

# Antikoagulantna terapija u bolesnika s fibrilacijom atriya u ordinaciji obiteljske medicine

---

Sović, Ariana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:900463>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ariana Sović**

**Antikoagulantna terapija u bolesnika s fibrilacijom atrijske u ordinaciji  
obiteljske medicine**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ksenije Kranjčević, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

aPTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AV	atrioventrikularni
CYP	citokrom P450
dTT	engl. <i>diluted thrombin time</i> , test razrijeđenog trombinskog vremena
EHRA	engl. <i>European Heart Rate Association</i> , Europsko društvo za srčani ritam
eGFR	engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> , procijenjena glomerularna filtracija
EKG	elektrokardiogram
ESC	engl. <i>European Society of Cardiology</i> , Europsko kardiološko društvo
FA	fibrilacija atrijska
HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HIV	virus humane imunodeficijencije
INR	engl. <i>international normalized ratio</i> , internacionalni normalizirani omjer
mg	miligram
ml/min	mililitar u minuti
NOAK	novi oralni antikoagulansi
NSAID	engl. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> , nesteroidni protuupalni lijekovi

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Definicija i važnost liječenja fibrilacije atriya</b> .....	1
<b>1.2. Epidemiologija fibrilacije atriya</b> .....	1
<b>1.3. Etiologija fibrilacije atriya</b> .....	1
<b>1.4. Patofiziologija fibrilacije atriya</b> .....	2
<b>1.5. Klinička prezentacija fibrilacije atriya</b> .....	3
<b>1.6. Dijagnostika fibrilacije atriya</b> .....	4
<b>1.7. Liječenje fibrilacije atriya</b> .....	5
<b>2. TROMBOEMBOLIJA U FIBRILACIJI ATRIJA</b> .....	7
<b>2.1. Epidemiologija tromboembolije u fibrilaciji atriya</b> .....	7
<b>2.2. Patofiziologija tromboembolije u fibrilaciji atriya</b> .....	7
<b>2.3. Prevencija tromboembolije u fibrilaciji atriya</b> .....	7
<b>3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA</b> .....	8
<b>3.1. Antikoagulantna terapija i procjena rizika od moždanog udara i krvarenja</b> .....	8
<b>3.2. Antagonisti vitamina K</b> .....	10
<b>3.3. Novi oralni antikoagulansi</b> .....	14
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	19
<b>5. ZAHVALE</b> .....	20
<b>6. LITERATURA</b> .....	21
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	25

## Sažetak

### **Antikoagulantna terapija u bolesnika s fibrilacijom atriya u ordinaciji obiteljske medicine**

**Ariana Sović**

Fibrilacija atriya je jedna od najčešćih aritmija u odrasloj populaciji. Karakterizira je nepravilan srčani ritam čija klinička slika može biti potpuno asimptomatska ili se prezentirati na različite načine poput zaduhe, palpitacija, boli u prsima, umorom i slično. Svakako najteža prezentacija fibrilacije atriya jest moždani udar čije posljedice, ukoliko ishod nije fatalan, mogu značajno utjecati na kvalitetu života bolesnika. Osobe s fibrilacijom atriya imaju značajno povišen rizik od pojave moždanog udara, a gotovo četvrtina svih moždanih udara u starijih povezana je s fibrilacijom atriya. Uz sve veću incidenciju i moguću lošu prognozu bolesnici s fibrilacijom atriya predstavljaju značajan izazov u svakodnevnoj praksi liječnika obiteljske medicine. Liječenje fibrilacije atriya uključuje kontrolu ritma i frekvencije srca, prevenciju tromboembolijskih događaja i djelovanje na sve pridružujuće kardiometaboličke čimbenike rizika. Profilaksa moždanog udara jedan je od temelja liječenja osoba s fibrilacijom atriya. Profilaksu moždanog udara čine dvije skupine oralnih antikoagulantnih lijekova. To su antagonisti vitamina K i novi ili direktni antikoagulantni lijekovi koji djeluju kao izravni inhibitori faktora Xa ili trombina. Prije uvođenja oralne antikoagulantne terapije liječnik obiteljske medicine mora odrediti rizik od pojave tromboembolijskog incidenta i rizik od krvarenja. Ukoliko je antikoagulantna terapija indicirana odabir najboljeg lijeka treba se temeljiti na preferencijama bolesnika i prisutnosti komorbiditeta. Uz dobru komunikaciju i cjelovit pristup bolesniku koji podrazumijeva edukaciju i djelovanje na sve rizične čimbenike koji povećavaju rizik od moždanog udara i krvarenja, oralna antikoagulantna terapija je trenutno najbolji odabir u sprječavanju komplikacija koje sa sobom donosi dijagnoza fibrilacije atriya.

**Ključne riječi:** antikoagulantna terapija, fibrilacija atriya, obiteljska medicina

## **Summary**

### **Anticoagulant therapy used in patients with atrial fibrillation in family physicians office**

**Ariana Sović**

Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in the adult population. It is characterized by an irregular heart rhythm, it can be completely asymptomatic or present in different ways, such as shortness of breath, palpitations, chest pain and fatigue. Certainly the most difficult presentation of atrial fibrillation is a stroke, the consequences of which, if the outcome is not fatal, can significantly affect the patient's quality of life. People with atrial fibrillation have a significantly increased risk of stroke, and almost a quarter of all strokes in the elderly are related to atrial fibrillation. With an increasing incidence and a possible poor prognosis, patients with atrial fibrillation represent a significant challenge in the daily practice of family medicine doctors. Treatment of atrial fibrillation includes control of heart rhythm and frequency, prevention of thromboembolic events and management of all associated cardiometabolic risk factors. Stroke prevention is one of the basis of treatment for people with atrial fibrillation. Stroke prophylaxis consists of two groups of oral anticoagulant drugs. These are vitamin K antagonists and new or direct anticoagulant drugs that act as direct inhibitors of factor Xa or thrombin. Before the introduction of oral anticoagulant therapy, the family medicine doctor has to determine the risk of thromboembolic incident and the risk of bleeding. If anticoagulation therapy is indicated, the selection of the best drug should be based on the patient's preferences and the presence of comorbidities. With good communication and a comprehensive approach to the patient, which includes patient education and treating all risk factors that increase the risk of stroke and bleeding, oral anticoagulant therapy is currently the best choice in preventing complications that come with the diagnosis of atrial fibrillation.

**Key words:** anticoagulant therapy, atrial fibrillation, family medicine

## **1. UVOD**

### **1.1. Definicija i važnost liječenja fibrilacije atrijske**

Fibrilacija atrijske (FA) je poremećaj srčanog ritma koji svojom pojavom i trajanjem može značajno narušiti i ugroziti zdravlje bolesnika. Riječ je o supraventrikularnoj tahiaritmiji s gubitkom normalne aktivnosti atrijske i nepravilnim ritmom rada srca. Klinička slika može biti potpuno asimptomatska, no istovremeno donosi rizik od tromboembolijskih incidenata. Stoga je od iznimne važnosti poduzeti terapijske mjere u vidu antikoagulantne terapije u bolesnika koji boluju od FA. Liječnik obiteljske medicine ima ključnu ulogu u dugoročnom liječenju bolesnika s FA pri čemu je on glavni moderator antikoagulantne profilakse za prevenciju moždanog udara i kontrole srčane frekvencije.

### **1.2. Epidemiologija fibrilacije atrijske**

Procjenjuje se da FA, kao najčešću srčanu aritmiju, ima 46,3 milijuna ljudi u svijetu (1). Epidemiološki podaci pokazuju kako je FA češća među muškom populacijom, a pojavnost raste s godinama, odnosno uznapredovala dob najvažniji je rizični čimbenik (2). Procijenjeno je da je u Europi 2016. godine 7,8% osoba starijih od 65 godina bolovalo od fibrilacije atrijske (3). Budući da FA može biti potpuno asimptomatska, smatra se kako je prevalencija FA u stvarnosti nešto veća (4). FA je značajno povezana sa povećanim mortalitetom, stoga predstavlja važan javnozdravstveni problem.

U Republici Hrvatskoj incidencija FA za 2017. godinu iznosila je 48 na 100 000 muškaraca i 27 na 100 000 žena, uz mortalitet od četiri na 100 000 muškaraca i tri na 100 000 žena (5).

### **1.3. Etiologija fibrilacije atrijske**

Uzroci FA su raznoliki (6). Poznato je da u patogenezi FA sudjeluje atrijsko tkivo koje je podložno modifikaciji uslijed djelovanja raznih čimbenika te da formiranje i sastav ovog tkiva mogu varirati ovisno o prisutnim komorbiditetima, genetici i spolu (7). Rezultati brojnih istraživanja identificirali su brojne čimbenike koji modificiraju atrijsko tkivo i povećavaju rizik za razvoj FA, a možemo ih podijeliti na nepromjenjive i promjenjive.



Najvažniji nepromjenjivi čimbenik rizika je dob što najbolje potvrđuje pedesetogodišnja framinghamska studija koja uznapredovala dob dokazuje kao najvažniji rizični faktor za obolijevanje od FA (8). Od ostalih nepromjenjivih čimbenika rizika utvrđeni su muški spol (9), te genetska predispozicija koja za sada nema značajniji klinički značaj ni primjenu. Čimbenici na koje možemo utjecati raznim specifičnim intervencijama, a koji imaju značajnu ulogu u etiopatogenezi FA jesu hipertenzija, šećerna bolest, pretilost, pušenje i sjedilački način života odnosno smanjena tjelesna aktivnost (10). Pod utjecajem promjenjivih čimbenika rizika nastaje takozvana nevalvularna FA, dok je valvularna FA prisutna u bolesnika s poremećajima srčanih zalistaka ili protetičkim srčanim zaliscima.

#### **1.4. Patofiziologija fibrilacije atrijske**

Pod djelovanjem, često istovremeno više, raznih rizičnih čimbenika dolazi do prvenstveno strukturnih promjena, a onda posljedično i do elektropatofizioloških promjena atrijskog tkiva (11). Fibroza tkiva je promjena kojoj se pridaje najviše važnosti u patofiziologiji FA. Smatra se kako do fibroznog remodeliranja atrijskog tkiva dolazi uslijed procesa starenja koji se dodatno ubrzava pod djelovanjem rizičnih čimbenika poput povišenog krvnog tlaka, ishemijske bolesti srca, upalne promijene kao posljedice pušenja i pretilosti i slično. Često je dodatno i sam atrij proširen, obično zbog zatajenja ventrikula ili oštećenih srčanih zalistaka koji uzrokuju zaostajanje viška krvi u atrijima i njegovo proširenje. U konačnici promijenjeno atrijsko tkivo ima poremećenu podražljivost i smanjenu brzinu provođenja električnog signala koji djeluju aritmogeno (12), odnosno pogoduje nastanku ektopičnih žarišta i uzrokuje smetnje provođenja. To sve povećava sklonost atrijske fibrilacije razvoju i održavanju FA (10).

Tijekom FA kroz atrijsko tkivo se šire brojni slabi valovi depolarizacije te se stoga kontrahiraju brojni mali dijelovi atrijskog mišića i izostaje normalna usklađena kontrakcija čitavog atrijskog tkiva (13). U uvjetima FA krv pasivno teče iz atrijske u ventrikule zbog razlike u tlakovima i posljedično je učinkovitost ventrikula smanjena za 20 do 30% (14).

Zahvaljujući tome što su atrij i ventrikulima međusobno odvojeni vezivnim tkivom i jedina veza između njih su vlakna atrioventrikularnog (AV) snopa, fibrilacija ostaje izolirana u atrijskoj mišićnoj masi, a funkcija ventrikula ostaje nepromijenjena. Tijekom FA impulsi učestalo i neredovito stižu iz atrijske u AV čvor koji ima svoj period nepodražljivosti između dva impulsa. Nakon perioda nepodražljivosti slijedi period podražljivosti. Kako istovremeno fibrilacijski impulsi stižu u nepravilnim razmacima, razdoblje između

uzastopnih kontrakcija ventrikula varira što se očituje nepravilnim ventrikularnim ritmom, često visokih frekvencija (15).

### **1.5. Klinička prezentacija fibrilacije atrijske**

FA se u kliničkoj praksi može prezentirati na razne načine poput palpitacija, dispneje, umora, boli ili stezanje u prsima (16). Međutim, FA može biti i sasvim asimptomatska, sve do iznenadne pojave tromboembolijskog incidenta koji se može očitovati kao moždani udar, sistemska ekstrakranijska tromboembolija ili iznenadna smrt (17). Neliječena asimptomatska FA povezana je i s kliničkom slikom srčanog zatajenja, demencije i srčanog udara (7,18).

U ordinaciji, liječnik obiteljske medicine može posumnjati na FA u pacijenta pri fizikalnom pregledu palpacijom pulsa, pri čemu se zamjećuje nepravilan ritam i auskultacijom srca. Kako su atrijski impulsi nepravilni i svaki ne uzrokuje kontrakciju ventrikula, vrijeme dijastoličkog punjenja klijetke je različito. Shodno tome i pulsni valovi će bit nejednako punjeni, a neki budu tako slabo punjeni da ih je nemoguće registrirati na radijalnoj arteriji. Ovaj fenomen pronalazimo pri fizikalnom pregledu osoba s FA i naziva se deficit pulsa, a označava veći broj otkucaja srca nego broj pulsacija koje bilježimo na periferiji. Zbog toga se u FA točna frekvencija srca određuje auskultacijom srca uz preporuku brojenja kroz čitavu minutu (19).

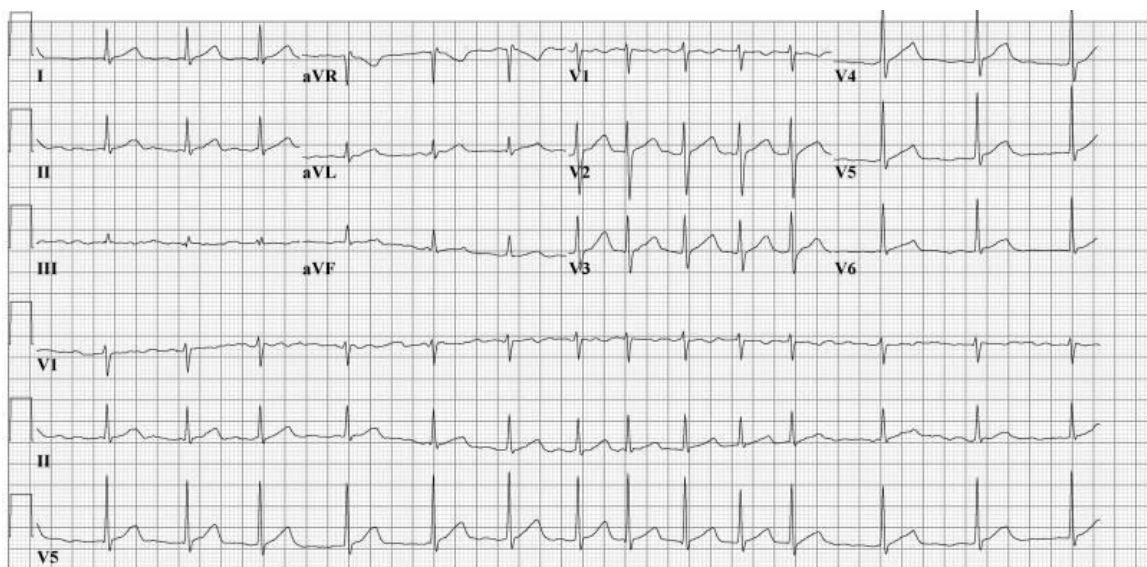
Prema vremenu trajanja FA, može se raditi o prvoj zabilježenoj epizodi FA ili ako se pojava ove aritmije nastavi s periodima sinusnog ritma govorimo o rekurentnim epizodama. Također, može se raditi o paroksizmalnoj epizodi FA koja spontano prestaje i konvertira se u sinusni ritam obično unutar sedam dana. Ukoliko FA traje duže od sedam dana i uspije se prekinut farmakološkom ili električnom kardioverzijom govorimo o perzistentnoj FA. U većine pacijenata radi se o permanentnoj odnosno trajnoj FA gdje ona traje duži period, obično više od godinu dana i ne podliježe intervencijama kardioverzije u sinusni ritam. FA se obično smatra progresivnom aritmijom, gdje strukturne i elektrofiziološke promjene s vremenom dovode do perzistentne i trajne FA (20,21).

Opterećenje i težina simptoma procjenjuje se pomoću klasifikacije Europskog društva za srčani ritam (EHRA, engl. *European Heart Rhythm Association*). Ukoliko je bolesnik s FA bez simptoma spada u EHRA razred I. Prisutnost blagih simptoma koji ne utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost opisuje razred IIa. Težina simptoma razreda IIb opisuje

umjerene simptome pri čemu oni ne utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost, ali funkcionalno opterećuju bolesnika. Bolesnik s teškim simptomima koji utječu na normalnu svakodnevnu aktivnost bolesnika spada u razred III, a kad simptomi potpuno onesposobljuju bolesnika i kad je normalna svakodnevna aktivnost bolesnika s FA prekinuta tad bolesnik spada u razred IV. Utvrđeni EHRA razred služi za praćenje uspjeha liječenja bolesnika s FA (22).

### 1.6. Dijagnostika fibrilacije atrijske

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC, engl. *European Society of Cardiology*), dijagnostička metoda izbora za potvrdu FA je elektrokardiografija 12-kanalnim elektrokardiogramom (EKG) (18). Značajke EKG zapisa pri FA odsutnost su jasnog p-vala i nepravilno nepravilan interval između R zubaca pri čemu ovakav zapis moramo pronaći minimalno u kontinuiranom trajanju od 30 sekundi tijekom snimanja električne aktivnosti srca. U slučaju paroksizmalne FA kada se ove promijene ne mogu detektirati snimanjem u ordinaciji, postoji mogućnost dužeg snimanja holter monitorom koji prati rad srca tijekom 24 sata, a dostupan je u nekim ambulantama ili se pacijente za ovu pretragu uputi u veće zdravstvene centre.



**Slika 1. Prikaz fibrilacije atrijske na EKG-u,**

*preuzeto iz literarnog navoda (6)*

Smjernice ESC- a iz 2020. godine preporučuju provoditi oportunistički probir u osoba starijih od 65 godina sa svrhom što ranijeg otkrivanja FA i započinjanja terapije. Probir

podrazumijeva palpaciju pulsa ili snimanje EKG-a, a definitivnu dijagnozu liječnik postavlja kad su ispunjeni svi ranije navedeni kriteriji.

### **1.7. Liječenje fibrilacije atrijske**

Nakon što se potvrdi dijagnoza FA, smjernice ESC-a predlažu strukturirani oblik skrbi za bolesnike s FA pod nazivom 4S shema (engl. *4S-AF scheme*). Ovaj oblik skrbi sastoji se od četiri točke, a to su procjena rizika od moždanog udara, procjena težine simptoma, težina opterećenja FA koja se odnosi na vremensko trajanje FA i procjena ukupnog zdravstvenog stanja bolesnika pri kojoj liječnik određuje sve komorbiditete i prateće srčanožilne rizične čimbenike (engl. *Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity*).

U liječenju bolesnika s FA smjernice ESC-a nalažu holistički pristup pacijentu pod nazivom engl. *Atrial fibrillation Better Care pathway*, što u prijevodu znači protokol boljeg zbrinjavanja FA ili skraćeno ABC protokol. Ovaj protokol u ovom trenutku predstavlja najbolji način zbrinjavanja pacijenata s FA (18). Tri važne komponente pristupa liječenju FA sažete su u samom skraćenom nazivu gdje svako slovo označava jedan segment liječenja nužan u kontroli simptoma i poboljšanju kvalitete života pacijenata s FA. Te tri razine djelovanja čine: (A) uvođenje antikoagulantne terapije, (B) bolju kontrolu simptoma i (C) liječenje komorbiditeta i srčanožilnih čimbenika rizika.

Uvođenje antikoagulantne terapije kao profilakse tromboembolijskih događaja, čija je učestalost veća u pacijenata s FA, provodi liječnik obiteljske medicine i ona podrazumijeva procjenu rizika od tromboembolijskih događaja, uzimanje u obzir svih mogućih kontraindikacija i indikacija za uvođenje odgovarajuće antikoagulantne terapije te procjenu rizika od krvarenja koju donose antikoagulantni lijekovi.

Bolja kontrola simptoma postiže se kontrolom frekvencije ili ritma. Kontrolu frekvencije zbrinjava i nadzire liječnik obiteljske medicine, a provodi se s ciljem postizanja optimalne frekvencije ventrikula sa što manje simptoma. Ciljna vrijednost kreće se ispod 80 otkucaja u minuti pri mirovanju, iako prema nekim smjernicama i frekvencija ispod 110 otkucaja u minuti smatra se zadovoljavajućom (23). Farmakološki, kontrola ritma se može postići primjenom beta blokatora, nedihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala, digoksinom ili kombinacijom više navedenih lijekova. U slučaju da se kontrola frekvencije ne može postići lijekovima, postoji i opcija ablacije atrioventrikularnog čvora i ugradnja elektrostimulatora (engl. *pacemaker*) kao konačno i trajno rješenje kontrole frekvencije. S

druge strane kontrola ritma podrazumijeva ponovno uspostavljanje i održavanje sinusnog ritma što se postiže kombinacijom pristupa koji uključuje električnu ili farmakološku kardioverziju, kroničnu antiaritmičku terapiju ili ablaciju kateterom, a optimalan učinak postiže se zajedno s odgovarajućom kontrolom frekvencije srca, antikoagulantnom terapijom i sveobuhvatnom kontrolom svih kardiovaskularnih čimbenika rizika i komorbiditeta. Ovaj segment liječenja zbrinjava kardiolog. Kontrola ritma smanjuje simptome FA i pozitivno utječe na kvalitetu života pacijenata s FA. Progresija FA povezana je s smanjenjem kvalitete života, a postupno postaje ireverzibilna i manje podložna liječenju te ju je poželjno što ranije otkriti i započeti liječenje (18, 32).

U pristupu pacijentu s FA nužno je prepoznati i liječiti sve popratne srčanožilne bolesti, kardiometaboličke rizične čimbenike i nezdrave životne navike. Brojni rizični čimbenici za razvoj komplikacija FA ujedno su i rizični čimbenici za oboljenje od FA stoga je ova intervencije jednako važna kao i ostale. Jedan od značajnih promjenjivih čimbenika rizika je pretilost koja povećava rizik obolijevanja od FA proporcionalno s porastom indeksa tjelesne mase. Smanjenje tjelesne mase povoljno utječe i na ostale čimbenike rizika kao što su hipertenzija, dislipidemija i šećerna bolest. Pretjerano konzumiranje alkohola osim što je čimbenik rizika za obolijevanje od FA povećava i rizik od krvarenja u bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji. Smjernice stručnih društava preporučuju i umjerenu tjelesnu aktivnost uz izbjegavanje pretjerano naporne aktivnosti koje zahtijevaju veću razinu izdržljivosti. Od kardiovaskularnih bolesti hipertenzija predstavlja najznačajniji etiološki faktor, a ujedno doprinosi i komplikacijama FA. Kod bolesnika s FA potrebno je liječiti sve popratne bolesti, ali naglasak je na adekvatnom liječenju hipertenzije, srčanog zatajenja, šećerne bolesti, ishemijske bolesti srca i sindroma opstruktivne apneje. Sve ove intervencije nadopunjuju prevenciju moždanog udara i smanjuju morbiditet, mortalitet i težinu simptoma FA (18).

Liječnik obiteljske medicine osoba je prvog kontakta pacijenta sa zdravstvenim sustavom i ujedno pruža kontinuiranu zdravstvenu skrb stoga je u najboljoj poziciji da pacijentu pruži holistički pristup u liječenju FA. U suradnji s kardiologom liječnik obiteljske medicine odabire i provodi najpovoljniju terapiju u kontroli frekvencije i ritma rada srca, propisuje individualnu odgovarajuću tromboembolijsku profilaksu i istodobno liječi sve popratne rizične čimbenike bolesnika. Iz spomenutog možemo zaključiti kako liječnik obiteljske medicine ima središnju ulogu koordinacije i provođenja svih navedenih koraka u liječenju bolesnika s FA.

## **2. TROMBOEMBOLIJA U FIBRILACIJI ATRIJA**

### **2.1. Epidemiologija tromboembolije u fibrilaciji atrijske**

FA je srčani poremećaj koji stvara izrazitu predodređenost za sistemsku tromboemboliju, naročito cerebralnu. Smatra se da oko 1/3 bolesnika s FA doživi u svom životu embolijski incident (24). Rizik od cerebralne embolije je u bolesnika s FA pet puta veći nego u bolesnika bez tog poremećaja (25).

### **2.2. Patofiziologija tromboembolije u fibrilaciji atrijske**

Mehanizam nastanka tromba u atriju koji fibrilira je složen. Naime, atrij koji fibrilira znatno gubi svoju fiziološku mehaničku aktivnost i postojanje područja cirkulacijske staze što je vjerojatno najvažniji mehanizam nastanka. Najčešće se tromb stvara u povećanom lijevom atriju, osobito u njegovom slijepom dijelu, aurikuli (26). Međudjelovanje krvne staze, oštećenog endotela te prokoagulantnih čimbenika u krvi čine Virchowljev trijadu i uzrokuju stvaranje ugruška. Aurikule su najčešće sjelo krvnog ugruška, ali budući da su izvan najjače struje krvi u atriju, istodobno su i prepreka za mobilizaciju formiranih tromba. Trombi nastali izvan aurikule, znatno su opasniji obzirom na jaču pokretljivost i sklonosti fragmentaciji zbog strujanja krvi. Zapažene su i određene biokemijske abnormalnosti u bolesnika s FA. Te biokemijske promjene mogu biti pokretač, ali i učinak procesa tromboze koji je u tijeku kod bolesnika s FA (27). U stanjima naglog oporavka mehaničke atrijske sistole, npr. nakon medikamentozne ili elektrokardioverzije u sinusni ritam te spontanih povremenih prelaza u sinusni ritam, može doći do mobilizacije trombotskog materijala i tromboembolije (28). Radiološkim tehnikama utvrđena je znatno veća pojava „tihog“ cerebralnog infarkta u bolesnika s kroničnom FA u odnosu na one u sinusnom ritmu. Iako su oni po definiciji asimptomatski, mogu biti važni u smanjenju kognitivnih sposobnosti i razvoju demencije (29).

### **2.3. Prevencija tromboembolije u fibrilaciji atrijske**

Budući da posljedice tromboembolije mogu značajno utjecati na kvalitetu života ili čak biti i fatalne, potrebna je dobra metoda sprječavanja ovakvih ishoda. Antikoagulantna terapija se pokazala kao metoda izbora u primarnoj prevenciji kod osoba kod kojih se otkrije

FA prije pojave tromboembolijskog incidenta, ali i kao sekundarna prevencija kod onih koji su preboljeli moždani udar.

Rezultati brojnih istraživanja još s kraja 20. stoljeća potvrdili su uspješnost antikoagulantne terapije kao profilakse tromboembolije, posebno one cerebralne, uz smanjenje smrtnosti u bolesnika s FA (30).

Što se sekundarne prevencije tiče, FA pronalazi se u oko 15% bolesnika s moždanom embolijom, a incidencija recidiva embolije varira između pet i 20% u prvoj godini nakon preboljenog moždanog udara povećavajući udio oboljelih na 20% i više nakon pet godina (31).

### **3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA**

#### **3.1. Antikoagulantna terapija i procjena rizika od moždanog udara i krvarenja**

Za prevenciju neželjenih posljedica koje donosi FA uvodi se oralna antikoagulantna terapija u pacijenata koji zadovolje kriterije. Oralni antikoagulantni lijekovi ili antikoagulansi su heterogena skupina lijekova koji sprječavaju zgrušavanje krvi djelujući na različite komponente u procesu koagulacije krvi, a svima je zajedničko da u konačnici prekidaju stvaranje krvnog ugruška. Odluka o započinjanju terapije donosi se procjenom rizika od tromboembolijskih komplikacija pomoću jednostavnog i praktičnog sustava bodovanja CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (engl. *Cardiac heart failure history, Hypertension history, Age ≥75 years, Diabetes mellitus history, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category*). Ovaj bodovni sustav uzima u obzir najznačajnije rizične čimbenike. To su srčano zatajenje, šećerna bolest, hipertenzija, vaskularna bolest, dob od 65 do 75 godina i ženski spol. Uz navedene čimbenike poseban je naglasak stavljen na pozitivnu anamnezu prethodnih moždanih udara, tranzitornih ishemijskih ataka ili tromboembolija i dob veću od 75 godina koji se dvostruko boduju (32). Prema smjernicama ESC-a (18), ukoliko je zbroj bodova  $\geq 2$  za muškarce, odnosno  $\geq 3$  za žene te osobe spadaju u visokorizičnu skupinu za razvoj tromboembolijskog događaja i kod njih je indicirano uvođenje oralne antikoagulantne terapije. U slučaju jednog boda za muškarce, odnosno dva za žene, odluka o uvođenju antikoagulantne terapije razmatra se u suradnji s pacijentom (33).

Rizični čimbenik	Bodovi
Kongestivno srčano zatajivanje/disfunkcija LV	1
Hipertenzija	1
Dob $\geq$ 75 godina	2
Diabetes mellitus	1
Moždani udar/TIA/tromboembolija	2
Vaskularna bolest*	1
Dob 65-74	1
Spol (to jest ženski spol)	1
<b>Maksimalni broj bodova</b>	<b>9</b>

**Slika 2. Procjena rizičnih čimbenika bodovnom listom s akronimom CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, preuzeto iz literarnog navoda 31**

Osim procijene rizika od tromboembolijskih komplikacija, a prije uvođenja oralnih antikoagulanasa, potrebno je procijeniti i rizik od krvarenja uz korištenje HAS-BLED (engl. *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile International normalized ratio, Elderly age >65 years, Drugs/alcohol concomitantly*) bodovnog sustava koji procjenjuje jednogodišnji rizik od većeg krvarenja kao što su intrakranijalno krvarenje, pad hemoglobina veći od 2 g/L, potreba za transfuzijom ili hospitalizacijom (34). Ovaj bodovni sustav dodjeljuje po jedan bod svakom čimbeniku rizika, a to su nekontrolirana hipertenzija, poremećaj bubrežne i/ili jetrene funkcije, prethodni moždani udar, prethodno krvarenje ili predispozicija za krvarenje, labilne vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR, engl. *international normalized ratio*), dob već od 65 godina, uzimanje antiagregacijske terapije ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i pijenje alkohola (više od osam pića tjedno). Zbroj  $\geq$  3 upućuje na visoki rizik od krvarenja. Međutim, bolesnicima koji spadaju u visokorizične za pojavu krvarenja ne bi trebalo uskratiti oralnu antikoagulantnu terapiju. Kod takvih bolesnika potrebna je bolja kontrola rizičnih čimbenika za pojavu krvarenja. Rizični čimbenici za pojavu krvarenja na koje možemo utjecati su neregulirana arterijska hipertenzija, uzimanje lijekova koji predisponiraju krvarenju poput antiagregacijskih lijekova ili NSAID, pretjerana konzumaciju alkohola, loša adherencija kod uzimanja oralnih antikoagulanasa te loša kontrola INR-a pri čemu je cilj održavati vrijednosti u terapijskom rasponu više od 70% vremena (35). Svi ovi rizični čimbenici moraju se pravodobno prepoznati, liječiti i pri svakom ponovnom posjetu bolesnika nanovo procijeniti. U slučaju postojanja nepromjenjivih čimbenika rizika, kontrole i ponovna procjena rizika od krvarenja potrebna je puno češće, kroz svakih četiri tjedna.



Nepromjenjivi rizični čimbenici su starosna dob veća od 65 godina, prethodno veliko krvarenje, teško oštećenje bubrežne funkcije (dijaliza ili transplantacija bubrega), teška jetrena disfunkcija (ciroza), maligna bolest, poznati genetski faktori, prethodni moždani udar ili demencija (18).

Slovo	Klinički čimbenik*	Bodovi
<b>H</b>	Hipertenzija	1
<b>A</b>	Poremećena jetrena i bubrežna funkcija (svako po 1 bod)	1 ili 2
<b>S</b>	Moždani udar	1
<b>B</b>	Krvarenje	1
<b>L</b>	Labilne vrijednosti INR	1
<b>E</b>	Starija dob (na primjer dob > 65 godina)	1
<b>D</b>	Lijekovi ili alkohol (svako po 1 bod)	1 ili 2
		Maksimalni broj bodova: 9

**Slika 3. HAS-BLED sustav bodovanja za procjenu rizika od krvarenja,**

*preuzeto iz literarnog navoda (31)*

U antikoagulanse spadaju antagonisti vitamina K koji su puno dulje u uporabi i noviji antikoagulantni lijekovi koji djeluju kao izravni inhibitori trombina ili kao izravni inhibitori faktora zgrušavanja Xa.

### **3.2. Antagonisti vitamina K**

Antikoagulantni lijek s antagonističkim djelovanjem na vitamin K djeluje tako što inhibira enzim vitamina K epoksid reduktazu koji je zaslužan za reaktivaciju inaktivnog oksidiranog oblika vitamina K u njegov aktivnu reduciranu formu. Ovaj korak dio je niza reakcija u sintezi koagulantnih faktora II, VII, IX i X, a također i u sintezi endogenih antikoagulansa, proteine C i S. Nakon početka liječenja antagonistima vitamina K učinkovita prevencija tromboze je uglavnom postignuta nakon pet dana liječenja, a prekidom terapije učinak opada tijekom četiri do pet dana. Antagonisti vitamina K ne mogu selektivno djelovati na patološku trombozu i stoga povećavaju sklonost krvarenju što je glavni sigurnosni problem u njihovoj primjeni. Iz ove skupine lijekova najpoznatiji je varfarin (36).

Varfarin je glavni predstavnik antagonista vitamina K i u širokoj je uporabi zbog svoje visoke učinkovitosti u smanjenju rizika od pojave moždanog udara čak za 64% i smanjenje mortaliteta za 26% u odnosu na antiagregacijsku terapiju ili placebo (37). Terapijske

indikacije varfarina su prevencija tromboembolijskih komplikacija (moždani udar ili sistemska embolija) u bolesnika s fibrilacijom atrijske, s bolešću srčanih zalistaka ili s umjetnim srčanim zaliscima, liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije i prevencija tromboembolijskih komplikacija nakon infarkta miokarda. Međutim, limitirajuća značajka ovog lijeka je njegova uska terapijska širina koja se mora redovno pratiti. Raspon terapijske doze definiran je vrijednostima INR-a koji je omjer pacijentova protrombinskog vremena i vrijednosti protrombinskog vremena u normalnom kontrolnom uzorku, a normalni raspon iznosi od 0,9 do 1,3 u zdrave osobe. Željeni raspon u bolesnika s FA je između dva i tri, dok u slučaju bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima ciljni INR bi se trebao kretati između 2,5 do 3,5. Ovaj lijek ima odgođen početak djelovanja koji počinje za 48 do 72 sata, a doziranje je individualno zbog uske terapijske širine. Bolesnicima normalne tjelesne težine i spontanog INR-a ispod 1,2 daje se 10 miligrama (mg) varfarina tijekom tri uzastopna dana. Kod ambulantno liječenih bolesnika i kod bolesnika s nasljednim nedostatkom proteina C ili S preporučena početna doza je 5 mg varfarina tijekom tri uzastopna dana. Doziranje se nastavlja na osnovi mjerenja INR-a četvrtog dana (Slika 4.). Za starije bolesnike, bolesnike nižeg rasta, one koji imaju spontani INR veći od 1,2 ili za one koji imaju bolest ili primaju lijek koji utječu na djelotvornost liječenja oralnim antikoagulansima, preporučena početna doza je 5 mg varfarina tijekom dva uzastopna dana. Doziranje se kod te skupine bolesnika nastavlja na osnovi mjerenja INR-a trećeg dana (Slika 4.).

Dan	INR	Doza varfarina, mg/dan
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	<2,0 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,4 3,5 do 4,0 >4,0	10 (5*) 5 3 2,5 1,5 izostaviti jedan dan
4.-6.	<1,4 1,4 do 1,9 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,9 4,0 do 4,5 >4,5	10 7,5 5 4,5 3 izostaviti jedan dan, potom 1,5 izostaviti dva dana, potom 1,5
7.-	1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 4,5 >4,5	<u>Tjedna doza varfarina</u> povećati za 20% povećati za 10% održavati dozu smanjiti za 10% izostaviti sve dok INR<4,5, nastaviti dozom smanjenom za 20%

**Slika 4. Upute za doziranje varfarina,**

*preuzeto iz literarnog navoda (38)*

Kroz pet do šest dana od početka uzimanja varfarina potrebno je postići stabilni INR što znači dva uzastopna nalaza INR-a u ciljnim vrijednostima. Nakon postignute ciljne vrijednosti INR-a u većine bolesnika se prelazi na monitoriranje svakih četiri do šest tjedana. U bolesnika koji se liječe varfarinom česti je problem postizanje stabilnog INR-a, pri čemu smjernice Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE, engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) navode da je nestabilan INR onaj kod kojeg su unatrag šest mjeseci izmjerene dvije vrijednosti INR-a koje prelaze pet ili jednu koja prelazi osam ili je unazad šest mjeseci INR bio dva puta manji od 1,5 odnosno ukupno vrijeme u terapijskom rasponu bilo je manje od 65% (39). Praćenje vrijednosti INR-a bitno je budući da ukoliko INR pada ispod dva raste rizik od ishemijskog moždanog udara ili sistemske tromboembolije, a ako je INR veći od tri raste rizik od krvarenja odnosno hemoragijskog moždanog udara. U slučaju neuspjeha postizanja stabilnog INR-a potrebno je uzeti u obzir moguće prateće bolesti jetre, bolesti koji utječe na apsorpciju vitamina K, moguće interakcije s drugim lijekovima i hranom kao i adherentnost bolesnika. U tim slučajevima razmaci između mjerenja INR-a moraju biti kraći od četiri tjedna. Uz liječenje varfarinom postoje brojne interakcije s lijekovima i s hranom te liječnik obiteljske medicine mora biti upoznat s time. Naime varfarin se metabolizira u jetri putem citokrom P450 enzimatskog sustava (CYP), a kako je ta enzimaska skupina sklona genskim varijacijama u populaciji tako postoje i varijacije u metaboliziranju ovog lijeka te je stoga dozu uvijek potrebno prilagoditi svakome bolesniku ponaosob. Isto tako kada se varfarin uzima s drugim lijekovima postoji veliki rizik interakcija putem indukcije enzima, inhibicijom enzima ili kompeticijom za vezna mjesta na proteinima plazme (36). Lijekovi koji povećavaju učinak varfarina su svi NSAID i antikoagulansi, neki lijekovi iz skupine analgetika (tramadol, paracetamol), antiaritmika (amiodaron, propafenon), antibiotika (amoksisilin, azitromicin, cefuroksim), antimikotika, lijekovi za liječenje gihta (alopurinol), antineoplastici i imunomodulatori, neki od lijekova za srčano-krvožilni sustav (propranolol, digoksin), probavni sustav (omeprazol) i statini (lovastatin, simvastatin). Oni koji smanjuju učinak varfarina su pojedini antibiotici, antiepileptici, antineoplastici i imunomodulatori, anksiolitici, sedativi, hipnotici i antipsihotici te diuretici. Biljni pripravci od primjerice ginka, češnjaka ili gospine trave mogu također utjecati na učinak varfarina kao i unos hrane bogate vitaminom K poput biljaka iz porodice kupusnjača (zelena salata, kupus, brokula). To nije razlog da se osoba odrekne ove hrane već treba nastojati da unos ovih prehrambenih namirnica bude ustaljen u svakodnevnoj prehrani kako bi varijacije INR-a bile što manje. Pušenje može povećati klirens varfarina te u pušača mogu biti

potrebne nešto više doze nego u nepušača. S druge strane, prestanak pušenja može povećati učinak varfarina te je nužno pažljivo pratiti vrijednosti INR kada pušač prestaje s pušenjem. Sve ove navedene i mnoge druge interakcije liječnik obiteljske medicine uzima u obzir i podučava pacijenta o njima te pomno prati vrijednosti INR-a kod svakog bolesnika koji uzima oralnu antikoagulantnu terapiju. Sve navedene interakcije i uzak terapijski raspon svakako su mane varfarina, ali one nikako ne bi trebale biti razlog izbjegavanja ovog lijeka kao profilakse moždanog udara. Često prijavljene nuspojave (1-10%) tijekom liječenja varfarinom su komplikacije krvarenja, a najčešći čimbenik rizika za intrakranijalno krvarenje je neliječena ili nekontrolirana hipertenzija. Vjerojatnost krvarenja raste s povećanjem INR-a iznad ciljnih vrijednosti te loše kontrole popratnih rizičnih čimbenika za krvarenje. Ostale česte nuspojave su mučnina, povraćanja i proljev. Kod predoziranja varfarinom antidot je oralni ili parenteralni oblik vitamina K, a kod teških trovanja primjenjuje se svježe smrznuta plazma ili koncentrat protrombinskog kompleksa. Kontraindikacije za liječenje varfarinom su trudnoća, sklonost krvarenju (von Willebrandova bolest, hemofilije, trombocitopenija i poremećaji funkcije trombocita), teško zatajivanje i ciroza jetre, neliječena ili nekontrolirana hipertenzija, nedavno intrakranijalno krvarenje, stanja koja povećavaju sklonost intrakranijalnom krvarenju, sklonost čestim padovima uslijed neuroloških ili drugih zdravstvenih stanja, kirurški zahvat na središnjem živčanom sustavu ili oku, stanja koja povećavaju sklonost krvarenju u gastrointestinalnom ili mokraćnom sustavu (poput prethodnih komplikacija gastrointestinalnog krvarenja, divertikulitisa ili zloćudnih bolesti), infektivni endokarditis ili perikardijalna efuzija, demencija, psihoza, alkoholizam i druge situacije kod kojih suradljivost bolesnika nije zadovoljavajuća i gdje se liječenje oralnim antikoagulantima ne može primijeniti na siguran način, preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari te istodobna primjena gospine trave. U slučaju odlaska pacijenta na kirurški zahvat, prekida se uzimanje varfarina dva dana prije zahvata i primjenjuje se niskomolekularni heparin. Mali kirurški zahvati kao i ekstrakcije do tri zuba ne zahtijevaju prekidanje varfarina već je 24 sata prije zahvata potrebno odrediti INR čija vrijednost mora biti između 2,0 i 2,5 (38).

Realnost je da se varfarin, u Hrvatskoj, kao antikoagulantna terapija, češće odabire među bolesnicima jer je cijenom povoljniji. Varfarin spada u najistraživanije lijekove s dobro poznatom farmakodinamikom i farmakokinetikom, interakcijama, doziranjem, kontraindikacijama, nuspojavama i poznatim antidotom te je izvrstan lijek za suradljive bolesnike koji se pridržavaju uputa i savjeta liječnika. Pri uporabi ovog lijeka važna je uloga

liječnika obiteljske medicine edukacija pacijenta o važnosti provođenja profilakse moždanog udara, doziranju, interakcijama i mogućim nuspojavama varfarina što sve doprinosi adherentnosti, a naposljetku i uspješnosti u provođenju oralne antikoagulantne terapije.

### 3.3. Novi oralni antikoagulansi

Novi ili direktni oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK) skupina su lijekova s različitim mehanizmom djelovanja na koagulacijski sustav. To su lijekovi brzog početka i prestanka djelovanja, predvidivom farmakodinamikom i farmakokinetikom i sa širokim terapijskim prozorom. Njihova glavna prednost je što imaju predvidiv i stabilan učinak ovisan o dozi. Kad se uzme u obzir učinkovitost, sigurnost i praktičnost NOAK-a, ovi lijekovi prema ESC smjernicama predstavljaju prvi izbor u prevenciji moždanog udara kod bolesnika s FA. Dnevna doza je fiksna i nije potrebno redovito prilagođavanje doze niti mjerenje vrijednosti INR-a. NOAK, za razliku od varfarina, nemaju značajne interakcije s drugim lijekovima i hranom. Prije uvođenja lijeka iz skupine NOAK i tijekom praćenja bolesnika potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju procijenjenom glomerularnom filtracijom. Procijenjena glomerularna filtracija (eGFR, engl. *estimated glomerular filtration rate*) niža od 15 mililitara u minuti (ml/min) kontraindikacija je za uvođenje NOAK-a. Dvije glavne skupine NOAK jesu direktni oralni inhibitori trombina i direktni oralni inhibitori faktora koagulacije Xa (40).

Glavni predstavnik izravnih inhibitora trombina je dabigatran koji se primjenjuje oralno. Dabigatran djeluje antikoagulantno tako što se izravno veže na aktivno mjesto trombina i inhibira njegovo djelovanje, a to je cijepanje fibrinogena u fibrin. Dabigatran inhibira slobodni trombin, trombin vezan na fibrin i agregaciju trombocita induciranu trombinom te međudjelovanjem svih navedenih mehanizama sprječava razvoj ugrušaka (36). Indikacije za primjenu ovog lijeka su primarna prevencija moždanog udara u bolesnika s FA, kao i sekundarna prevencija u onih koji su preboljeli moždani udar, ishemijsku bolest miokarda, vensku tromboembolijsku bolest i u prevenciji tromboembolijskih događaja u pacijenata podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje totalne endoproteze kuka ili koljena. Za procjenu koncentracije dabigatrana u plazmi najprecizniji je kalibrirani kvantitativni test razrijeđenog trombinskog vremena (dTT, engl. *diluted thrombin time*), međutim češće se koristi test mjerenja aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) kojim se određuje okvirna antikoagulacijska aktivnost dabigatrana čija vrijednost ako je veća od 1,3

ukazuje na povećan rizik od krvarenja. Mjerenje antikoagulacijskog učinka dabigatrana može biti korisno u otkrivanju previsoke izloženosti dabigatranu u prisustvu dodatnih čimbenika rizika za krvarenje, a u svakodnevnoj praksi ovaj lijek ne zahtijeva antikoagulacijsko praćenje budući da se dabigatran daje u fiksnoj dozi te zbog toga nema potrebe za konstantnim praćenjem koncentracije lijeka. Doza za prevenciju inzulta u bolesnika sa fibrilacijom atriya iznosi 150 mg oralno dva puta dnevno. U osoba starijih od 75 godina, bolesnika koji istodobno uzimaju verapamil, bolesnika s eGFR 30-50 ml/min, bolesnika s gastritisom, ezofagitisom i gastroezofagealnim refluksom i onih s povećanim rizikom od krvarenja doza dabigatrana se prilagođava i propisuje se 110 mg dva puta dnevno. Nakon oralne primjene lijeka treba proći dva do tri sata do maksimalnog učinka lijeka. Dabigatran se pretežno izlučuje putem bubrega, te se doziranje mora prilagoditi i pratiti u osoba koje imaju oštećenu bubrežnu funkciju. Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod teškog oštećenja bubrega (eGFR < 30 ml/min), preosjetljivosti na djelatnu ili pomoćnu tvar, aktivnog kliničkog krvarenja, lezija ili stanja koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje, istodobnog liječenja drugim antikoagulansima, bolestima jetre koje bi mogle utjecati na preživljenje i istodobnog liječenja P-glikoprotein inhibitorima. Osobe koje imaju protetičke zaliske, antifosfolipidni sindrom i trudnice ne smiju uzimati dabigatran, već se kod njih preferira varfarin. Najčešća nuspojava ovog lijeka je krvarenje, međutim pokazalo se kako je rizik od krvarenja sličan u usporedbi s varfarinom (41). U slučaju odlaska bolesnika na kirurški zahvat, ako se radi o ekstrakciji jednog do tri zuba, paradontalnoj operaciji, inciziji apscesa, operaciji katarakte ili glaukoma, endoskopiji bez biopsije i površinskih zahvata nije potreban prekid terapije dabigatranom. Ukoliko je riječ o kirurškim zahvatima niskog rizika od krvarenja kao što su endoskopija s biopsijom, biopsija prostate ili mokraćnog mjehura, radiofrekventna ablacija, angiografija i implantacija elektrostimulatora potrebno je planirati zahvat 18 do 24 sata nakon zadnje doze i šest sati nakon zahvata ponovno započeti terapiju. Kirurški zahvati s visokim rizikom krvarenja poput torakalne, abdominalne, ortopedske operacije, biopsije jetre i bubrega, transuretralne resekcije prostate, spinalne ili epiduralne anestezije, lumbalne punkcije i kompleksne ablacije i zahtijevaju prekid terapije dabigatranom 24 do 48 h ranije. Kod hitne operacije NOAK se prekida 12 do 24 sata ranije. Za brzi prekid djelovanja dabigatrana dostupan je antidot idarucizumab koji se primjenjuje intravenski.

Direktni oralni inhibitori faktora Xa vezanjem za aktivirani faktor zgrušavanja X prekidaju kaskadu koagulacije i u konačnici sprječavaju nastanak aktivnog enzima trombina

zaslužnog za polimerizaciju i stvaranje fibrinskog ugruška. Predstavnici ove skupine su rivaroksaban, apiksaban i edoksaban.

Rivaroksaban se koristi u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom FA koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput kongestivnog zatajivanja srca, hipertenzije, dobi  $\geq 75$  godina, šećerne bolesti, preboljeli moždani udar ili tranzitorne ishemijske atake, u liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije i prevenciji ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih bolesnika, kao prevencija aterotrombotskih događaja u bolesnika koji su preboljeli akutni koronarni sindrom, u onih koji imaju bolest koronarnih arterija ili simptomatsku bolest perifernih arterija s visokim rizikom ishemijskih događaja. Fiksna doza za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s FA je 20 mg. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom čiji je eGFR manji od 50 ml/min doza rivaroksabana se prilagođava i iznosi 15 mg dnevno, uz redovito praćenje bubrežne funkcije. Tijekom liječenja rivaroksabanom nema potrebe za kliničkim rutinskim praćenjem koagulacijskih parametara. Ovaj lijek kontraindiciran je kod preosjetljivosti na djelatnu ili pomoćnu tvar, postojanja lezija ili stanja koja donose značajan rizik od krvarenja, istodobnog liječenja s drugim antikoagulansima, bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima, bolesnika s antifosfolipidnim sindromom, bolestima jetre povezane s koagulopatijom, trudnica i dojilja, bolesnika koji istodobno uzimaju acetilsalicilnu kiselinu, bolesnika s prethodnim moždanim udarom bilo kojeg tipa u posljednjih mjesec dana i u bolesnika čiji je eGFR  $< 15$  ml/min. Najznačajnija interakcija rivaroksabana je s inhibitorima CYP3A4 i inhibitorima P-glikoproteina kao što su azolni antimikotici i inhibitori proteaze virusa humane imunodeficijencije (HIV) pri čemu kod njihove istodobne primjene s rivaroksabanom značajno raste rizik krvarenja. Najčešća nuspojava ovog lijeka jest krvarenje. U slučaju krvarenja i prilikom pripreme za operaciju vrijeme koagulacije može se monitorirati mjerenjem aktivnosti anti-faktora Xa. Ukoliko je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, lijek se mora prekinuti najmanje 12 sati prije zahvata, a primjena lijeka mora se nastaviti što prije nakon zahvata (42). Antidot rivaroksabana je andeksanet alfa (43).

Apiksaban je drugi lijek iz skupine izravnih inhibitora faktora Xa. Koristi se u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom FA koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput preboljenog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake, dobi  $\geq 75$  godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca, potom u liječenju duboke venske tromboze i plućne embolije te kao prevencija ponavljajuće

duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih i kao prevencija venske tromboembolije u bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena. Preporučena doza za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s FA je 5 mg apiksabana peroralno dva puta na dan, a doza se smanjuje na 2,5 mg u bolesnika koji imaju dva pozitivna navedena čimbenika: stariji od 80 godina, tjelesne mase  $\leq 60$  kilograma ili vrijednosti eGFR 15-29 ml/min. Kod liječenja apiksabanom nije nužno rutinsko praćenje koagulacije. Kontraindikacije su mu identične kao i rivaroksabanu, kao i nuspojave i interakcije. U slučaju da pacijent odlazi na kirurški zahvat kod kojeg postoji umjeren ili velik rizik od krvarenja, primjenu apiksabana treba prekinuti 48 sati prije zahvata, a ako je rizik od krvarenja malen prekida se 24 sata ranije. Apiksaban se mora početi ponovno uzimati što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ukoliko to dopušta klinička situacija i ako je uspostavljena adekvatna hemostaza (44). Adeksanet alfa također prekida djelovanje apiksabana (43).

Edoksaban izravni je inhibitor faktora Xa koji je indiciran za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske s jednim ili više čimbenika rizika kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, dob  $\geq 75$  godina, šećerna bolest, preboljeni moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka. Također se koristi za liječenje i prevenciju ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije. Preporučena doza je 60 mg edoksabana jedanput na dan što povećava suradljivost bolesnika. Međutim, dnevna doza se smanjuje na 30 mg dnevno u slučaju kad bolesnik ima umjeren ili teško oštećenje bubrega (eGFR 15-50 ml/min), tjelesnu masu  $\leq 60$  kilograma ili pri istodobnoj primjeni jednog od sljedećih inhibitora P-glikoproteina: ciklosporin, dronedaron, eritromicin i ketokonazol. Kod liječenja edoksabanom nije nužno rutinsko praćenje koagulacije. Kontraindikacije, nuspojave i interakcije iste su kao i za ostale NOAK-e iz skupine izravnih inhibitora faktora Xa. Ako bolesnik odlazi na kirurški zahvat koji donosi rizik od krvarenja, potrebno je čim prije prekinuti primjenu edoksabana, po mogućnosti najmanje 24 sata prije postupka. Nakon kirurškog postupka, s primjenom edoksabana treba ponovno započeti čim se uspostavi odgovarajuća hemostaza uzimajući u obzir da antikoagulacijski terapijski učinak edoksabana nastupa nakon jednog do dva sata.

Liječnik obiteljske medicine u dobroj je poziciji da procijeni socioekonomski status i spremnost pacijenta na odgovarajuću adherentnost u liječenju oralnim antikoagulantnim lijekovima te preporuči liječenje novim oralnim antikoagulantima. Osim što se uzimaju u fiksnoj dozi i nije potrebno praćenje njihovog antikoagulantnog učinka, prednost NOAK-a



u usporedbi s varfarinom je značajno smanjenje rizika od moždanog udara i sistemske embolije (za 19%), smanjenje pojave hemoragijskog i ishemijskog moždanog udara za 51%, te smanjenje smrtnosti od svih uzroka za 10%. Međutim kod primjene NOAK-a u usporedbi s varfarinom zabilježena je povećana incidencija gastrointestinalnog krvarenja (45). Smjernice ESC-a navode NOAK kao prvi lijek izbora u prevenciji tromboembolijskih događaja kod bolesnika s FA

Ukoliko se u liječenju FA odlučimo na promjenu terapije s varfarina na NOAK potrebno je najprije izmjeriti vrijednosti INR-a. Ako je INR manji od dva može se odmah započeti terapija NOAK-om uz prestanak uzimanja varfarina. U slučaju da je INR dva do 2,5 NOAK se uvodi sutradan, a ako je viši od 2,5 pričekava se pad INR-a ispod 2,5. Kada bolesnici prelaze s terapije antagonistima vitamina K na NOAK, vrijednosti INR-a mogu biti lažno povećane nakon uzimanja lijeka iz skupine NOAK. Vrijednost INR-a više nije potrebno pratiti nakon prelaska na NOAK budući da ono nije odgovarajuća mjera antikoagulacijske aktivnosti ove skupine lijekova. Kod prevođenja bolesnika s NOAK-a na varfarin treba biti oprezan zbog opasnosti od hipodoziranja sve do potpunog početka djelovanja varfarina. Potrebno je davati lijekove iz skupine NOAK i antagonista vitamina K zajedno sve dok vrijednost INR ne bude  $\geq 2,0$ . Tijekom prva dva dana razdoblja promjene lijeka mora se koristiti standardno početno doziranje antagonista vitamina K nakon čega slijedi doziranje antagonista vitamina K prema rezultatima mjerenja INR-a. Dok bolesnici istodobno uzimaju NOAK i antagonist vitamina K, INR se ne mjeri prije nego što je proteklo 24 sata od prethodne doze, ali se mjeri prije sljedeće doze lijeka iz skupine NOAK-a. Nakon prestanka primjene NOAK-a, INR se najranije može pouzdano izmjeriti 24 sata nakon zadnje primijenjene doze, nakon čega slijedi standardno praćenje vrijednosti INR-a kod terapije varfarinom (38, 41-3).

#### 4. ZAKLJUČAK

FA predstavlja rastući problem u sve starijoj populaciji današnjice te predstavlja izazov u skrbi liječnika obiteljske medicine. Važno je ovu srčanu bolest prepoznati u njezinoj asimptomatskoj fazi prije pojave tromboembolijskih događaja koji mogu ostaviti teške posljedice za bolesnika. Stoga bi liječnik obiteljske medicine morao provoditi probir na FA prema smjernicama stručnih društava. Dijagnoza FA zahtijeva promptni holistički pristup liječenju ove najčešće trajne srčane aritmije. Najveći naglasak je u prevenciji razvoja tromboembolijskih incidenata budući da je rizik za njihovu pojavu u bolesnika s FA izrazito povećan. Glavna uloga liječnika obiteljske medicine je odabir odgovarajuće antikoagulantne terapije za svakog bolesnika s FA. Od dostupnih lijekova to su antagonisti vitamina K i novi ili direktni oralni antikoagulansi koji inhibiraju trombin ili faktor Xa. Svaki od ovih lijekova ima svoje prednosti i nedostatke, a pristup pri odabiru najboljeg lijeka za svakog pacijenta mora biti individualiziran. Iako svi ovi lijekovi donose određen rizik od krvarenja, uz pravilnu edukaciju bolesnika i dobru suradnju između bolesnika i liječnika taj se rizik umanjuje i ujedno ga nadilazi glavna dobrobit oralne antikoagulantne terapije, a to je prevencija tromboembolijskih događaja.

## **5. ZAHVALE**

Veliko hvala upućujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Kseniji Kranjčević na prilici, ukazanom povjerenju, prenesenom znanju i savjetima u izradi ovog diplomskog rada i tijekom nastave.

Zahvaljujem i cijeloj svojoj obitelji i svim dragim prijateljima koji su me podržavali i činili moje vrijeme tijekom akademskog obrazovanja puno lakšim i veselijim, a vjerujem i uspješnijim uz njihovu pomoć i potporu.

## 6. LITERATURA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, i sur. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
2. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, i sur. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(7):e006350.
3. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, i sur. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *EP Eur*. 2019;21(10):1468–75.
4. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*. 2017;40(6):413–8.
5. Al-Khayatt BM, Saliccioli JD, Marshall DC, Krahn AD, Shalhoub J, Sikkil MB. Paradoxical impact of socioeconomic factors on outcome of atrial fibrillation in Europe: trends in incidence and mortality from atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2021;42(8):847-57.
6. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. U: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 6. 6. 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/>
7. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2017;120(9):1501–17.
8. Schnabel RB, Yin X, PhilimonGona, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, i sur. Fifty-Year Trends in Atrial Fibrillation Prevalence, Incidence, Risk Factors, and Mortality in the Community. *Lancet Lond Engl*. 2015;386(9989):154–62.
9. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):321–32.
10. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003;89(8):939–43.
11. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):6.
12. Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: in silico findings, clinical observations, and experimental data. *Cardiovasc Res*. 2016;110(3):295–7.
13. Hrvatska elektronička medicinska edukacija (HeMED). Fibrilacija atrijska [internet]. [pristupljeno 5. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15121>
14. Hall J, Guyton C. Guyton i Hall Medicinska fiziologija- udžbenik. 13.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 164-5.

15. Hrvatska elektronička medicinska edukacija (HeMED). Tahiaritmije [internet]. [pristupljeno 5. 6.2023.]. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=10439>
16. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs.* 2018;33(2):137–43.
17. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, i sur. Typical, Atypical, and Asymptomatic Presentations of New-Onset Atrial Fibrillation in the Community: Characteristics and Prognostic Implications. *Heart Rhythm.* 2016;13(7):1418–24.
18. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, i sur. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
19. Čustović F. Anamneza i fizikalni pregled. 5.izd. Zagreb: Školska knjiga; 2009. Str. 93-4.
20. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, i sur. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1448–56.
21. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, i sur. Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2007;115(24):3050–6.
22. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, i sur. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *EP Eur.* 2014;16(7):965–72.
23. Hauk L. Newly Detected Atrial Fibrillation: AAFP Updates Guideline on Pharmacologic Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(5):332–3.
24. Oladiran O, Nwosu I. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(2):113–20.
25. Reiffel JA. Atrial Fibrillation and Stroke: Epidemiology. *Am J Med.* 2014;127(4):e15–6.
26. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, Guarracini F, Radinovic A, Oppizzi M, i sur. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Res Int.* 2015;(2015):205013.
27. Violi F, Pastori D, Pignatelli P. Mechanisms And Management Of Thrombo-Embolism In Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2014;7(3):1112.
28. Hansen ML, Jepsen RMHG, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, i sur. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *EP Eur.* 2015;17(1):18–23.

29. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:65–74.
30. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, i sur. Prevention of Thromboembolism in Atrial Fibrillation. *J Gen Intern Med.* 2000;15(1):56–67.
31. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(8):105935.
32. European Society of Cardiology (ESC). Sažete smjernice Europskog kardiološkog društva: smjernice za liječenje atrijske fibrilacije [internet]. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 2010 [pristupljeno 15. 6. 2022.]. Dostupno na: <https://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2011/12/ESC-smjernice-FA-hrvatski-web.pdf>
33. Sulzgruber P, Doehner W, Niessner A. Personalized anti-thrombotic management of patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1—a statement of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and ESC Council on Stroke. *Eur Heart J.* 2021;42(5):541–3.
34. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation - CHEST [internet]. [pristupljeno 6. 6. 2023.]. Dostupno na: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(10\)60585-5/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(10)60585-5/fulltext)
35. Lip GYH, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1711–4.
36. Zehnder JL. Lijekovi za liječenje poremećaja koagulacije. U: Katzung BG, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 587-603.
37. 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(12):857-67.
38. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Martefarin 3 mg, 5 mg tablete [Internet]. 2022. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Martefarin-SPC.pdf>
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Improving patients time in range on warfarin [internet]. NICE; [pristupljeno 30. 5. 2023.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/sharedlearning/improving-patients-time-in-range-on-warfarin>
40. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart Br Card Soc.* 2020;106(1):10–7.
41. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Pradaxa 75,110, 150 mg tvrde kapsule [internet]. 2018. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_hr.pdf)
42. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Xarelto 2.5, 5, 10, 20 mg filmom obložene kapsule [internet]. 2018. Dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_hr.pdf)

43. Momin JH, Candidate P, Hughes GJ. Andexanet Alfa (Andexxa<sup>®</sup>) for the Reversal of Direct Oral Anticoagulants. *P T*. 2019;44(9):530-49.
44. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode(HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Eliquis 2.5, 5 mg filmom obložene tablete [internet]. 2021. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_hr.pdf)
45. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, i sur. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62.

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.01.1999. u Zagrebu. Srednjoškolsko obrazovanje završavam u II.gimnaziji u rodnom gradu i 2017. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom akademskog školovanja sudjelujem na brojnim kongresima na temu pretilosti i hipertenzije kao aktivni sudionik. Godine 2022. postajem član vodstva Studentske sekcije za hipertenziju u sklopu koje sudjelujem u javnozdravstvenim akcijama pod sloganom „Lov na tihog ubojicu“ diljem Hrvatske.

Dobitnik sam stipendije grada Zagreba za izvrsnost tijekom 2022./2023. godine i zahvaljujući sudjelovanju Sekcije za hipertenziju u javnozdravstvenoj akciji „Lov na tihog ubojicu“ 2022. dobivam Rektorovu nagradu za kategoriju društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici.