

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**Evaluarea riscului hemoragic la pacienții sub tratament cu noile
anticoagulante orale**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. EMERIT DR. ALEXANDRU BUCUR

Student-doctorand:

GHIRCĂU-RADU ROXANA

2022

Cuprins

Introducere.....	7-8
I. Stadiul actual al cunoașterii.....	9
1. Considerații generale asupra tulburărilor echilibrului hemostatic la pacientul cu patologie chirurgicală Oro-Maxilo-Facială.....	10-12
2. Medicamentele antitrombotice.....	13
2.1. Medicamentele anticoagulante.....	13-14
2.1.1. Heparinele [10]	14
2.1.1.1. Heparina nefracționată.....	14
2.1.1.2. Heparinele cu masa moleculară mică.....	14
2.1.1.3. Heparinoizii de sinteză.....	14-15
2.1.2. Anticoagulantele orale.....	15
2.1.2.1. Anticoagulantele cumarinice [10]	15
2.1.2.1.1. Acenocumarolul (Sintrom, Trombostop).....	16
2.1.2.1.2. Biscumacetatul de etil (Tromexan)	16
2.1.2.1.3. Warfarina.....	16-17
2.1.2.1.4. Fenprocumona (Marcumar)	17
2.1.2.1.5. Difenadiona	17-18
2.1.2.2. Noile anticoagulantele orale.....	18
2.1.2.2.1. Dabigatranul etexilat.....	18-20
2.1.2.2.2. Inhibitorii direcți ai factorului Xa.....	21-26
2.2. Medicamentele antiagregante plachetare.....	26-27
2.2.1. Inhibitori ai ciclooxygenazei-1:	27
2.2.2. Blocanți selectivi ai receptorului de tromboxan A2:	27-28
2.2.3. Blocanți ai receptorilor trombocitari PAR-1 pentru trombină.....	28
2.2.4. Inhibitori direcți de trombină:	28
2.2.5. Inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa:	28-30
2.2.6. Inhibitori ai fosfodiesterazei.....	30
2.2.7. Terapia antiplachetară nouă.....	30-36
2.3. Medicamentele trombolitice (fibrinolitice)	36-37

II. Contribuția personală.....	38
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	39
3.1. Obiectivele principale ale cercetării doctorale:	40
3.2. Studiul 1	40
3.3. Studiul 2.....	41
3.4. Studiul 3.....	41
4. Metodologia generală a cercetării.....	42-45
4.1. Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu	46
4.2. Medicația antitrombotică utilizată la pacienții incluși în studiu.....	46-47
4.3. Caracteristicile lotului de pacienți.....	47-49
5. Studiu asupra riscului de hemoragie postextractională la pacienții cu fibrilație atrială.....	50
5.1. Introducere.....	50
5.2. Obiectivul studiului.....	50
5.3. Material și metodă	50-55
5.4. Rezultate	56-66
6. Studiu asupra riscului de hemoragie postextractională la pacienții cu risc de stroke	67
6.1. Introducere	67
6.2. Obiectivul studiului	67
6.3. Material și metodă	67-73
6.4. Rezultate	73-80
7. Studiu asupra riscului de hemoragie postextractională la pacienții cu sindrom coronarian acut	81
7.1. Introducere	81
7.2. Obiectivul studiului	81
7.3. Material și metodă	81-86
7.4. Rezultate	87-90
8. Discuții	91-103
9. Concluzii și contribuții personale	104

9.1. Concluzii	104-105
9.2. Contribuții personale	106
Bibliografie.....	107-130
Anexe.....	131-145

Introducere

Teza de doctorat ”*Evaluarea riscului hemoragic la pacienții sub tratament cu noile anticoagulante orale*” este o lucrare de cercetare specifică domeniului științelor medicale, care cuprinde datele cercetării desfășurate în cadrul Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială – Universitatea de Medicină și Farmacie ”Carol Davila” din București, în perioada 2018-2022, cu respectarea normelor actuale și a protocolului instituțional.

Motivația realizării acestui studiu a pornit de la faptul că, până în acest moment, nu se cunosc date concrete despre riscul hemoragic perioperator la pacienții care beneficiază de terapia cu noile anticoagulante orale, știut fiind că celelalte categorii de medicamente antitrombotice utilizate tradițional se asociază cu incidente hemoragice, determinând creșterea semnificativă a morbidității.

Cercetând datele din literatură pentru înțelegerea aprofundată a relației dintre tratamentul cu noile substanțe anticoagulante orale și riscul hemoragic asociat administrării acestora, am constatat că deși a trecut mai mult de un deceniu de când primul anticoagulant oral non-cumarinic (dabigatranul) a fost introdus în medicația cardiologică, perioadă în care numărul de molecule biologice active utilizate în practică a crescut, a fost studiată foarte puțin până în prezent, relația dintre această categorie de antitrombotice și riscul hemoragic perioperator la pacienții cu patologie chirurgicală.

Pe baza datelor din literatura de specialitate consider că hemoragia perioperatorie poate pune probleme de abordare terapeutică multi-disciplinară și că o abordare sistematică a recunoașterii precoce, stabilirea riscului și a tratamentului adecvat poate să reducă morbiditatea asociată hemoragiei asociate intervențiilor chirurgicale la pacienții anticoagulați.

Obiectivele principale ale acestei lucrări este stabilirea unor posibile asocieri și corelații semnificative statistic între riscul hemoragic perioperator la pacienții anticoagulați oral și alți parametri clinico-biologici, scopul final fiind stabilirea unui algoritm de evaluare preoperatorie în cazul bolnavilor care necesită intervenții chirurgicale.

Prezenta lucrare este structurată în două părți. Partea generală conține considerații generale despre tulburările hemostazei și stadiul actual al cercetării în terapia antitrombotică actuală.

Contribuțiile personale, constituite în cea de-a doua parte a lucrării, vor urmări descrierea și analiza detaliată a cercetării, urmate în final de concluziile obținute în urma analizei statistice a datelor.

Informațiile și rezultatele parțiale din această lucrare au fost publicate în reviste de specialitate, indexate în baze de date internaționale.

Realizarea acestei cercetări nu ar fi fost posibilă fără suportul permanent al colectivului Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială din Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București, pentru care sunt profund recunoscătoare.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Capitolul 1. Considerații generale asupra tulburărilor echilibrului hemostatic la pacientul cu patologie chirurgicală Oro-Maxilo-Facială

Tulburările echilibrului hemostatic constituie o preocupare majoră în chirurgia oro-maxilo-facială, având în vedere că acestea sunt de mare complexitate din punct de vedere al mecanismelor fiziopatologice care le determină, dar în același timp și din punct de vedere al simptomatologiei clinice și al algoritmului terapeutic care trebuie adoptat în aceste situații.

Capitolul 2. Medicamentele antitrombotice

După mecanismul de acțiune, medicația antitrombotică se împarte în trei grupe, după cum urmează:

- medicamente anticoagulante;
- medicamente antiagregante plachetare;
- medicamente fibrinolitice

La ora actuală există două categorii de noi medicamente anticoagulante orale utilizate larg în practică:

1. Inhibitori direcți ai trombinei:
 - a. Dabigatranul etexilat (*Pradaxa*).
2. Inhibitorii direcți ai factorului Xa:
 - a. Rivaroxabanul (*Xarelto*);
 - b. Apixabanul (*Eliquis*).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În chirurgia oro-maxilo-facială apariția unei hemoragii postoperatorii poate determina consumul și epuizarea rapidă a factorilor coagulării.

Eșecul restabilirii hemostazei și apariția hemoragiei postoperator cresc riscul de reintervenție chirurgicală, necesitatea transfuziei de produse sanguine, traduse practic prin creșterea duratei globale a tratamentului și bineînțeles a morbidității pe termen scurt și mediu.

Perspectiva identificării unor factori de risc cu impact asupra sistemului hemostatic ar permite în consecință stabilirea practică a categoriilor de pacienți care prezintă predispoziție de apariție a hemoragiei postoperator și adoptarea unei atitudini terapeutice adecvate pentru un curs evolutiv favorabil al pacienților care au suferit intervenții chirurgicale în sfera oro-maxilo-facială.

Impactul practic al acestui demers îl reprezintă posibilitatea implementării unui set de variabile valide pentru evaluarea riscului hemoragic la pacienții anticoagulați, care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale oro-maxilo-faciale, premisă pentru ameliorarea prognosticului și deci optimizarea conduitei terapeutice, cu minimalizarea evenimentelor hemoragice.

Ipoteza de lucru în eșantionul cercetat a constatat în confirmarea existenței unor disproporții semnificative statistic, între indivizii care au beneficiat de terapie anticoagulantă ”tradițională” cu administrare pe cale orală (derivatele de acenocumarol) pe de o parte, iar pe de altă parte persoanele care au primit medicație anticoagulantă de tip nou.

În același timp, am încercat să stabilesc raportul nemijlocit între riscul hemoragic asociat tipului de substanță medicamentoasă anticoagulantă administrată pacienților cu risc trombotic și principalele variabile care pot influența teoretic acest risc.

Scopul principal al acestei cercetări este evaluarea valorii diferențiate predictive a factorilor de risc hemoragic la pacienți cărora li se administrează medicație anticoagulantă.

Obiectivele principale ale cercetării doctorale:

a. evaluarea relației de predicție prognostică a riscului hemoragic asociat medicației anticoagulante orale la pacienții cu afecțiuni cardiace stabile (fibrilație atrială / HTA controlată medicamentos).

b. evaluarea relației de predicție prognostică a riscului hemoragic asociat medicației anticoagulante orale administrate în scop preventiv la pacienții cu risc sau antecedente de accidente ischemice cerebro-vasculare (inclusiv pacienții cu diabet).

c. evaluarea relației de predicție prognostică a riscului hemoragic asociat medicației anticoagulante orale la pacienții cu angioplastie coronariană.

Studiul 1

În primul studiu am urmărit diferențele apărute între incidentele hemoragice postoperatorii apărute la pacienții aflați sub medicație anticoagulantă orală pentru tratamentul fibrilației atriale.

Am stabilit această primă orientare de cercetare luând în considerare faptul că fibrilația atrială este cea mai frecventă afecțiune asociată cu risc embolic cardiac și în consecință comorbiditatea care beneficiază cel mai des de indicație pentru tratamentul medicamentos anticoagulant oral.

În acest sens, am stabilit ca obiective analiza incidentelor hemoragice postoperatorii înregistrate pe lotul de studiu constituit din pacienți diagnosticați cu fibrilație atrială, în raport cu terapia anticoagulantă orală "clasică" (derivații de acenocumarol), respectiv cu tratamentul cu noile anticoagulante orale de tipul inhibitorilor direcți de trombină sau a inhibitorilor direcți de factor X.

Datele obținute au fost integrate în analiza statistică complexă, ce a ținut cont de variabilele generale cu potențial de modulare a riscului hemoragic - factori demografici, afecțiuni generale asociate, medicația concomitentă pe care o primește bolnavul.

Studiul 2

În cel de-al doilea studiu, am evaluat riscul hemoragic la pacienții care primesc anticoagulare orală permanentă pentru profilaxia secundară a accidentelor cerebro-vasculare ischemice, inclusiv a celor cu caracter tranzitoriu (așa cum sunt cele survenite pe parcursul gravidității, pe fondul trombofiliei preexistente).

Pentru această situație, am urmărit stabilirea riscului hemoragic în cazul pacienților cu antecedente/sechele de accident vascular cerebral, tratați fie cu ajutorul derivaților de acenocumarol, fie cu unul dintre produsele medicamentoase din categoria noilor anticoagulante orale.

De asemenea, am analizat în acest caz și impactul potențial al diabetului zaharat ca factor de risc în favorizarea hemoragiei, dar și a accidentului embolic, consecință a microangiopatiei.

Studiul 3

Al treilea studiu a vizat o altă categorie diagnostică - reprezentată de cea a bolnavilor supuși în antecedente procedurii de cardiologie intervențională de tip angioplastie cu stent.

Pentru această ultimă categorie investigată, comparația riscului hemoragic s-a realizat între pacienții care au beneficiat de tratament cu acenocumarol, pe de o parte, iar pe de alta cu subiecții care au primit medicație anticoagulantă orală de tip inhibitor direct de trombină.

Subliniez că în cazul bolnavilor cu trombembolism venos, în practica medicală curentă nu sunt utilizați inhibitori direcți de factor X și ca urmare studiul nu a luat în calcul această medicație.

Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială "Prof. dr. Dan Theodorescu" din București, Romania (nr.8128/20.09.2018).

Toți participanții la studiile clinice desfășurate la Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București și-au exprimat acordul și au semnat consimțământul informat.

În calitate de autoare a acestei lucrări, îmi asum în integralitate anonimizarea datelor folosite la redactarea tezei, toate datele pacienților urmăriți în acest studiu respectând caracterul de confidențialitate.

Colectarea datelor a fost realizată în colaborare cu colectivul Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București, sub coordonarea domnului Prof.Univ.Dr. Alexandru Bucur.

Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu

Au fost incluși 181 de pacienți, a căror medie de vârstă a fost de 70,82 ani (+/- 9,74).

Dintre aceștia, 50 pacienți (68,5 +/- 9,45 ani) au fost tratați cu anticoagulante orale de tip cumarinic (ACO), iar 131 pacienți (71,71 +/- 9,75 ani) au fost tratați cu noile anticoagulante orale (NACO).

Medicația antitrombotică utilizată la pacienții incluși în studiu

Pacienții incluși în studiu au primit următoarele tipuri de medicație anticoagulantă:

- ACO: acenocumarol (*Sintrom* comprimate a 4 mg sau *Trombostop* comprimate a 2 mg)
- NACO:
 - inhibitor direct de trombină (factor II): dabigatran etexilat (*Pradaxa*) – comprimate a 110 mg
 - inhibitori direcți de factor X:
 - rivaroxaban (*Xarelto*) - comprimate a 15 mg;
 - apixaban (*Eliquis*) – comprimate a 5 mg.

Caracteristicile lotului de pacienți

Distribuția pe sexe a pacienților incluși în lotul de studiu a fost următoarea:

- 85 (46,96%) femei;
- 96 (53,04%) bărbați.

În grupul pacienților cărora li s-au administrat ACO, 29 (58%) au fost de gen feminin, iar 21 (42%) de sex masculin.

La pacienții din grupul tratat cu NACO, 56 (42,75%) au fost femei și 75 (57,25%) bărbați.

În ceea ce privește mediul de proveniență, un număr de 41 pacienți (22,65%) au provenit din mediul rural, iar 140 (77,35%) din cel urban.

Capitolul 5. Studiu asupra riscului de hemoragie postextracțională la pacienții cu fibrilație atrială

Introducere

Așa cum am afirmat în partea generală a acestei lucrări, fibrilația atrială reprezintă o aritmie cardiacă cu risc major emboligen pentru sfera cerebro-vasculară, beneficiind ca terapie de primă linie de medicația anticoagulantă orală.

Obiectivul studiului

Obiectivul acestui prim studiu din cadrul cercetării doctorale a fost reprezentat de evaluarea riscului de hemoragie perioperatorie pe un eșantion de bolnavi cu fibrilație atrială, cărora li s-a administrat terapie antitrombotică.

Material și metodă

Studiul efectuat a fost unul de tip monocentric, prospectiv, analitic, desfășurat în perioada 2018-2022 în cadrul Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București.

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, un număr de 132 de pacienți consecutivi au fost înrolați în studiu.

Analiza statistică

Datele au fost prelucrate și analizate statistic utilizând programul Stata/IC 16 (*StataCorp*), specializat în calcule statistice științifice.

Analizele comparative pentru variabilele continue s-au făcut folosind testul Student (t-test).

Pentru compararea mediilor variabilelor cantitative corespunzătoare a două grupuri independente s-a folosit testul Student (t-test) în cazul în care variabilele au fost normal distribuite.

Testul Fisher Exact a fost utilizat pentru compararea variabilelor calitative.

Pragul acceptat de eroare considerat a fost 0,05.

Rezultate

În grupul pacienților care au primit medicație anticoagulantă orală de tip cumarinic, fibrilația atrială non-valvulară a fost identificată în antecedente la un număr de 36 pacienți (72%).

În cel de-al doilea grup, care a inclus bolnavii cărora li s-a administrat medicație anticoagulantă de tip nou, fibrilația atrială non-valvulară a fost prezentă la un număr de 96 de pacienți (73,28%).

În eşantionul de pacienți diagnosticați cu fibrilație atrială non-valvulară, aflați sub tratament cu anticoagulante orale, nu am constatat existența unei asocieri semnificative din punct de vedere statistic între prezența tulburării de ritm cardiac și apariția hemoragiei postextractionale tardive.

Această constatare se înregistrează în categoria subiecților care au primit antiacoagulante cumarinice.

Rezultate similare au fost stabilite și în cazul pacienților din categoria subiecților care au primit antiacoagulante de generație nouă.

Nu au existat asocieri semnificative între prezența monoterapiei anticoagulantă orale și hemoragia postextractională tardivă la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară.

Prevalența cea mai mare a hemoragiei postoperatorii s-a înregistrat pentru *Eliquis*, aceasta fiind apropiată de cea observată în cazul administrării de ticagrelor (*Brilique*).

În cazul pacienților din eşantionul cu diagnostic de fibrilație atrială non-valvulară stabilit în antecedente, dar care prezintă concomitent insuficiență cardiacă congestivă ca o complicație a tulburării de ritm cardiac, am observat apariția hemoragiei postextractionale tardive la 74 pacienți (40,88%).

În eşantionul pacienților care au beneficiat de medicație anticoagulantă orală de tip cumarinic, insuficiența cardiacă congestivă a fost diagnosticată în antecedente la 23 pacienți (46%).

În eşantionul pacienților care au primit medicație anticoagulantă orală de tip nou, insuficiența cardiacă congestivă a fost diagnosticată în antecedente la un număr de 51 pacienți (38,93%).

Evaluarea întregului lot de pacienți inclus în studiu (n=181 pacienți), a evidențiat existența unei asocieri semnificative între apariția hemoragiei postextractionale tardive și istoricul de insuficiență cardiacă congestivă (indiferent de cauză) la subiecții anticoagulați - (32,43% vs 15,89%, $p=0,009$, testul chi pătrat).

În lotul evaluat, a existat o asociere cu semnificație statistică între hemoragia postextractională tardivă și antecedentele de insuficiență cardiacă congestivă, în cazul subiecților care au beneficiat de tratament cu noile anticoagulante orale (37,25% vs 20%, $p=0,03$, testul chi pătrat).

În lotul de studiu nu am observat o asociere semnificativă între prezența hemoragiei postextractionale tardive și monoterapia anticoagulantă orală la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

În cazul monoterapiei antiagregante cu ticagrelor (*Brilique*) se remarcă o asociere puternică cu acest tip de medicație (72,73% vs 21,74% Sintrom și 20% Pradaxa, $p=0,049$, testul Fisher).

În cazul pacienților cu hipertensiune arterială asociată fibrilației atriale, am constatat existența unei asocieri semnificative cu hemoragia postextractională tardivă (26,43% vs 9,76%, $p = 0,032$, testul Fisher).

În lotul de studiu nu am observat o asociere semnificativă între monoterapia anticoagulantă orală și apariția hemoragiei postextractionale tardive la pacienții cu HTA.

În cazul monoterapiei antiagregante cu ticagrelor (*Brilique*) se remarcă o asociere puternică cu acest tip de medicație (50% vs 14,63% Sintrom, $p=0,048$, testul Fisher).

Prezența fibrilației atriale valvulare a crescut procentul sângerărilor postextractionale, fără însă a avea impact semnificativ (23,33% vs 22.52%, $p>0,05$).

Capitolul 6. Studiu asupra riscului de hemoragie postextrațională la pacienții cu risc de stroke

Introducere

Datele științifice moderne cu privire la administrarea tratamentului antitrombotic în accidentul vascular cerebral ischemic (stroke) au fost sintetizate în ghidurile de practică din ultimii ani, așa cum arătam în partea generală a acestei teze.

Obiectivul studiului

Obiectivul acestui al doilea studiu din cadrul cercetării doctorale a fost reprezentat de evaluarea riscului de hemoragie postextrațională pe un eșantion de bolnavi care primesc medicație antitrombotică pentru profilaxia accidentelor vasculare cerebrale ischemice.

Material și metodă

Studiul efectuat a fost unul de tip monocentric, prospectiv, analitic, desfășurat în perioada 2018-2022 în cadrul Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București.

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, un număr de 28 de pacienți (15,47%) au prezentat atacuri cerebrale ischemice în antecedentele personale, iar un pacient (0,55%) a fost înregistrat cu sechele de stroke.

Rezultate

Pentru tot lotul de studiu ($n=181$), deși prevalența a fost mai mare în rândul pacienților cu istoric de accident vascular cerebral ischemic, nu au existat asocieri semnificative între prezența hemoragiei postextraționale tardive și prezența în antecedente a atacului de stroke (32,14% vs 20,92% , $p>0,05$, testul chi pătrat).

În lotul studiat, manifestarea hemoragiei postextraționale tardive nu a fost influențată de categoria de anticoagulant oral folosit (35% NACO vs 25% ACO, $p>0,05$, testul Fisher's exact).

În lotul de studiu nu am observat o asociere semnificativă între asocierea prezenței în antecedente a unui accident vascular cerebral și apariția hemoragiei postextraționale tardive în cazul monoterapiei anticoagulante orale sau antiagregante ($p>0,05$).

Prevalența cea mai mare a hemoragiilor s-a înregistrat pentru *Pradaxa*, apropiată de cea înregistrată pentru *Brilique*.

Dintre cei 181 pacienți, un total de 50 pacienți (27,62%) au prezentat diabet zaharat asociat, 2 pacienți (1,1%) cu diabet zaharat tip I și 48 pacienți (26,52%) cu diabet zaharat tip II.

Pentru tot lotul de studiu (n=181), au existat asocieri semnificative între prezența diabetului și hemoragia postextractională tardivă (36% vs 17,56%, $p=0,008$, testul chi pătrat).

La persoanele diabetice, hemoragia postextractională tardivă a fost semnificativ statistic asociată cu tipul de anticoagulant folosit (47,06% NACO vs 12,5% ACO, $p=0,026$, testul Fisher's exact).

În lotul de studiu nu am observat o asociere semnificativă între asocierea prezenței în antecedente a diabetului zaharat și apariția hemoragiei postextractionale tardive în cazul monoterapiei anticoagulante orale sau antiagregante ($p>0,05$).

Prevalența cea mai mare a hemoragiilor s-a înregistrat pentru *Eliquis*, apropiată de cea înregistrată pentru *Brilique*.

Capitolul 7. Studiu asupra riscului de hemoragie postextracțională la pacienții cu sindrom coronarian acut

Introducere

Evaluarea riscului hemoragic la pacienții cu sindroame coronariene acute în antecedente și care beneficiază de terapie antitrombotică cu noile substanțe medicamentoase implementate în practică reprezintă o problemă complexă, cu multe necunoscute, pe care am încercat să le clarific prin studiul de față.

Obiectivul studiului

Obiectivul acestui al treilea studiu din cadrul cercetării doctorale a fost reprezentat de evaluarea riscului de hemoragie postextracțională pe un eșantion de bolnavi care primesc medicație antitrombotică pentru profilaxia sindroamelor coronariene acute.

Material și metodă

Studiul efectuat a fost unul de tip monocentric, prospectiv, analitic, desfășurat în perioada 2018-2022 în cadrul Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București.

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, un număr de 40 de pacienți (22,1%) au prezentat sindromul coronarian acut în antecedentele personale.

Rezultate

În eșantionul de pacienți cu sindrom coronarian acut în antecedente, am identificat 3 subiecți care au primit anticoagulante orale de tip cumarinic, respectiv 37 de pacienți care au beneficiat de terapie cu noile anticoagulante orale.

Procentul pacienților cu sindrom coronarian acut în antecedente tratați cu medicație din categoria noilor anticoagulante orale a fost semnificativ mai mare comparativ cu a celor care au primit acenocumarol (28,24% NACO vs 6% ACO, $p=0,001$, testul Fisher's exact).

Luând în considerare întreg lotul de studiu ($n=181$), se remarcă că prevalența hemoragiei postextracționale tardive a fost mai ridicată la pacienții cu istoric de sindrom coronarian acut, dar nu au existat asocieri semnificative între prezența antecedentelor de sindrom coronarian acut și hemoragia postextracțională (30% vs 20,57%, $p>0,05$, testul chi pătrat).

În cazul subiecților cu antecedente de sindrom coronarian acut, hemoragia postextracțională a fost mai frecventă pentru persoanele care au primit medicație din categoria noilor anticoagulante orale, fără a înregistra asocieri statistice semnificative (32,43% NACO vs 0% ACO, $p>0,05$, testul Fisher's exact).

Nu au existat asocieri semnificative între existența antecedentelor de sindrom coronarian acut, respectiv hemoragia postextractională tardivă pentru niciunul dintre medicamentele anticoagulante/antiagregante administrate pacienților cu istoric coronarian ($p>0,05$).

Prevalența cea mai mare a sângerărilor s-a înregistrat pentru *Xarelto*, cu valori asemănătoare celor determinate pentru *Brilique*.

Capitolul 8. Discuții

Studiul de față aduce noutăți semnificative în ceea ce privește stabilirea riscului complicațiilor hemoragice postoperatorii survenite la pacienții aflați sub tratament cu noile anticoagulante orale, comparativ cu medicația anticoagulantă convențională – derivații de acenocumarol, așa cum am arătat în capitolele precedente.

Cercetarea mea constituie este una dintre foarte puținele studii care vizează evaluarea directă a riscului hemoragic la pacienții cu fibrilație atrială, valoarea practică a acesteia rezidând din confirmarea siguranței noilor anticoagulante orale, care au devenit în prezent terapie de elecție în tulburările de ritm cardiac stabile.

În studiul de față, în cadrul categoriei de subiecți cunoscuți cu fibrilație atrială non-valvulară și anticoagulați oral nu au rezultat asocieri semnificative statistic cu riscul de hemoragie postextractională tardivă, în situația în care subiecții primeau anticoagulante cumarinice.

O observație similară am stabilit și în cazul pacienților diagnosticați cu fibrilație atrială non-valvulară, care au beneficiat de administrarea pe cale orală a anticoagulantelor noi.

În studiul meu nu am identificat o asociere semnificativă între monoterapia anticoagulantă orală și hemoragia postextractională tardivă la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară ($p > 0,05$).

Consemnăm că până în prezent nu am identificat studii care să compare riscul hemoragic al diferitelor tipuri de substanțe medicamentoase aflate în clasa inhibitorilor de factor Xa, dar sunt disponibile concluziile unor studii separate pentru principalii reprezentanți ai acestei categorii de anticoagulante orale, pe care le menționăm în continuare.

În studiul meu, prevalența cea mai mare a hemoragiei postoperatorii s-a înregistrat pentru apixaban, aceasta fiind apropiată valoric de cea stabilită pentru situația în care pacienții au primit un antiagregant modern - ticagrelor (*Brilique*).

Evaluarea întregului lot de pacienți inclus în studiul meu ($n=181$ pacienți) a evidențiat existența unei asocieri semnificative între apariția hemoragiei postextractionale tardive și istoricul de insuficiență cardiacă congestivă (indiferent de cauză) la subiecții anticoagulați - (32,43% vs 15,89%, $p=0,009$, testul chi pătrat).

În acest eșantion, a existat o asociere cu semnificație statistică între hemoragia postextractională tardivă și antecedentele de insuficiență cardiacă congestivă, în cazul

subiecților care au beneficiat de tratament cu noile anticoagulante orale (37,25% vs 20%, $p=0,03$, testul chi pătrat).

Din rezultatele mele, nu am putut constata existența unei asocieri semnificative între prezența hemoragiei postextractionale tardive și monoterapia anticoagulantă orală la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

În cazul monoterapiei antiagregante cu ticagrelor (*Brilique*) am remarcat o asocieră puternică cu acest tip de medicație (72,73% vs 21,74% Sintrom și 20% Pradaxa, $p=0,049$, testul Fisher).

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă fără tulburări de ritm cardiac, dar cu antecedente de sindrom coronarian acut, riscul hemoragic în cazul administrării de rivaroxaban este mai ridicat comparativ cu cel care se înregistrează în cazul utilizării terapiei antiplachetare.

În cazul pacienților cu hipertensiune arterială asociată fibrilației atriale incluși în studiul meu, am constatat existența unei asocieri semnificative cu hemoragia postextractională tardivă (26,43% vs 9,76%, $p = 0,032$, testul Fisher).

În lotul meu de studiu nu am observat o asocieră semnificativă între monoterapia anticoagulantă orală și apariția hemoragiei postextractionale tardive la pacienții cu hipertensiune arterială.

În cazul monoterapiei antiagregante cu ticagrelor (*Brilique*), am stabilit o asocieră puternică cu acest tip de medicație (50% vs 14,63% Sintrom, $p=0,048$, testul Fisher) în lotul meu de studiu.

În lotul meu de studiu, prezența fibrilației atriale valvulare a crescut procentul sângerărilor postextractionale, fără însă a avea impact semnificativ (23,33% vs 22,52%, $p>0,05$).

Pentru tot lotul de studiu analizat în cadrul cercetării mele doctorale ($n=181$), deși prevalența a fost mai mare în rândul pacienților cu istoric de accident vascular cerebral ischemic, nu au existat asocieri semnificative între prezența hemoragiei postextractionale tardive și prezența în antecedente a atacului de stroke (32,14% vs 20,92% , $p>0,05$, testul chi pătrat).

În lotul studiat, manifestarea hemoragiei postextractionale tardive nu a fost influențată de categoria de anticoagulant oral folosit (35% NACO vs 25% ACO, $p>0,05$, testul Fisher's exact).

De asemenea, nu am observat o legătură semnificativă între asocierea prezenței în antecedente a unui accident vascular cerebral și apariția hemoragiei postextractionale tardive

în cazul monoterapiei anticoagulante orale sau antiagregante ($p>0,05$), pe eșantionul analizat.

Prevalența cea mai mare a hemoragiilor în lotul meu de studiu s-a înregistrat pentru *Pradaxa*, apropiată de cea înregistrată pentru *Brilique*.

Pentru tot lotul de studiu ($n=181$), au existat asocieri semnificative între prezența diabetului și hemoragia postextractională tardivă (36% vs 17,56%, $p=0,008$, testul chi pătrat).

La persoanele diabetice, hemoragia postextractională tardivă a fost semnificativ statistic asociată cu tipul de anticoagulant folosit (47,06% NACO vs 12,5% ACO, $p=0,026$, testul Fisher's exact) în lotul meu de studiu.

În lotul meu de studiu nu am observat o asociere semnificativă între asocierea prezenței în antecedente a diabetului zaharat și apariția hemoragiei postextractionale tardive în cazul monoterapiei anticoagulante orale sau antiagregante ($p>0,05$).

Prevalența cea mai mare a hemoragiilor în lotul de studiu am constatat-o pentru *Eliquis*, aceasta având o prevalență apropiată de cea a *Brilique*.

Luând în considerare întreg lotul de studiu ($n=181$), am remarcat că prevalența hemoragiei postextractionale tardive a fost mai ridicată la pacienții cu istoric de sindrom coronarian acut, dar nu au existat asocieri semnificative între prezența antecedentelor de sindrom coronarian acut și hemoragia postextractională (30% vs 20,57%, $p>0,05$, testul chi pătrat).

În cazul subiecților cu antecedente de sindrom coronarian acut, hemoragia postextractională a fost mai frecventă pentru persoanele care au primit medicație din categoria noilor anticoagulante orale, fără a înregistra asocieri statistic semnificative (32,43% NACO vs 0% ACO, $p>0,05$, testul Fisher's exact).

Nu au existat în lotul studiat de mine asocieri semnificative între existența antecedentelor de sindrom coronarian acut, respectiv hemoragia postextractională tardivă pentru niciunul dintre medicamentele anticoagulante/antiagregante administrate pacienților cu istoric coronarian ($p>0,05$).

Prevalența cea mai mare a hemoragiei postextractionale tardive am înregistrat-o pentru *Xarelto*, cu valori asemănătoare celor determinate pentru *Brilique*.

Capitolul 9. Concluzii și contribuții personale

Concluzii

1. Studiul nostru a arătat existența unui risc de hemoragie postextractională semnificativ la pacienții care au beneficiat de tratament cu noile anticoagulante orale, rezultat concordant cu statisticile actuale disponibile în literatura de specialitate.

2. Din corelațiile statistice a rezultat lipsa unei asocieri semnificative statistic între riscul hemoragic și antecedentele patologice de fibrilație atrială cu risc emboligen, atât în cazul administrării derivațiilor cumarinici, cât și în cazul utilizării noilor anticoagulante orale.

3. Prezența insuficienței cardiace congestive în cadrul comorbidităților prezente la bolnavii anticoagulați oral a influențat prezența riscului de hemoragie postextractională tardivă.

4. Compararea dintre cele două categorii de anticoagulante orale au arătat corelații semnificative între riscul de hemoragie postextractională și pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă, tratați cu noile anticoagulante orale.

5. Nu există o legătură semnificativă statistic între insuficiența valvulară și proporția incidentelor hemoragice postextractionale la pacienții cu fibrilație atrială supuși anticoagularii orale, indiferent de categoria medicației anticoagulante orale administrate.

6. Studiul nostru a găsit dovezi solide de existență a unor corelații între concomitența hipertensiunii arteriale la bolnavii cu tulburări de ritm cardiac stabile și riscul de hemoragie postextractională tardivă.

7. Nu am obținut diferențe semnificative statistic între prezența hemoragiei postextractionale tardive și prezența istoricului de accident vascular cerebral la pacienții anticoagulați oral din lotul populațional studiat.

8. În analiza comparativă a riscului de hemoragie postextractională tardivă la pacienții cu antecedente de stroke care au primit medicație anticoagulantă cumarinică și, respectiv, subiecții cărora li s-au administrat noile anticoagulante orale pentru prevenirea secundară a ictusului cerebral, nu au fost determinate diferențe semnificative statistic între cele două grupuri diagnostice.

9. Analiza statistică a indicat diferențe semnificative între valorile riscului hemoragic și prezența diabetului zaharat în antecedente la bolnavii cu istoric de accident vascular cerebral, anticoagulați oral, comparativ cu subiecții fără diabet.

10. În ceea ce privește pacienții cu istoric de stroke și antecedente de diabet zaharat, în eșantionul subiecților care au primit medicație din categoria noilor anticoagulante orale am întâlnit o tendință de asociere semnificativă cu riscul de hemoragie postextractională, față de cei care au beneficiat de noile anticoagulante orale.

11. În ceea ce privește existența antecedentelor de sindrom coronarian acut, am demonstrat că nu există o asociere semnificativă cu prezența hemoragiei postextractionale.

12. De asemenea, am observat în eșantionul pacienților care au primit anticoagulant oral consecutiv unui sindrom coronarian acut, o frecvență mai ridicată a incidentelor hemoragice postextractionale în cazul utilizării noilor anticoagulante orale, dar fără ca această asociere să fie semnificativă statistic.

13. Datele indică o rată mai ridicată de hemoragie postextractională tardivă în cazul administrării apixaban-ului (*Eliquis*) la pacienții cu fibrilație atrială, similară cu cea asociată ticagrelor-ului (*Brilique*).

14. Am pus în evidență existența unei asocieri semnificative între riscul hemoragic și concomitența insuficienței cardiace congestive la pacienții cu fibrilație atrială, în cazul administrării antiplachetarelor de tip ticagrelor, comparativ cu subiecții care au urmat terapie anticoagulantă orală.

15. Am concluzionat că în cazul concomitenței hipertensiunii arteriale la bolnavii cu fibrilație atrială există o asociere semnificativă cu riscul de hemoragie postextractională doar în cazul subiecților tratați cu antiplachetare, nu și în rândul celor anticoagulați oral.

Contribuții personale

Acest studiu este unic în literatură deoarece nu există publicații despre corelații între riscul hemoragic postextractional la pacienții care beneficiază de anticoagulare pe cale orală, comparativ între vechea generație de anticoagulante cumarinice și noile anticoagulante orale.

Originalitatea a constat în alcătuirea unui lot de pacienți cu tratament anticoagulant în antecedente și compararea riscului de hemoragie postextractională tardivă cu grupele de afecțiuni generale care au indicație de anticoagulare și cu comorbiditățile pe care subiecții le prezintă.

Caracterul de originalitate este susținut și de includerea în populația studiată a unor eșantioane similar numeric de subiecți cărora li se administrează medicație din toate categoriile de anticoagulante orale disponibile la momentul actual pe plan național.

Caracterul inovator al cercetării este dat de rezultatele obținute ce fac posibilă individualizarea atitudinii terapeutice pentru fiecare categorie de pacienți, în funcție de

clasa de medicație anticoagulantă orală pe care o primește, coroborată cu comorbiditățile asociate.

Lucrarea actuală, prin clarificarea și stabilirea riscului de hemoragie postextrațională tardivă la pacienții anticoagulați oral, reprezintă un punct de plecare în vederea reducerii numărului de complicații postoperatorii în chirurgia oro-maxilo-facială și promovează practica raționamentului medical în abordarea bolnavilor cu patologie generală complexă, care necesită intervenții chirurgicale în sfera noastră de interes.

Bibliografie selectivă

1. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly*. 2009 Feb 7;139(5-6):60-4. PMID: 19204837.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957.
3. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Jan;10(1):61-75. doi: 10.1038/nrd3185. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21164526.
4. Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drug Des Devel Ther*. 2010 May 25;4:49-60. doi: 10.2147/dddt.s6074. PMID: 20531960; PMCID: PMC2880336.
5. Rudd KM, Dier JG. Comparison of two different models of anticoagulation management services with usual medical care. *Pharmacotherapy*. 2010 Apr;30(4):330-8. doi: 10.1592/phco.30.4.330. PMID: 20334453.
6. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):234S-256S. doi: 10.1378/chest.08-0673. Erratum in: *Chest*. 2008 Aug;134(2):473. PMID: 18574267
7. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerner Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Køber L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10;62(11):981-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.029. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23747760.
8. Fox K, White H, Opie J, Gersh B, Opie L. Antithrombotic Agents: Platelet Inhibitors, Anticoagulants and Fibrinolytics. In: Lionel Opie, Bernard Gersh. *Drugs for the Heart*. 7th edition. Saunders. 2009. 293-340
9. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 May;35(5):1056-65. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.303397. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25792448

10. Hohnloser SH, Basic E, Nabauer M. Changes in Oral Anticoagulation Therapy over One Year in 51,000 Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke: A Practice-Derived Study. *Thromb Haemost.* 2019 Jun;119(6):882-893. doi: 10.1055/s-0039-1683428. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30900220.
11. Radu R, Dincă O, Pădurariu C, Niță T, Vlădan C, Bucur A. Comparison of bleeding risks with new oral anticoagulants versus acenocumarolum – part 1. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, Vol. 14, No. 1, January - March 2022: 74-77
12. Radu R, Dincă O, Pădurariu C, Niță T, Vlădan C, Bucur A. Comparison of bleeding risks with new oral anticoagulants versus acenocumarolum – part 1. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, Vol. 14, No. 1, January - March 2022: 97-101

Lista cu lucrările științifice publicate

Lucrări științifice publicate în reviste indexate în baze de date internaționale (BDI)

1. **Radu R**, Dincă O, Pădurariu C, Niță T, Vlădan C, Bucur A. Comparison of bleeding risks with new oral anticoagulants versus acenocumarolum – part 1. Romanian Journal of Oral Rehabilitation, Vol. 14, No. 1, January - March 2022: 74-77

Revista indexată Web of Science Core Collection, Index Copernicus, DOAJ.

Link: <https://www.rjor.ro/comparison-of-bleeding-risks-with-new-oral-anticoagulants-versus-acenocumarolum-part-1/>

2. **Radu R**, Dincă O, Pădurariu C, Niță T, Vlădan C, Bucur A. Comparison of bleeding risks with new oral anticoagulants versus acenocumarolum – part 1. Romanian Journal of Oral Rehabilitation, Vol. 14, No. 1, January - March 2022: 97-101

Revista indexată Web of Science Core Collection, Index Copernicus, DOAJ.

Link: <https://www.rjor.ro/comparison-of-bleeding-risks-with-new-oral-anticoagulants-versus-acenocumarolum-part-2/>