

18. Cryer PE, Davis SN, Shamooh H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(6): 1902–1912.
19. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug safety* 2010; 33(9): 727–740.
20. Luft D, Deichsel G, Schmulling RM et al. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *American journal of clinical pathology* 1983; 80(4): 484–489.
21. Kopec KT, Kowalski MJ. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): case files of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2013; 9(1): 61–66.
22. Timbrell S, Wilbourn G, Harper J et al. Lactic acidosis secondary to metformin overdose: a case report. *Journal of medical case reports* 2012; 6: 230.
23. Falco VD, Milano A, Battilana M et al. Metformin-associated lactic acidosis: risk factors and prognostic factors. *Critical care* 2013; 17(2): 453.

ZAPLETI OB TROMBOPROFILAKSI Z NOVIMI ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI- KLINIČNI PRIMER

Maja Petre, mag. farm., spec. klinične farmacije

Univerzitetni klinični center Maribor, Centralna lekarna

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

majapetre5@gmail.com

Povzetek: Nova peroralna antikoagulacijska zdravila (apiksaban, dabigatran, rivaroksaban) široko uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje venskih tromboembolizmov ter za preprečevanje možganske kapi pri atrijski fibrilaciji. Pri spevek prikazuje primer starejše bolnice, kjer je po artroplastiki kolka prišlo do blage krvavitve iz operativne rane, verjetno zaradi rivaroksabana ob sočasni blagi kronični ledvični okvari, potencialni interakciji z rivaroksabanom in uporabi nesteroidnih antirevmatikov. Ukrepi so bili sprememba antikoagulacijskega zdravila, prilagoditev odmerka, zakasnitev prvega odmerka do zaustavitve krvavitve ter lokalna kompresija.

Ključne besede: rivaroksaban, dabigatran, apiksaban, neželeni učinki

Abstract: New oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) are extensively used for prevention and treatment of venous thromboembolic disease and for stroke prevention in atrial fibrillation. The article presents a case

of an elderly patient, where postoperative minor wound bleeding after hip arthroplasty occurred, probably due to rivaroxaban with concomitant minor chronic kidney disease, potential drug interaction with rivaroxaban of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The management of bleeding complication was the change of anticoagulant, dose adjustment, delay in next dose until the bleeding stopped, and local mechanical compression.

Keywords: rivaroxaban, dabigatran, apixaban, adverse reactions

1 UVOD

Bolniki po opravljenih velikih ortopedskih operacijah, kot so totalna kolenska in kolčna artroplastika, operacija zloma kolka, imajo visoko stopnjo tveganja za razvoj postoperativne globoke venske tromboze ali pljučne embolije (1). Incidenca simptomatske venske tromboembolije (VTE) prvih 35 dni po artroplastiki kolka in kolena brez tromboprolifakse je 4,3-odstotna (2). V klinični praksi zato uporabljamo različna antikoagulacijska (AK) zdravila. Do leta 2008 smo uporabljali pretežno nizkomolekularne heparine (NMH), katerih slabost je predvsem parenteralna aplikacija. V letu 2008 sta na tržišče prišli dve peroralni zdravili, rivaroksaban (direktni inhibitor faktorja Xa) in dabigatran (direktni inhibitor trombina), v letu 2011 pa še apiksaban, ki je prav tako selektivni direktni inhibitor faktorja Xa (3). Tipični bolnik, ki potrebuje tovrstno operacijo, je starostnik s povečano stopnjo tveganjs tako za arterijsko in vensko tromboembolično obolenje kot za krvavitve (3). Glavni varnostni izid zdravljenja z AK zdravili so krvavitve. Najpogostejše so manjše krvavitve (incidenca je okoli 5-odstotna), zelo pomembne pa so tudi pooperativne krvavitve iz kirurške rane, katerih incidenca je 1- do 2-odstotna (1).

2 PRIKAZ PRIMERA

78-letna ženska (160 cm, 89 kg) je bila sprejeta v bolnišnico zaradi načrtovane operacije zamenjave kolka. Zdravila se je zaradi sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije. Od redne terapije je prejela metformin 2 × 500 mg, gliklazid 30 mg, verapamil 240 mg, perindopril 4 mg ter indapamid 12,5 mg. Ob sprejemu je imela normalno krvno sliko, normalno funkcijo jeter, blago ledvično okvaro (ocena glomerulne filtracije: 50 mL/min; po Cockcroft&Gault-ovi formuli) ter normalen koagulogram.

Pooperativno je prejela nizkomolekularni heparin dalteparin 5000 ie/24 ur, redno je prejela analgetično terapijo glede na stopnjo bolečine, merjeno po VAS. Od analgetikov je



prejemala paracetamol, metamizol, diklofenak in piritramid intravensko do tretjega pooperativnega dne, nato je prejela diklofenak 75 mg dvakrat dnevno ter oksikodon 10 mg dvakrat dnevno. Četrty pooperativni dan je začela zavračati injiciranje nizkomolekularnega heparina zaradi podkožnega hematoma na mestu injiciranja. Namesto dalteparina so uvedli rivaroksaban v odmerku 10 mg. Šesti pooperativni dan se je pojavila blaga krvavitev iz operativne rane v obliki rosenja. Koagulacijski testi, odvzeti 14 ur po odmerku rivaroksabana, so pokazali rahlo dodaljšan PČ = 1,5 E in rahlo podaljšan aPTČ = 42 s. Bolnica je zavračala ponoven prehod na nizkomolekularni heparin. Prvi odmerek dabigatrana je prejela, ko se je krvavitev popolnoma ustavila, in sicer 39 ur po zadnjem odmerku rivaroksabana. Bolnica je nato brez dodatnih zapletov jemala dabigatran 75 mg do 35. dne po operaciji.

3 RAZPRAVA

Ukrepi ob krvavitvah

AK učinkov apiksabana, dabigatrana ali rivaroksabana ne moremo zavreti, saj s specifičnimi antidoti v tem trenutku še ne razpolagamo. Zaradi njunega kratkega razpolovnega časa pa lahko pričakujemo, da bo AK učinek po prekinitvi zdravljenja dokaj hitro izzvenel. Ukrepi ob krvavitvah so odvisni od vrste krvavitve. V primeru aktivne krvavitve zdravljenje vedno prekinemo. Ob veliki krvavitvi bolniku nudimo hemodinamsko podporo – nadomeščanje tekočin (pospešimo izplavljanje učinkovine iz telesa) ali krvnih preparatov (sveže zamrznjena plazma, koncentrirani eritrociti). Če to ne zadošča, priporočamo uporabo koncentrata protrombinskega kompleksa (PCC) – aktivirani ali neaktivirani, izjemoma rekombinantni aktivirani faktor VII (4).

V primeru majhne aktivne krvavitve, kot je bil primer pri bolnici, priporočamo zakasnitvi naslednji odmerek AK zdravila do popolne zaustavitve krvavitve ter izvajati lokalno kompresijo. Ob zdravljenju z novimi AK zdravili je smiselno v primeru aktivne krvavitve določiti hemogram, hepatogram in ledvično funkcijo. Če koagulacijski testi ob krvavitvi niso podaljšani, lahko sklepamo, da vzrok krvavitve ni v AK zdravilu (4, 5).

Prehodi med različnimi antikoagulacijskimi zdravili

Ko želimo eno AK zdravilo zamenjati z drugim, moramo ukrepati tako, da bolnika izpostavimo najmanjšemu možnemu tveganju za trombembolijo (čas, ko ni AK učinka) ali krvavitve (čas, v katerem se AK učinka zdravil prekrivata) (4).

Kadar uvajamo nova peroralna AK zdravila bolniku, ki prejema NMH, le-te najprej ukinemo, prvi odmerek novega AK zdravila pa bolnik prejme tedaj, ko bi moral prejeti naslednji odmerek NMH (4).

Po istem postopku izpeljemo tudi obratno zamenjavo, torej ko želimo zamenjati novo AK zdravilo z NMH, kar je običajna praksa ob ortopedski trombotprofilaksi ob zapletih zdravljenja z novimi AK zdravili. Če bi bolnica pristala na ponovno uvedbo NMH, bi rivaroksaban ukinili in v normalnih pogojih NMH uvedli tedaj, ko bi morala prejeti naslednji odmerek rivaroksabana (4). Zaradi aktivne krvavitve bi to pomenilo takrat, ko bi se krvavitev ustavila.

Parenteralna trombotprofilaksa lahko za bolnike predstavlja številne probleme. Poleg podkožnih hematomov, ki veljajo za pogost neželeni učinek NMH, so tu še ostali problemi, ki jih bolniki izkusijo v procesu samostojne aplikacije zdravila. Nizozemska raziskava, ki je zajela 687 bolnikov po artroplastiki kolka ali kolena, je pokazala, da je imelo kar 48,8 % bolnikov, ki so NMH uporabljali tudi doma, težave pri uporabi zdravila. V 9,9 % primerih so potrebovali dodatno pomoč na domu. Približno 60 % bolnikov se je opredelilo, da bi raje uporabljali peroralno kot pa parenteralno trombotprofilakso(3).

Zamenjave med novimi AK zdravili v sklopu ortopedske trombotprofilakse niso običajne. Način prehoda v kliničnih raziskavah ni raziskan in v smernicah ni opisan, zato se ga v rutinski klinični praksi ne poslužujemo (6, 7).

Ker pa je bolnica zavračala uvedbo NMH, je bila zadnja možnost uvedba drugega novega AK zdravila, torej dabigatrana, pri čemer apiksabana še ni bilo na tržišču.

Ledvično delovanje in nova AK zdravila

Pri odmerjanju novih AK zdravil moramo upoštevati tudi ledvično funkcijo bolnika (preglednica 1). Dabigatran, rivaroksaban in apiksaban se delno izločajo preko ledvic. Dabigatran se izloči v 80 %, rivaroksaban v 33 % in apiksaban v 27 %. (1,5). Po operaciji se pogosto zaradi dehidracije in hipovolemije ledvična funkcija prehodno še poslabša (1).

Interakcije novih AK zdravil z drugimi zdravili

Bolniki, ki potrebujejo elektivno operacijo kolka ali kolena, so običajno starostniki, ki jemljejo številna zdravila. Tudi bolnica je prejela zdravila, ki se lahko vpletajo v delovanje AK zdravil, zato je pregled klinično pomembnih interakcij pomembna stopnja pred predpisom AK zdravila.

Preglednica 1: Odmerjanje novih AK zdravil pri ortopedski trombotični profilaksi (8–10).

Table 1: Dosing of new oral anticoagulants in orthopedic thromboprophylaxis (8–10).

AK zdravilo	Običajno odmerjanje	Bolniki z okvaro ledvic
apiksaban	Prvi odmerek 12–24 ur po operaciji, nato 2,5 mg dvakrat dan.	Pri očistku kreatinina pod 15 mL/min uporabo odsvetujemo.
dabigatran	Prvi odmerek (110 mg) 2 do 4 ure po operaciji, nato po 24 urah 220 mg enkrat na dan.	Pri očistku kreatinina med 30 in 50 mL/min se svetuje 150 mg enkrat na dan; če sočasno prejema še verapamil, pa 75 mg enkrat na dan. Pri očistku kreatinina pod 30 mL/min uporabo odsvetujemo.
rivaroksaban	Prvi odmerek 6 do 10 ur po operaciji, nato čez 24 ur 10 mg enkrat na dan.	Pri očistku kreatinina pod 15 mL/min uporabo odsvetujemo.

Verapamil je blag do zmeren inhibitor CYP 3A4 in inhibitor P-gp, zato lahko v določeni meri poveča plazemske koncentracije rivaroksabana in apiksabana, ki se pretežno metabolizirata preko CYP 3A4 in sta substrata za P-gp. Glede na navodila proizvajalca kombinacija ni odsvetovana, prav tako ni znano, v kolikšni meri se poveča izpostavljenost te učinkovine (8, 10). Kombinacija dabigatrana z verapamilom je klinično pomembna in lahko poveča plazemske koncentracije dabigatrana, ki je substrat za P-gp. Vpliv na površino pod plazemsko krivuljo (AUC) in maksimalno koncentracijo (C_{max}) je odvisen od farmacevtske oblike. Oblika s takojšnjim sproščanjem (\uparrow AUC za 150 %, $\uparrow c_{max}$ za 180 %) ima večji vpliv kot oblika s podaljšanim sproščanjem (\uparrow AUC za 50 %, $\uparrow c_{max}$ za 60 %) (5,7).

Bolnica je sočasno prejela nesteroidne antirevmatike (NSAR), ki jih bolniki z osteoartrito pogosto jemajo. Tudi po artroplastiki kolka in/ali kolena za kontrolo bolečine poleg paracetamola in opioidnih analgetikov predpisujemo še NSAR, nekateri jemajo tudi acetilsalicilno kislino (ASK) ali inhibitorje agregacije trombocitov P2Y₁₂ (npr. klopidogrel) za primarno ali sekundarno profilakso kardiovaskularnih bolezni. Vsa ta zdravila v kombinaciji z AK zdravili povečujejo tveganje za krvavitve (11).

Prav zaradi tega so raziskovalci kliničnih raziskav novih AK zdravil dodatno proučili vpliv sočasno predpisanih NSAR in inhibitorjev agregacije trombocitov. V raziskavah z dabigatranom (RE-MODEL, RE-NOVATE) in rivaroksabanom (RECORD 1-4) je približno 60 % bolnikov sočasno prejelo NSAR ali ASK. Tako so bolniki, ki so ob dabigatranu 220 mg prejeli še NSAR, imeli 1,5-odstotno tveganje za velike krvavitve, tisti, ki NSAR niso prejeli, pa 1,4-od-

stotno tveganje. Bolniki, ki so sočasno prejeli ASK, so imeli 1,6-odstotno tveganje za velike krvavitve. Raziskava je torej pokazala, da sočasna uporaba NSAR in ASK ne predstavlja statistično pomembnega tveganja za velike krvavitve, tveganja za manjše krvavitve pa ni raziskala (11).

V raziskavi z rivaroksabanom so ob primerjavi pojavnosti vseh krvavitev ugotovili, da sočasna uporaba NSAR statistično neznačilno poveča tveganje za celokupne krvavitve: 1,22 (95% IZ: 0,99–1,50), prav tako sočasna uporaba ASK ali drugih inhibitorjev agregacije trombocitov: 1,32 (0,85–2,05). Zanimiv je še podatek, da je bilo tveganje za krvavitve ob souporabi rivaroksabana in NSAR največje prve tri dni po operaciji, nato pa se je postopno zmanjševalo (dan 1 do 3 po operaciji: 1,43 (95% IZ: 1,03–1,98), dan 4 do 7: 1,09 (95% IZ: 0,76–1,54), po 7 dnevih: 1,07 (95% IZ: 0,70–1,65) (12).

4 SKLEP

Za manjšo aktivno krvavitev iz rane, ki jo je utrpela bolnica, so bili poleg uporabe AK zdravila najverjetneje odgovorni tudi številni sočasni dejavniki tveganja. V razpravi smo se dotaknili sočasne uporabe verapamila in NSAR ter vpliva ledvične funkcije. Pregled interakcij med predpisanimi zdravili, ocena ledvične funkcije in uporaba analgetikov, ki ne povečujejo tveganja za krvavitve, kot prvi izbor zdravljenja bolečine bi lahko pomembno prispevali k preprečitvi zapleta zdravljenja.

Prehodi med novimi AK zdravili v okviru ortopedske trombotične profilakse v smernicah zdravljenja niso opisani, saj njihove varnosti v kliničnih raziskavah še niso raziskali. Ob zapletu zdravljenja z novimi AK zdravili je zato najvarnejši



prehod na NMH, ki pa v opisanem primeru za bolnico ni bil sprejemljiv.

5 LITERATURA

1. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26(2): 171–182.
2. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation* 2004; 110(24 Suppl 1): IV4–12.
3. Klausner W, Dütsch M. Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty. *Musculoskelet Surg* 2013; 97(3): 189–197.
4. Mavri A, Štalc M, Vene N et al. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo, 2012.*
5. Tran H, Joseph J, Young J, et al. *New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J* 2014; 44(6): 525–536.
6. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e278S–325S.
7. *Venous thromboembolism, Reducing the risk. NICE Clinical Guideline 92.* 2010.
8. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Eliquis. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Dostop: 15-07-2015.
9. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Pradaxa. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Dostop: 14-07-2015.
10. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Xarelto. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Dostop: 14-07-2015.
11. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A et al. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost* 2012; 108(1): 183–190.
12. Eriksson BI, Rosencher N, Friedman RJ et al. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Res* 2012; 130(2): 147–151.

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z ZASTRUPITVIJO Z VARFARINOM

Vid Leban, dr. med., Mojca Škafar, dr. med., doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

miran.brvar@kclj.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Varfarin je sintezni kumarinski antikoagulant, ki ga v medicini pogosto uporabljamo pri preprečevanju in zdravljenju globoke venske tromboze, pljučne embolije, preprečevanju miokardnega infarkta in trombemboličnih zapletov po miokardnem infarktu ter pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, boleznijo srčnih zaklopk ali umetnimi srčnimi zaklopkami (1, 2). Kot antagonist vitamina K se vpleta v aktivacijo nekaterih faktorjev koagulacije. Varfarin ima ozek terapevtski indeks, zato je zdravljenje z njim zahtevno, potrebne so redne kontrole testov hemostaze in prilagajanje odmerka (2, 3). Posledično so primeri prekomernega antikoagulacijskega učinka pogosti, predvsem zaradi spremembe odmerka (v sicer terapevtskem območju) in interakcij z drugimi zdravili, a pretežno pri bolnikih, ki varfarin jemljejo redno (2, 4, 5). Akutna predoziranja varfarina se pojavljajo relativno redko (5–12) in so v veliki večini posledica zaužitja v samomorilne namene (2). Predstavljamo klinični primer bolnika, ki je v samomorilne namene zaužil velik odmerek varfarina.

OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

54-letni moški z arterijsko hipertenzijo, atrijsko fibrilacijo in sindromom odvisnosti od alkohola, je med 8. in 9. uro zjutraj v samomorilne namene zaužil 2 dL žganja in 150 tablet varfarina (skupni odmerek je znašal 450 mg), ki ga je redno jemal do lanskega leta, ko so mu ga zamenjali z acetilsalicilno kislino zaradi krvavitve iz nosu. Pred tem je napisal poslovilno pismo in poklical sina, ki je prihitel v stanovanje in poklical zdravniško pomoč. Ob prihodu reševalcev uro kasneje je bil zastrupljenec zaspan in imel normalen krvni

ALI STE VEDELI?

- Varfarin in nekatere sorodne snovi (npr. brodifakum, bromadiolon, difenakum) zaradi antikoagulacijskih lastnosti, ki se izrazijo z določenim časovnim zamikom, uporabljamo tudi kot rodenticidna sredstva. Klinična slika in zdravljenje zastrupitev z drugimi kumarinskimi rodenticidi sta v osnovi enaka kot pri zastrupitvah z varfarinom.