja krvi, preosjetljivost na lijek, cerebrovaskularna krvarenja, aneurizme u mozgu, disekcije aorte, perikarditis i perikardni izliv, maligne hipertenzije, psihijatrijski pacijenti (1).

Glavni predstavnik novih oralnih antikoagulanata jerivaroksaban (xarelto), koji je specifični, direktni inhibitor faktora Xa.

Najvažnije indikacije za primjenu rivaroksabana jesu prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih bolesnika s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, koji imaju jedan ili više faktora rizika, zatim liječenje duboke venske tromboze i plućne embolije i prevencija ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije kod odraslih bolesnika. Kontraindikacije za primjenu rivaroksabana jesu bolesnici s mehaničkim valvulama i teškom mitralnom stenozom (5).

Rad se temelji na sigurnosti primjene rivaroksabana te komparaciji neželjenih štetnih efekata između varfarina i rivaroksabana, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija.

Pregled ranijih istraživanja

Rivaroksaban je registrovan u Evropi i SAD, za prevenciju moždanog udara i sistemskog embolizma kod pacijenata sa fibrilacijom atrija 2011. godine, na osnovu rezultata III faze ROCKET-AF studije (n=14264). Rezultati ROCKET-AF studije (*Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation*), pokazali su da xarelto nije bio inferioran u odnosu na varfarin, u prevenciji moždanog udara i sistemskog embolizma, kod pacijenata s fibrilacijom atrija. Pored toga, dokazano je da nije bilo razlike u riziku, od nastanka velikih i klinički relevantnih malih krvarenja, između dvije studijske grupe (p=0,44), iako je u grupi sa xareltom procenat intrakranijalnog fatalnog krvarenja bio manji (p=0,02 odnosno p=0,003).

Kubitza i saradnici su 2005. godine proveli istraživanje sa ciljem da ispitaju uticaj istovremene upotrebe rivaroksabana i acetilsalicilne kiseline. Rezultati istraživanja su pokazali da kombinacija rivaroksabana i acetilsalicilne kiseline, produžava vrijeme krvarenja, u odnosu na upotrebu same acetilsalicilne kiseline. Međutim, efekat je mali i nije smatran klinički relevantnim, jer je srednje produženje krvarenja oko dvije minute (normalno vrijeme krvarenja iznosi od dva do osam minuta).

Kubitza i saradnici (2005) i Erikson i saradnici (2006) su proveli istraživanja s ciljem da se ispita rizik od krvarenja kod pacijenata, koji su u terapiji koristili 15 mg rivaroksabana i 500 mg naproksena. Rezultati su pokazali da nije došlo do klinički značajnog produženja krvarenja, ali je bilo osoba sa izraženijim farmakodinamičkim odgovorom (5).

Kada je riječ o retrospektivnim studijama, svakako treba spomenuti i REVISIT-US studiju (*Real-World Evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States*). Radi se o istraživanju koje je obuhvatilo 23000 američkih pacijenata s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, koji su koristili rivaroksaban ili varfarin. Rezultati su pokazali da rivaroksaban smanjuje rizik za ishemijski moždani udar i intrakranijalno krvarenje u odnosu na varfarin (2).

Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi sigurnost primjene novih oralnih antikoagulantnih lijekova, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, u odnosu na standardne oralne antikoagulantne lijekove;
2. Utvrditida li primjena rivaroksabana, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, ima manje štetne neželjene efekte, u odnosu na primjenu varfarina.

Hipoteze

Alternativne hipoteze:

- Primjena novih oralnih antikoagulantnih lijekova je sigurnija za upotrebu, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, u odnosu na primjenu standardnih oralnih antikoagulantnih lijekova;
- Primjena rivaroksabana, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, ima manje štetne neželjene efekte, u odnosu na primjenu varfarina.

Nulte hipoteze:

- Primjena novih oralnih antikoagulantnih lijekova nije sigurnija za upotrebu, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, u odnosu na primjenu standardnih oralnih antikoagulantnih lijekova;
- Primjena rivaroksabana, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, nema manje štetne neželjene efekte, u odnosu na primjenu varfarina.

Ispitanici i metode

Retrospektivnom studijom je obuhvaćeno 80 ispitanika, od čega je 40 ispitanika sa fibrilacijom atrija, koji u terapiji koriste varfarin i 40 ispitanika sa fibrilacijom atrija, koji u terapiji koriste xarelto.

Ispitanici su bili zastupljeni u oba spola, od čega je 36 žena i 44 muškarca, u dobnoj skupini od 42-85 godina i podijeljeni u dvije grupe.

Prvu grupu su činili ispitanici koji u terapiji koriste varfarin, a drugu grupu ispitanici koji u terapiji koriste xarelto.

Rezultati su dobiveni provjerom opšteg zdravstvenog stanja pacijenta kroz anketni upitnik, u direktnom razgovoru s pacijentom. Kao materijal za izradu ovog rada, koristili su se podaci iz: bolesničkog protokola, kartona antikoagulantne terapije i bolničkog informacionog sistema, koji su pohranjeni o svakom pacijentu, koji je dolazio redovno na kontrole.Kontrole pacijenata na varfarinu bile su svake sedmice, dok su kontrole pacijenata na xareltu bile svaka tri mjeseca.

Istraživanje je sprovedeno u Javnoj zdravstvenoj ustanovi Univerzitetski klinički centar (JZU UKC) Tuzla i u Javnoj nastavno-zdravstvenoj ustanovi (JNZU) Dom zdravlja dr. Mustafa Šehović Tuzla. .U JZU UKC Tuzla, istraživanje je sprovedeno na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju i u Poliklinici za transfuziologiju. Na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju, anketirano je šest pacijenata koji su u terapiji koristili xarelto.

Na Poliklinici za transfuziologiju, anketirano je 40 pacijenata koji su u terapiji koristili varfarin i 10 pacijenata koji su u terapiji koristili xarelto. U JNZU Dom zdravlja Tuzla, istraživanje je sprovedeno u Službi opšte-porodične medicine, u edukacijskom centru porodične medicine, gdje je anketirano 24 pacijenta koji su u terapiji koristili xarelto.

Pored anketiranja, uzeti su i ostali podaci o anketiranim pacijentima, uvidom u njihovu medicinsku dokumentaciju.

Za istraživanje u JZU UKC Tuzla i u JNZU Dom zdravlja Tuzla podnesen je zahtjev Etičkom komitetu JZU UKC Tuzla, koji je dao pismenu saglasnost za sprovođenje istog.

Statistička obrada je napravljena u programskom paketu SPSS 23.0 (Chicago, IL, USA). Napravljeni su osnovni testovi deskriptivne statistike, sa prikazom mjera centralne tendence i disperzije.Učinjeno je testiranje svake varijable za pripadnost normalnoj distribuciji, koristeći Kolmogorov-Smirnoff test te histogramski prikaz.Svi statistički testovi su rađeni sa nivoom statističke vjerovatnoće od 95% ($p<0,05$).

Rezultati

U studiju je uključeno ukupno 80 ispitanika, od čega po 40 ispitanika u grupi onih koji su bili na varfarinu i 40 u grupi onih koji su bili na xareltu. U ukupnom uzorku je bilo 36 (45%) žena i 44 (55%) muškaraca sa odnosom žene:muškarci od 1:1,22.

Komparirane su učestalosti ispitanika po spolu u obje ispitaničke grupe i nije nađena statistički signifikantna razlika: $p=0,82$, što je prikazano na tabeli 1:

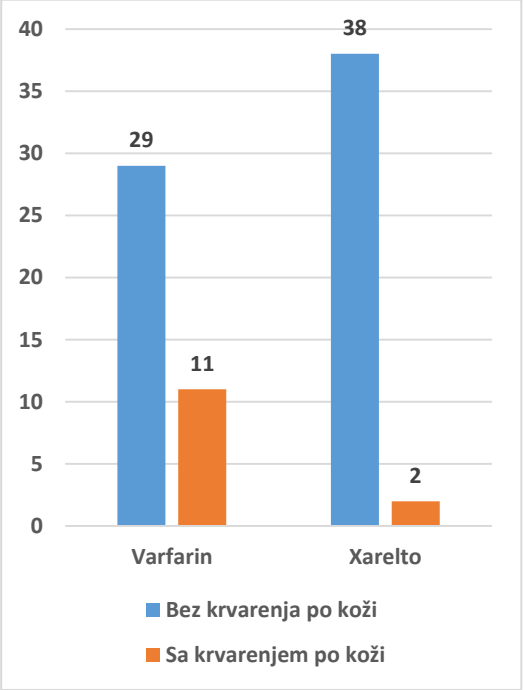
Tabela 1. Učestalosti ispitanika po spolu u odnosu na tipterapije

			Tip terapije		Total
			varfarin	xarelto	
Spol	M	N	23	21	44
		%	52.3%	47.7%	100.0%
	Ž	N	17	19	36
		%	47.2%	52.8%	100.0%
Total		N	40	40	80
		%	50.0%	50.0%	100.0%

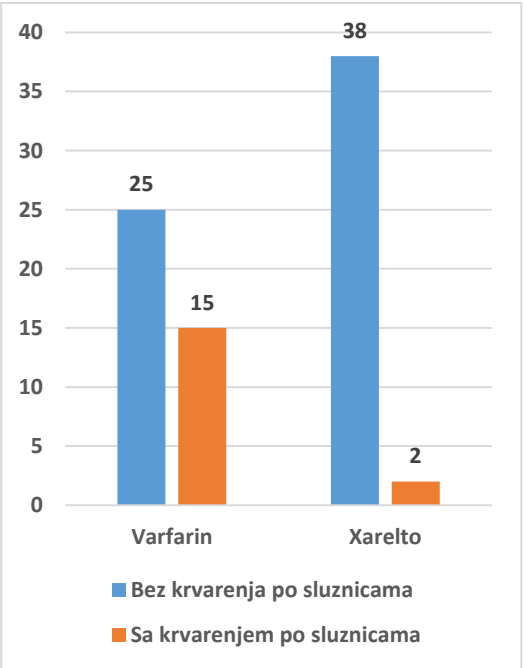
X2=0,05; df=1; p=0,82

Kada je u pitanju bila dob ispitanika, prosječna dob u uzorku je bila 69 godina, sa minimumom od 42 do maksimuma od 85 godina.Prosječna dob ispitanika u grupi na varfarinu je bila 71 godina i nije bila stastistički signifikantno različita (p=0,28) od grupe ispitanika na xareltu u kojoj je prosječna dob bila 68.

U cjelokupnom uzorku, krvarenja po koži je imalo 13/80 (16,3%) ispitanika, dok je krvarenja po sluznicama imalo 17/80 (21,3%) ispitanika. Komparirajući između ispitaničkih grupa, ispitanici na varfarinu su imali značajno višu učestalost i krvarenja po koži (p=0,013) i krvarenja po sluznicama (p=0,001) - slika i slika ?



Slika 1. Grafički prikaz komparacije učestalosti krvarenja po koži između ispitaničkih grupa



Slika 2. Grafički prikaz komparacije učestalosti krvarenja po sluznicama između ispitaničkih grupa

Diskusija

Fibrilacija atrija je poremećaj srčanog ritma i nakon ekstrasistolije je najčešća aritmija. Fibrilacija atrija je u većini slučajeva posljedica patološkog kruženja podražaja (3). Čest uzrok fibrilacije atrija jeste uvećanje pretkomora, nastalo kao rezultat oštećenja srčanih zalizaka. Stanje onemogućuje da se krv iz pretkomora adekvatno prazni u komore (4).

Liječenje atrijalne fibrilacije sastoji se od: konverzije u sinusni ritam, održavanja sinusnog ritma, regulacije frekvence ventrikula i prevencije tromboembolijskih komplikacija (7).

Komplikacije koje najviše zabrinjavaju kliničare, osim tromboembolijskih komplikacija, su krvarenja i zato je ovo istraživanje bazirano na prevenciji tih komplikacija.

Oralni antikoagulantni lijekovi su djelotvorni u prevenciji i liječenju tromboze i tromboembolijskih komplikacija. Dijele se na standardne i nove oralne antikoagulantne lijekove (6).

U skladu sa preporukama evropskog udruženja kardiologa iz 2016. godine, većina kliničara se odlučuje, da pacijentima s nevalvularnom fibrilacijom atrija preporuči lijek iz grupe novih oralnih antikoagulantnih lijekova, jer su se ovi lijekovi pokazali kao jednako efikasni u prevenciji ishemijskog moždanog udara kao i antagonisti vitamina K i zato što su znatno sigurniji u prevenciji intrakranijalnog krvarenja i smrtnih krvarenja, kao najopasnijih komplikacija upotrebe antikoagulantne terapije.

Kod ispitanika, od štetnih neželjenih efekata, kod upotrebe oralne antikoagulantne terapije, praćena su krvarenja po koži i krvarenja po sluznicama. U cjelokupnom uzorku od 80 ispitanika, krvarenja po koži je imalo 13 ispitanika (16,3%), od čega je 11 ispitanika bilo na varfarinu, a dva na xareltu. Krvarenja po sluznicama je imalo 17 ispitanika (21,3%), od čega je 15 ispitanika bilo na varfarinu, a samo dva na xareltu. Komparirajući između ispitaničkih grupa, ispitanici na varfarinu su imali značajno veću učestalost i krvarenja po koži (p=0,013) i krvarenja po sluznicama (p=0,001).

Ova retrospektivna studija je istraživanjem potvrdila da xarelto ima manje štetnih neželjenih efekata (krvarenja) u odnosu na varfarin.

Slične studije pokazale su različite rezultate u odnosu na rezultate naših istraživanja. Jedna od takvih studija je ROCKET-AF studija, koja se bavila ispitivanjem uticaja varfarina i xarelta na prevenciju moždanog udara i drugih troboembolijskih komplikacija te učestalosti krvarenja, kod pacijenata s nevalvularnom fibrilacijom atrija. ROCKET-AF studijom je dokazano da nije bilo razlike u riziku od nastanka velikih i malih krvarenja u dvije studijske grupe (p=0,44), iako je u grupi sa xareltom procenat krvarenja bio manji (p=0,02) (5).

Naše istraživanje je pokazalo da su ispitanici na varfarinu imali veću učestalost krvarenja po koži (p=0,013) i krvarenja po sluznicama (p=0,001) od ispitanika na xareltu.

Kada je riječ o retrospektivnim studijama, svakako treba spomenuti i REVISIT-US studiju. Radi se o istraživanju koje je obuhvatilo 23000 američkih pacijenata s nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, koji su koristili rivaroksaban ili varfarin (2). Rezultati su pokazali da rivaroksaban smanjuje rizik za ishemijski moždani udar i intrakranijalno krvarenje u odnosu na varfarin, što identično potvrđuje i rezultate naše studije.

Hipoteze smo ovom retrospektivnom studijom potvrdili, a to znači da je primjena novih oralnih antikoagulantnih lijekova sigurnija za upotrebu, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, u odnosu na primjenu standardnih oralnih antikoagulantnih lijekova te da primjena rivaroksabana, kod pacijenata sa fibrilacijom atrija, ima manje štetne neželjene efekte, u odnosu na primjenu varfarina.

ORCID:https://orcid.org/0009-0006-5379-2699

Literatura/References

1. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Palareti G. (2008). Pharmacology and menagement of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 th Edition). Chest. 133 (6 suppl.): 160-198.
2. Coleman C.L., Antz M., Bowrin K., Evers T., Simord E.P. (2016). Real-world evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Curr Med Res Opin. 32 (12): 2047-2053.
3. Gamulin S., Marušić M. i Kovač Z. (2002). Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada. 768-769.
4. Guyton A.C. i Hall J.E. (2008). Medicinska fiziologija. Preveo sa engleskog jezika Predrag Brkić. Beograd: Savremena administracija. (11). 155-156.
5. Petrović V. ed. (2018). Upotreba antikoagulantne terapije kod atrijalne fibrilacije i venske tromboembolije. Banja Luka: Udruženje doktora porodične medicine Republike Srpske. 23-78.
6. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. i Moore P.K. (2003). Farmakologija. Prevela sa engleskog jezika Anđelković dr. Draginja. Beograd: data status. (5): 321-323.
7. Vrhovac B., Francetić I., Jakšić B., Labar B., Vucelić B. (2003). Interna medicina. Zagreb: Naklada LJEVAK. (3): 488-491.

Zaključak/Conclusion

1. Novi oralni antikoagulantni lijekovi su sigurniji za primjenu od standardnih, kod pacijenata s fibrilacijom atrija;
2. Rivaroksaban uzrokuje manje štetne neželjene efekte (krvarenja) u odnosu na varfarin, kod pacijenata s fibrilacijom atrija;
3. Lijek izbora za nevalvularnu fibrilaciju atrija jeste rivaroksaban.