

PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVLJENJA Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI IN UKREPANJE RECOGNITION AND PREVENTION OF ADVERSE REACTIONS DUE TO ANTICOAGULANT THERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Mojca Kolnik, dr. med.,
doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

Ustanova

*Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni
klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: miran.brvar@kclj.si

1 UVOD

Več kot pol stoletja so bili za antikoagulacijsko zdravljenje na voljo le kumarini (med njimi najpogosteje uporabljen var-

POVZETEK

Pri antikoagulacijskem zdravljenju uporabljamo heparine, varfarin in nova antikoagulacijska zdravila (dabigatran, rivaroksaban in apiksaban). Neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil so predvsem krvavitve, ostali pogosti neželeni učinki pa so še slabost, bruhanje, driska, zaprtje, bolečina v trebuhu, zvišanje jetrnih encimov in lipaze, okvara ledvic, trombocitopenija, trombocitoza, omotica, glavobol, bolečine v udih, zvišana telesna temperatura, periferni edemi, srbenje, urtikarija, eritem, splošna oslabeledost in utrujenost. Neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil, razen krvavitev, niso povezani z osnovnim delovanjem zdravil, zato jih težko predvidimo in tudi ugotovimo.

KLJUČNE BESEDE:

neželeni učinki, heparin, varfarin, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban

SUMMARY

In anticoagulant therapy heparine, warfarin and new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban) are used. The most common adverse reaction of anticoagulant therapy is bleeding. The other common adverse reactions of anticoagulant therapy are nausea, constipation, diarrhea, vomiting, abdominal pain, increase in transaminases, renal impairment, thrombocytopenia, thrombocytosis, dizziness, headache, pain in extremity, fever, peripheral edema, pruritus, rash, erythema, decreased general strength and fatigue. These adverse reactions are difficult to predict and recognize.

KLJUČNE BESEDE:

adverse reactions, heparine, warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

farin) ter heparin, ki so ga v veliki meri nadomestili nizko-molekularnimi heparini (NMH), predvsem zaradi bolj predvidljivega antikoagulacijskega učinka in lažjega načina aplikacije (1, 2). Najpogosteje uporabljeno zdravilo za dolgotrajno antikoagulacijsko zdravljenje je kljub temu varfarin, katerega prednost je peroralna aplikacija, slabosti pa so interakcije z mnogimi zdravili in hrano ter individualna učinkovitost in posledična potreba po pogostih kontrolah in prilagajanju odmerka. Zaradi potrebe po učinkovitih, varnih



in po učinku predvidljivih peroralnih antikoagulacijskih zdravil so v zadnjem času prišla na trg nova zdravila, ki naj bi bila varnejša in enostavnejša za uporabo ter bi omogočala lažje vodenje bolnika. Rivaroksaban, dabigatran in apiksaban so najnovejša antikoagulacijska zdravila, ki so registrirana tudi v Sloveniji.

Široka uporaba starejših antikoagulacijskih zdravil je prispevala k relativno dobremu poznavanju njihovih neželenih učinkov. Zaradi kratkotrajne prisotnosti novih antikoagulacijskih zdravil na tržišču nimamo veliko izkušenj z zdravljenjem s temi zdravili, zato jih moramo dodatno varnostno spremljati zaradi čim zgodnejše ugotovitve novih tveganj oz. neželenih učinkov.

2 NEŽELENI UČINKI ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

2.1 KRVAJITVE

Namen antikoagulacijskega zdravljenja je zaviranje hemostaze, zato ni presenetljivo, da so najpogostejši neželeni

učinki ravno krvavitve, ki jih klinično delimo na velike in manjše. Ob antikoagulacijski terapiji relativno pogosto prihaja do manjših krvavitev, po grobi oceni naj bi se pojavljale pri 10-20 % bolnikov. Najpogostejše so krvavitve iz sluznice prebavil in dihalnih poti ter krvavitve v kožo, posebej po medicinskih posegih ali (lahko že manjših) travmah. Verjetnost krvavitve je povezana z intenziteto antikoagulacije (3).

Definicije velike krvavitve se glede na literaturo nekoliko razlikujejo, vsem pa je skupno to, da z veliko krvavitvijo označujejo tisto krvitev, ki je za bolnika usodna in zahteva transfuzijo ali kirurški poseg. Velike krvavitve so relativno pogosti neželeni učinki antikoagulacijskega zdravljenja. Do njih pride pri 2 - 4,5 % bolnikov, ki prejemajo heparin (4-6), 1,5 - 3,3 % bolnikov, ki prejemajo NMH, in pri do 20 % bolnikov, ki jemljejo varfarin (3). Nekoliko varnejše, glede pojava velikih krvavitev, naj bi bile nove antikoagulacijske učinkovine, saj poročajo o velikih krvavitvah pri do 3,6 % bolnikov, ki jemljejo rivaroksaban (7) in pri do 3,3 % bolnikov, ki jemljejo dabigatran (8). Velike krvavitve so redkejšje pri profilaktičnem zdravljenju ob ortopedskih operacijah in pogostejše ob kroničnem zdravljenju ob atrijski fibrilaciji ter antikoagulaciji ob akutnem koronarnem sindromu.

Preglednica 1: Zelo pogosti (> 1/10) in pogosti (> 1/100) neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil, brez vključenih krvavitev, ki so opisani v povzetkih glavnih značilnosti zdravil

Table 1: Very common (≥ 1/10) and common (≥ 1/100) adverse reactions (without bleeding) reported with anticoagulant therapy regarding their Summary of Product Characteristics.

Zdravilo	Zelo pogosti neželeni učinki	Pogosti neželeni učinki
varfarin (13)	-	- slabost, bruhanje, driska
heparin (14)	- zvišanje jetrnih encimov in lipaze	- lokalne spremembe tkiva na mestu injiciranja - trombocitopenija
nizkomolekularni heparini (enoksaparin) (15)	- trombocitoza - zvišanje jetrnih encimov	- bolečina in lokalne spremembe na mestu injiciranja - trombocitopenija - urtikarija, srbenje, eritem
rivaroksaban (16)	-	- omotica, glavobol - bolečine v prebavilih in trebuhu, slabost, zaprtje, driska, bruhanje - srbečica, osip - bolečine v udih - okvara ledvic (porast kreatinina) - zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošna oslabelost in pomanjkanje energije (tudi utrujenost) - povečane vrednosti transaminaz
dabigatran (8)	-	- slabost, dispepsija, driska, bolečina v trebuhu
apiksaban (17)	-	-



Med velikimi krvavitvami imajo posebno mesto intrakranialne krvavitve. Novejše antikoagulacijske učinkovine so po podatkih iz kliničnih študij glede tega varnejše in jih povzročajo redkeje kot to velja za zdravljenje z varfarinom (7, 9, 10). Po drugi strani pa so ob zdravljenju z njimi (posebej z dabigatranom) pogostejše klinično pomembne krvavitve iz gastrointestinalnega trakta, posebej pri bolnikih, starejših od 75 let, in pri tistih z oslabiljeno ledvično funkcijo (11). Prav tako pa so v kliničnih študijah z dabigatranom v primerjavi z varfarinom ugotovili povezano povečana pojavnost miokardnega infarkta in akutnega koronarnega sindroma (12).

2.2 OSTALI NEŽELENI UČINKI

Z različno pogostostjo se pri bolnikih pojavljajo tudi drugi neželeni učinki, ki s samim mehanizmom delovanja zdravila verjetno nimajo neposredne povezave. V določenih primerih teh neželenih učinkov gre za imuno-alergijske reakcije na zdravilo. Neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil (brez krvavitev) so povzeti v Preglednici 1 in sicer so razdeljeni po organskih sistemih. Tako kot majhne krvavitve tudi ti neželeni učinki za bolnika navadno niso ogrožajoči, povzročajo pa nevšečnosti, skrb, potrebo po dodatnih diagnostičnih postopkih in zmanjšujejo bolnikov interes za zdravljenje.

3 PREPREČEVANJE IN PREPOZNAVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Najpomembnejša načina preprečevanja neželenih učinkov, predvsem tistih, ki so povezani z učinkom zdravila, sta natančna izbira bolnikov in skrb za pravilno uporabo zdravila. Pri izbiri bolnikov je poleg poznavanja kontraindikacij pomembno tudi poznavanje medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih bolnik že prejema. V klinični praksi se tako dogaja, da ob zdravljenju v bolnišnicah zdravila dodajamo, pogosto pa ob tem pozabimo na preverjanje, ali je bolnik zaradi nove bolezni (ali poslabšanja že prej obstoječe bolezni) sploh še primeren kandidat za zdravljenje z določenim zdravilom, ki ga je sicer (lahko) redno prejemal že več let. Ob staranju populacije in vedno večjem številu polimorbidnih bolnikov, ki v redni terapiji prejemajo številna zdravila, je pri preverjanju absolutnih in relativnih kontraindikacij, interakcij in pri prilagajanju odmerka nepogrešljiva pomoč kliničnih farmakologov in kliničnih farmacevtov.

Pri zdravljenju z antikoagulacijskimi zdravili moramo tako upoštevati bolnikove lastnosti, predvsem ledvično in jetrno funkcijo, saj se farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti antikoagulacijskih zdravil pomembno razlikujejo (18). Pri ledvični okvari z oceno glomerulne filtracije pod 30 ml/min, zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili ni priporočeno. Pri odmerjanju varfarina pa je pomembna predvsem jetrna funkcija in genetska različica v genih za CYP2C9 in VKORC1. Pri bolnikih s pomembno akutno ali kronično jetrno okvaro je zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili odsvetovano (19).

Pri predpisovanju antikoagulacijskih zdravil moramo vedno preveriti zdravila, ki jih bolnik že prejema, zaradi možnega medsebojnega delovanja. Pred pričetkom zdravljenja z novimi antikoagulacijskimi zdravili prekinemo jemanje močnih zaviralcev ali induktorjev P-gp ali CYP3A4, če je to možno. Če prekinitev zdravljenja z močnimi zaviralci ali induktorji P-gp ali CYP3A4 ni možna, sočasno uporabo novih antikoagulacijskih zdravil odsvetujemo (19).

Prepoznavanje neželenih učinkov, povezanih s pričakovanim učinkom zdravila, ni težavno (npr. krvavitev), saj je vzročna povezava večinoma očitna. Mnogo bolj zapleteno je prepoznavanje ostalih neželenih učinkov, saj povezava z jemanjem zdravila ni jasna, zato od zdravnika ali farmacevta zahteva veliko znanja in izkušenj. Pri tem nam je v pomoč poznavanje možnih neželenih učinkov zdravila, ki so opisani v dokumentih »Temeljne značilnosti zdravila« (angl. Summary of Product Characteristics), aktivno spraševanje bolnika in iskanje časovnih povezav med spremembami v terapiji in pričetkom novih težav. Pogosto so za izključitev bolezni, ki bi lahko povzročale bolnikove težave, potrebne dodatne preiskave. Posebna pozornost velja medsebojnemu delovanju zdravil, ki je pri novejših antikoagulacijskih zdravilih sicer redkejša kot pri zdravljenju z varfarinom, vendar še vedno možno.

ALI STE VEDELI?

- nova antikoagulacijska zdravila so na seznamu zdravil, za katera zahtevajo dodatno spremljanje varnosti
- za zdravljenje zastupitev z novimi antikoagulacijskimi zdravili nimamo specifičnega antidota

4 UKREPANJE OB NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVLJENJA Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

4.1 UKREPI OB KRVAVITVAH

4.1.1 Zdravljenje z nefrakcioniranim heparinom in nizkomolekularnimi heparini

Zaradi kratke razpolovne dobe nefrakcioniranega heparina zadoščajo pri manjših krvavitvah ukinitve infuzije in lokalni ukrepi za zaustavitev krvavitve, pri večjih krvavitvah pa uporabimo antidot protamin sulfat v odmerku 1 mg za vsakih 100 E heparina, ki ga je bolnik prejel v zadnjih 4-ih urah (1). Največji enkratni odmerek je 100 mg v 2 urah, zaradi kratke razpolovne dobe pa ga je pogosto potrebno ponoviti.

V primeru majhne neaktivne krvavitve ob uporabi NMH zdravljenja ne prekinjamo, preverimo le čas zadnje aplikacije zdravila, pravilnost odmerka in sočasno jemanje zdravil, ki povečujejo tveganje za krvavitev, ter izključimo poslabšanje ledvične funkcije. V primeru aktivne krvavitve zdravljenje začasno prekinemo, odvezamo kri za laboratorijske preiskave (APTČ in, če je mogoče, tudi aktivnost faktorja X) in opravimo dodatne preiskave za opredelitev vzroka krvavitve (20). Če je krvavitev velika in bolnika ogroža, nadomeščamo tekočino in eritrocite ter opravimo postopke za lokalno hemostazo, za nevtralizacijo učinka pa lahko prav tako uporabimo protamin sulfat, vendar je njegova učinkovitost le delna.

4.1.2 Zdravljenje z varfarinom

Ob velikih aktivnih krvavitvah ob zdravljenju s kumarini le-te opustimo, bolniku intravensko apliciramo vitamin K, nadomestimo tekočino in eritrocite ter opravimo postopke za lokalno hemostazo. Ker vitamin K deluje z zakasnitvijo, v primeru ogrožajoče krvavitve bolnika zdravimo s svežo zmrznjeno plazmo v odmerku 20 ml/kg ali protrombinskim kompleksom (15 E/kg). V skrajnih primerih poskusimo z rekombinantnim faktorjem VII a (90 µg/kg).

Ob manjših krvavitvah zdravljenje s kumarini nadaljujemo, kontroliramo laboratorijske izvide in INR ter v primeru iztirjenega zdravljenja odmerke ustrezno prilagodimo. V primeru visokih vrednosti INR se odločimo za peroralno aplikacijo vitamina K v nižjih odmerkih, kot so potrebni za nevtralizacijo učinka ob velikih krvavitvah. Bolnika prav tako napotimo na predčasno kontrolo v antikoagulantno ambulanto za prilagoditev sheme zdravljenja.

4.1.3 Zdravljenje z novimi antikoagulacijskimi zdravili

Za direktne inhibitorje faktorja Xa ne poznamo antidota. V primeru velike krvavitve začnemo s hemodinamsko podporo, nadomeščamo tekočine in dodajamo koncentrirane eritrocite, opredelimo vzrok krvavitve in izvedemo ukrepe za lokalno hemostazo. Zdravljenje z rivaroksabanom ali dabigatranom ukinemo in bolniku damo aktivno oglje, če je od zadnjega zaužitja dabigatrana minilo do 2 uri oz. od zaužitja rivaroksabana do 8 ur. Odvezamo kri za laboratorijske preiskave: poleg krvne slike, jetrne in ledvične funkcije določimo ob zdravljenju z dabigatranom tudi APTČ in TČ ter TČ s »Hemoclotom«.

Hemodializa je relativno učinkovit ukrep za odstranitev dabigatrana, v kolikor jo opravimo v kratkem času po zadnjem zaužitju zdravila, za odstranitev rivaroksabana pa ni primerna. Ob življenjsko ogrožajočih krvavitvah se lahko odločimo tudi za uporabo koncentrata protrombinskega kompleksa v odmerku 25-50 E/kg i.v. in izjemoma za rekombinantni aktivirani faktor VII (90 µg/kg) (20).

V primeru majhne krvavitve izpustimo odmerek dabigatrana, rivaroksabana ali apiksabana, izvedemo ukrepe za lokalno hemostazo in odvezamo kri za laboratorijske preiskave. Poleg hemograma določimo tudi ledvično in jetrno funkcijo. Pri zdravljenju z rivaroksabanom določimo PČ, če je možno pa tudi anti-Xa za rivaroksaban. Zdravila ponovno uvedemo, ko poznamo in odpravimo vzrok krvavitve in ko se krvavitev ustavi, bolnika pa naročimo na predčasno kontrolo v antikoagulacijsko ambulanto (19).

4.2 UKREPANJE OB DRUGIH NEŽELENIH UČINKIH

V primeru suma na drug neželen učinek zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili najprej preverimo indikacijo za zdravljenje, primernost izbora terapije in eventualno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki jih bolnik prejema. Pogosto je za izključitev drugih stanj, ki bi lahko povzročala bolnikove težave, potrebna napotitev na dodatne preiskave in posvetovanja s specialisti drugih strok. V večini primerov se nato odločimo za zamenjavo zdravila ali prilagoditev odmerka, redkeje zdravilo povsem opustimo ali dodamo drugo zdravilo, ki težave olajša.

5 POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH

V sklopu farmakovigilance je poročanje o resnih neželenih učinkih obvezno, poročevalec je v prvi vrsti lečeči zdravnik, lahko pa tudi farmacevt, drugi zdravstveni delavec ali zdravstvena ustanova in bolnik. Poleg resnih neželenih učinkov pa so zelo koristna tudi poročila o klinično pomembnih neželenih učinkih, o nepričakovanih učinkih zdravil, o novih zdravilih (prvih 5 let po začetku trženja zdravila) ter neželenih učinkih pri posebnih populacijah, kot so nosečnice, doječe matere in otroci.

6 SKLEP

Antikoagulacijsko zdravljenje ima številne indikacije in je široko uporabljano. Tako stara kot nova antikoagulacijska zdravila imajo velik razpon neželenih učinkov, od katerih se najpogosteje pojavlja krvavitev. Za starejša antikoagulacijska zdravila, s katerimi imamo tudi veliko kliničnih izkušenj, so na voljo specifični antidoti. Novejša antikoagulacijska zdravila pa šele pridobivajo svoj delež na trgu, zaradi manjših izkušenj z njimi je pri njihovem uvajanju še posebej pomembna dobra izbira bolnikov. Prav tako zanje še ne obstajajo specifični antidoti in klinične študije, ki bi opredelile najbolj ustrezno ukrepanje ob krvavitvah.

Neželeni učinki zdravil predstavljajo relativno pomemben delež napotitev na dodatne preiskave ali hospitalizacijo ter občasno zahtevajo specifično zdravljenje. Poročanje o neželenih in nepričakovanih učinkih zdravil omogoča varnejšo farmakoterapijo v prihodnje, še posebej pa je pomembno pri novih zdravilih, saj se nekateri redki neželeni učinki pokažejo šele v poavtorizacijskem obdobju.

7 LITERATURA

1. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 111: 4871-4879.

2. Hirsh J. Low-molecular-weight heparin: A review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 1575-1582.
3. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
4. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr. et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 929-938.
5. Mismetti P, Quenet S, Levine M et al. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest* 2005; 128: 2203-2210.
6. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
8. Pradaxa SmPC. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Dostop: 21-4-2014
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
11. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 157: 796-807.
12. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
13. Marevan SmpC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/\\$File/s-012427.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0732BEF04DB404E1C12579C2003F6886/$File/s-012427.pdf). Dostop: 21-4-2014.
14. Hearin Braun SmPC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A6358477DA969C5C12579C2003F684F/\\$File/s-012176.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/6A6358477DA969C5C12579C2003F684F/$File/s-012176.pdf). Dostop: 21-4-2014.
15. Clexane SmPC. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D6E08F9B2023E1E4C12579EC001FF43D/\\$File/s-013774.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D6E08F9B2023E1E4C12579EC001FF43D/$File/s-013774.pdf). Dostop: 21-4-2014.
16. Xarelto SmPC. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC5000571108.pdf. Dostop: 21-4-2014.
17. Eliquis SmpC. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Dostop: 21-4-2014.
18. Cairns JA. Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1165-1172.
19. Mavri A. Nova peroralna antikoagulacijska zdravila. In: Mavri A. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012: 5-20.
20. Vižintin Cuderman T, Štalc M. Venski tromboembolizmi. In: Mavri A. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2012: 48-62.

