

Strokovni prispevek/Professional article

ZAPLETI ANTIKOAGULACIJSKEGA ZDRAVLJENJA: KLINIČNO POMEMBNE KRVAVITVE IZ ZGORNJE PREBAVNE CEVI

ADVERSE EFFECTS OF ANTICOAGULATION TREATMENT: CLINICALLY
SIGNIFICANT UPPER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE

Pavel Skok¹, Marija Skok²

¹ Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino Maribor,
Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

² Zdravstveni dom »dr. A. Drolca«, Ul. Talcev 7, 2000 Maribor

Prispelo 2006-06-07, sprejeto 2006-11-02; ZDRAV VESTN 2006; 75: Supl. II: 75-80

Ključne besede *antikoagulacijsko zdravljenje; neželeni učinki; zapleti; krvavitve iz prebavne cevi; umrljivost*

Izvleček

Izhodišča *V zadnjem obdobju je uporaba antikoagulacijskih zdravil za zdravljenje in preprečevanje tromboembolizmov v svetu in pri nas v porastu. Zdravljenje s temi učinkovinami je zahtevno, še zlasti pri starejših s pridruženimi boleznimi, ki uporabljajo različna zdravila. Namen raziskave je bil ugotoviti pogostnost resnih zapletov, klinično pomembnih krvavitev iz zgornje prebavne cevi pri bolnikih, zdravljenih z oralnimi antikoagulacijskimi zdravili v prospektivni kohortni raziskavi.*

Bolniki in metode *V raziskavo so vključeni vsi bolniki, pri katerih smo v obdobju od 1. januarja 1994 do 31. decembra 2003 opravili nujne endoskopske preiskave zgornje prebavne cevi zaradi krvavitve iz prebavne cevi.*

Rezultati *Pregledali smo 6416 bolnikov: 2452 žensk (38,2 %) in 3964 moških (61,8 %) povprečne starosti 59,3 leta v razponu od 1-106 let, SD 17,2 leta. Med bolniki so prevladovali starostniki, saj je bilo 53,4 % preiskovancev starejših od 60 let. Pri 86,4 % preiskovancev smo ugotovili vzrok krvavitve v zgornji prebavni cevi. V zadnjem tednu, preden so zakrjaveli, je 20,4 % (1309/6416) preiskovancev uporabljalo nesteroidna protivnetna zdravila, oralna antikoagulacijska zdravila ali salicilate vsaj v enkratnem dnevnom odmerku. Pomemben del bolnikov, 6,3 % (82/1309), z obilno krvavitvijo iz zgornje prebavne cevi, je uporabljal oralna antikoagulacijska zdravila in imel vrednosti INR > 5, del med njimi, 25,6 %, pa celo INR > 10. Umrljivost med bolniki s povišanim INR je bila 17,1 %.*

Zaključki *Krvavitev iz prebavne cevi je resen zaplet zdravljenja z različnimi zdravili. Varnejša uporaba oralnih antikoagulacijskih zdravil mora še zlasti temeljiti na skrbni izbiri bolnikov in indikacij ter vztrajati pri natančnem uživanju priporočenih odmerkov zdravil.*

Podatki so bili delno predstavljeni na 18th International Congress on Thrombosis, ki je bil od 20.-24. 6 2004, v Ljubljani, Slovenija. Izvleček je bil objavljen v reviji Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33 Suppl 2: 55.
Data were partly presented at the 18th International Congress on Thrombosis which was held in Ljubljana, Slovenia from June 20 to June 24, 2004. Abstract was published in Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33 Suppl 2: 55.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Pavel Skok, dr. med., spec. internist, e-mail: pavel.skok@sb-mb.si

Key words	<i>anticoagulation treatment; adverse effects; complications; gastrointestinal hemorrhage; mortality</i>
Abstract	
Background	<i>Over the last years, the use of oral anticoagulant treatment has increased dramatically, principally for the prevention of venous thrombosis and thromboembolic events. This treatment is demanding, especially among the elderly with concomitant diseases and different medication. Aim of the study to evaluate the rate of serious complications, clinically significant hemorrhage from upper gastrointestinal tract in patients treated with oral anticoagulants in a prospective cohort study.</i>
Patients and methods	<i>Included were patients admitted to our institution between January 1, 1994 and December 31, 2003 due to gastrointestinal hemorrhage. Emergency endoscopy and laboratory testing was performed in all patients.</i>
Results	<i>6416 patients were investigated: 2452 women (38.2 %) and 3964 men (61.8 %), mean age 59.1 years, SD 17.2. Among our patients, 55 % were aged over 60 years. In 86.4 % of patients the source of bleeding was confirmed in the upper gastrointestinal tract. In the last week prior to bleeding, 20.4 % (1309/6416) of all patients were regularly taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anticoagulant therapy or antiplatelet agents in single daily doses at least. 6.3 % of patients (82/1309) with abundant hemorrhage from upper gastrointestinal tract were using oral anticoagulant therapy and had INR > 5 at admission, 25.6 % of them had INR > 10. The mortality of patients using oral anticoagulants and INR > 5 was 17.1 %.</i>
Conclusions	<i>Upper gastrointestinal hemorrhage is a serious complication of different medications, particularly in elderly patients. Safe use of anticoagulant therapy is based on careful selection of patients and correct intake of the prescribed drugs.</i>

Uvod

V zadnjih desetih letih so nekatere raziskave potrdile, da imajo številna učinkovita zdravila večji delež neželenih učinkov, kot je strokovna in laična javnost pričakovala (1, 2). Na porast ugotovljenih neželenih učinkov vplivajo različni dejavniki, najpomembnejši je pogostnost zdravljenja starejših zaradi kroničnih bolezni. Pri starostnikih so farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti zdravilnih učinkovin spremenjene, uporabljajo več zdravil sočasno in medsebojni učinki so nepredvidljivi. Zavedanje tega problema med zdravniki in farmacevti ter boljša osveščenost bolnikov je tudi prispevala k poročanju o teh zapletih (3). Nedvomno je k porastu poročil pripomogla tudi učinkovitejša in strožja zakonodaja na področju zdravil, ustanovitev nacionalnih in mednarodnih sistemov za spremljanje neželenih učinkov in zapletov zdravljenja ter izmenjava teh informacij. Za postopke spremljanja neželenih učinkov in zapletov zdravljenja uporabljajo izraz *farmakovigilanca*.

Uporaba antikoagulacijskih zdravil, med katere sodijo varfarin in heparini, za zdravljenje in preprečevanje tromboembolizmov, je v svetu in pri nas v porastu (4-9). Bolnike, ki jemljejo predpisana antikoagulacijska zdravila, običajno vodijo v posebnih ambulantah, kjer se laboratorijsko spremlja učinek zdravljenja in ustrezno prilagajajo odmerke. Žal številni starejši bolniki, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila, uporabljajo ob tem tudi zdravila in pripravke, ki vplivajo na koncentracijo in učinek antikoagulacijskih zdravil, s

tem pa tudi na razvoj zapletov. Med resne zaplete antikoagulacijskega zdravljenja sodijo krvavitve iz prebavne cevi (10-14). Natančno poznavanje farmakoloških značilnosti varfarina in heparinov lahko olajša odločanje o predpisovanju določenih zdravil kroničnim bolnikom, še vedno pa nas (ne)predvidljivi dogodki presenetijo (3, 4, 6).

Namen prispevka je opozoriti na enega od ogrožajočih zapletov zdravljenja teh bolnikov, na klinično pomembne krvavitve iz zgornje prebavne cevi, ki se lahko razvijejo ob uporabi oralnih antikoagulacijskih zdravil ali neustreznih kombinacij zdravil, ki lahko vplivajo na razvoj tega zapleta.

Preiskovanci in načini dela

V prospektivno kohortno raziskavo smo vključili preiskovance, ki smo jih v obdobju od 1. januarja 1994 do 31. decembra 2003 obravnavali zaradi krvavitve iz prebavne cevi na oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo Splošne bolnišnice Maribor. V naši ustanovi opravljamo nujne endoskopske preiskave prebavil le na tem oddelku, tudi nujne preiskave pri otrocih. Organizacija dela zagotavlja 24-urno prisotnost zdravnika in endoskopske medicinske sestre. Pri vseh preiskovancih smo opravili nujne endoskopske preiskave zgornjih prebavil za ugotovitev vira krvavitve neposredno po pregledu v nujni internistični ambulanti, ambulanti za zdravljenje koagulopatij ali po napatitvi iz drugih oddelkov/ustanov. Pred posegom

smo bolnike seznanili z namenom preiskave, svoj pristanek na endoskopski poseg pa so potrdili s podpisom. Pred preiskavo so prejeli butilskopolamin 20 mg/ml v intravenski obliki (Buscopan, Boehringer Ingelheim) in lokalni anestetik lidokain, v obliki 10-odstotnega pršila (Xylocain, Astra), običajno 1–2 vpiha (pršila od leta 2000 nismo več uporabljali). Vse preiskave smo opravili z upogljivimi endoskopskimi instrumenti Olympus ali endoskopskim sistemom EVIS (Endoscopic Video Information System, CLV U20, Olympus Optical, Hamburg GmbH). Pri endoskopski hemostazi smo najpogosteje uporabili injekcijsko sklerozacijsko zdravljenje (z razredčenim adrenalinom 1:10000 in 1-odstotnim polidokanolom, pripravek Sclerovein®). Druge metode hemostaze, ki smo jih uporabili, so bile laserska fotokoagulacija (laser tipa Neodym-Yag, Medilas 2, MBB), elektrokoagulacija z monopolarno elektrodo (instrument HF 120, Olympus, GmbH Hamburg) ali argonska plazemska koagulacija – APK (instrument ARCO 2000, Söring Ltd, Quickborn). V analizi predstavljeni bolniki so imeli ob sprejemu vrednosti mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa (International Normalised Ratio – INR) zunaj terapevtskega območja, nad 5, ter znake klinično pomembne krvavitve, zaradi česar so vsi prejeli nadomestke krvi ali krvne pripravke.

Rezultati

V desetih letih smo pregledali 6416 bolnikov (povpr. starosti 59,3 leta, $SD \pm 17,2$) zaradi znakov krvavitve iz prebavne cevi. Med preiskovanci so prevladovali moški, 3864 bolnikov, 61,8 %, bolnic pa je bilo 2452, 38,2 %. Več kot polovica naših preiskovancev, 53,4 %, je bila starejših od 60 let, 11,4 % starejših od 80 let. Pri 76 % preiskovancev se je krvavitev iz prebavne cevi razvila v domačem okolju, pri 24 % preiskovancev pa se je izrazila v bolnišničnem okolju naše ali druge ustanove. Pri večini preiskovancev, 86,3 %, smo ugotovili vzrok krvavitve v zgornji prebavni cevi. Najpomembnejši vir je bila peptična razjeda, pri 48 % bolnikov. V zadnjem tednu dni pred krvavitvijo je 20,4 % vseh preiskovancev (1309/6416) redno uporabljalo antikoagulacijska, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) ali antiagregacijska zdravila vsaj v enkratnem dnevnem odmerku. Večina bolnikov, 94 %, je uporabljala nesteroidne antirevmatike (NSAR) ali antiagregacijska zdravila, 8 % bolnikov obojne učinkovine sočasno. Med njimi je 6,3 % bolnikov (82/1309) obilno zakravelo ob uporabi oralnih antikoagulacijskih zdravil, vsi so imeli ob obravnavi v internistični nujni ambulanti $INR > 5$, pomemben del, 26 %, pa $INR > 10$. Vseh 82 bolnikov (povpr. starosti 67 let, $SD \pm 14,7$) pri katerih je bil INR izven terapevtskega območja, so uporabljali dodatna zdravila zaradi pridruženih boleznih ali stanj. Večina se jih je zdravila zaradi bolezni srca in ožilja – 75,6 % bolnikov, sladkorne bolezni tipa 1 ali 2 – 30,5 % bolnikov, bolezni gibal – 21,9 %, pljučnih bolezni – 17,1 %, bolezni prebavne cevi – 10,9 %, del bolnikov pa se je zdravil zaradi kombinacij teh bolezni. Krvavitve so se razvile potem, ko so vsaj 2 meseca uporabljali oralna antikoagulacijska zdravila. Indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje so bile: kronična

atrijska fibrilacija (47,6 %, 39 bolnikov), globoka venska tromboza (24,4 %, 20 bolnikov), pljučna embolija (17,1 %, 14 bolnikov), prisotnost umetnih srčnih zaklopk (8,5 %, 7 bolnikov) in antifosfolipidni sindrom (2,4 %, 2 bolnika). Med bolniki jih je 31 (31/82, 37,8 %) uporabljalo kombinacije salicilatov ali NSAR z oralnimi antikoagulacijskimi zdravili, 24 bolnikov (24/82, 29,3 %) kombinacije kortikosteroidov, salicilatov in antikoagulacijskih zdravil, 27 bolnikov (27/82, 32,9 %) pa kombinacije antidepressiva, hipolipemika ali analgetika z oralnim antikoagulacijskim zdravilom ob drugih, redno predpisanih zdravilih. Med bolniki, pri katerih so se razvili zapleti zdravljenja, jih je 19,5 % (16/82) uporabljalo zdravila za zaščito sluznice zgornjih prebavil, antagonist receptorjev H_2 , zaviralce protonske črpalke ali antacide. Vseh 82 bolnikov, predstavljenih v analizi, je ob endoskopskem hemostatskem zdravljenju prejelo simptomatsko zdravljenje s krvnimi pripravki, vitaminom K in infuzijami raztopin. Pripravke vitamina K, običajno 30 mg, so praviloma prejeli v veno pred posegom. Med endoskopsko ugotovljenimi viri so prevladovali peptične razjede želodca ali dvanajstnika in hemoragičnoerozivne spremembe požiralnika, želodca in dvanajstnika, pri 70/82 (85 %) bolnikov. Umrljivost bolnikov s povišanim INR je bila 17,1 % (14/82). V Razpredelnic 1 so zbrani najpomembnejši podatki o predstavljenih bolnikih.

Razpr. 1. Najpomembnejši podatki o bolnikih, predstavljenih v analizi, obdobje 1994–2003.

Table 1. *The most important data regarding patients presented in the analysis, during the period 1994 to 2003.*

Število vseh bolnikov s krvavitvijo iz zgornje prebavne cevi (št./%) Total number of patients with hemorrhage from the upper gastrointestinal tract (no./%)	5537/6416 – 86,3 %
Delež bolnikov, starejših od 60 let of patients older than 60 years	3424/6416 – 53,3 %
Delež bolnikov, ki so zakraveli ob: antikoagulacijskem zdravljenju, uporabi NSAR in/ali antiagregacijskem zdravljenju (št./%) % of patients hemorrhaging due to: adverse effects of anticoagulant therapy, use of NSAIDs and/or antiaggregant therapy (no./%)	1309/5537 – 23,6 %
Delež bolnikov z $INR > 5$ (št./%) Percent of patients with $INR > 5$ (no./%)	82/1309 – 6,3 %
Delež bolnikov z $INR > 10$ (št./%) Percent of patients with $INR > 10$ (no./%)	21/82 – 25,6 %
Povprečno število predpisanih zdravil, ki so jih dodatno uporabljali bolniki s povišanim INR (št. ± SD) Mean number of prescribed and additionally taken drugs by patients with increased INR (No. ± SD)	4,2 ± 0,7
Delež bolnikov s povišanim INR in kombinacijami zdravil (salicilati, NSAR), ki neposredno povečajo učinek oralnih antikoagulacijskih zdravil Percent of patients with increased INR and combinations of drugs (salicylates, NSAIDs) that directly enhance the effect of oral anticoagulants	31/82 – 37,8 %
Delež bolnikov s povišanim INR, ki so prejeli transfuzije krvi in faktorjev strjevanja krvi Percent of patients with increased INR, who received blood transfusions and coagulation factors	82/82 – 100 %

Razpravljanje

Antikoagulacijska zdravila so ključna za zdravljenje in preprečevanje različnih tromboemboličnih zapletov. V zadnjem obdobju je predpisovanje teh zdravil v porastu (5, 8, 9). Zdravnik družinske medicine in/ali izbrani zdravnik se najpogosteje srečuje z antikoagulacijskim zdravljenjem svojih bolnikov zaradi kronične atrijske fibrilacije, vstavljenih umetnih srčnih zaklopk, prebolele venske tromboze, možganske kapi ali številnih dejavnikov zanj, ter hiperkoagulabilnimi stanji (npr. pomanjkanje proteina C, mutacija faktorja V Leiden, mutacija gena za protrombin, antikardiolipinska protitelesa) (15–19). S temi zdravili želimo vplivati na preprečevanje strjevanja krvi pri ogroženih bolnikih.

Kumarini so antikoagulacijska zdravila, ki v jetrih zavirajo tvorbo od vitamina K odvisnih faktorjev strjevanja krvi, med katere sodijo faktor II, VII, IX, X, ter na ta način podaljšujejo čas strjevanja krvi (5–8, 20). Od kumarinov najpogosteje uporabljamo varfarin, ki ima razpolovno dobo 36–48 ur. Med sodobnimi peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili so v tujini preizkušali ksimegatran, ki je bil prvi neposredni zaviralec trombina za peroralno uporabo, vendar je bil umaknjen iz uporabe zaradi stranskih učinkov (20). Varfarin je zmes ekvimolarnih količin S in R enantiomer, pri čemer ima prva 2- do 5-krat večji antikoagulantni učinek (6, 7). Povprečni dnevni odmerek je 5 mg, obstaja pa velika variabilnost v odmerkih, ki znaša od 0,5–50 mg dnevno. To je lahko posledica prehrane (npr. različnih interakcij z živili, kot so rdeča pesa, brstični ohrovt, čičerika, brokoli, cvetača, soja, avokado, grenivka, mango...), sočasne uporabe drugih zdravil (med drugimi tudi enteralnih pripravkov) in genetskih dejavnikov (6, 8, 9, 22). Učinkovitost varfarina merimo s protrombinskim časom, ki ga izražamo v mednarodno umerjenem razmerju INR. Učinkovito območje zdravljenja je INR 2–3, le pri bolnikih z umetnimi mehaničnimi srčnimi zaklopkami prve generacije je priporočeno območje višje, do 3,5 (8, 9). Ob uvedbi kumarinov se moramo zavedati dejstva, da pride na začetku do prehodnega hiperkoagulabilnega stanja, ki je posledica dejstva, da zdravila zavirajo tudi sintezo dveh naravnih zaviralcev koagulacije, proteina C in S, ki imata krajšo razpolovno dobo od faktorjev strjevanja krvi. Zato kumarine uvajamo ob heparinu, ki ga ukinemo potem, ko je INR vsaj 24 ur v terapevtskem območju. Za varfarin je po podatkih iz literature znanih več kot 2000 interakcij z zdravili, zato moramo biti zelo previdni pri predpisovanju teh zdravil starostnikom (6, 19, 21). Med zdravili, ki imajo pomembne interakcije sodijo nekateri antibiotiki (azitromicin, eritromicin, tetraciklini), sulfonamidi, nesteroidna protivnetna zdravila – NSAR, acetaminofen, antidepresivi (fluoksetin, paroksetin, sertralin), fenitoin, hipolipemiki (fibrati, lovastatin, simvastatin), zaviralci želodčnega izločanja (ranitidin, cimetidin, omeprazol), zdravila za glivične okužbe (itakonazol) in druga (4, 6–8, 21, 22).

Izsledki predstavljene kohortne raziskave iz mariborskega okolja potrjujejo, da se je pri pomembnem deležu bolnikov razvil ogrožajoč zaplet zdravljenja, kli-

nično pomembne krvavitve iz prebavne cevi. Pri tem je bil za bolnike v analizi vključitveno merilo $INR > 5$, ki pomembno presega terapevtsko območje. Če bi pri analizi upoštevali kot vključitveno merilo vrednosti $INR > 4$, bi bili podatki še bolj zaskrbljujoči, saj bi se bistveno povečalo število bolnikov (skupaj 207), pri katerih zdravljenje in vodenje oralnega antikoagulacijskega zdravljenja ni bilo ustrezno. Res pa je, da se pri teh bolnikih ni razvila klinično pomembna krvavitev. O krvavitvah iz prebavne cevi, kot posledici neželenih učinkov oralnih antikoagulacijskih zdravil, so svoje izsledke in razmišljanja predstavili v zadnjem obdobju Cannegieter (1994), Kadakia (1996), Nicolaides (1997), Lazarou J (1998), Dormann (2000), Hirsh (2001), Johnsen (2001) in Thomopoulos (2005) (1, 3–6, 10, 23, 24). S temi zapleti se srečujejo vse pogosteje v razvitih deželah, kjer ob staranju prebivalstva in širitvi indikacij za uvedbo teh zdravil vse pogosteje beležijo, žal, tudi resne, neželene učinke teh zdravilnih učinkovin. Avtorji soglasno poudarjajo pomen pridruženih obolenj in problem polifarmakoterapije, ki lahko pri starostnikih zaradi različnih interakcij med učinkovinami vpliva na različne, tudi usodne zaplete.

Nedvomno je na delež zapletov, klinično pomembnih krvavitev, v našem okolju vplivala starost bolnikov in njihove pridružene bolezni. Med pomembnimi dejavniki sodijo zdravila, ki so jih sočasno uporabljali (povprečno več kot 4) in kombinacije z nekaterimi pripravki, ki antikoagulantni učinek povečajo. Na razvoj zapletov vpliva tudi (ne)natančnost uživanja priporočenih odmerkov antikoagulacijskih ali drugih zdravil ter (ne)predvidljive interakcije zdravil. Pri zdravljenju kroničnih bolnikov je še zlasti pomemben nadzor uživanja zdravil (ne samo pravih odmerkov, temveč tudi časovnih presledkov), pri čemer naj bi sodelovali tudi svojci, če bolnik sam ni zanesljiv pri doslednem upoštevanju priporočil. V literaturi je moč najti mnogo podatkov o zapletih pri zdravljenju starostnikov. Pri njih so česte neželene interakcije med antikoagulacijskimi zdravili, antiagregacijskimi in NSAR (7, 10–12). Sočasna uporaba salicilatov in/ali NSAR pomembno vpliva na farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti oralnih antikoagulacijskih zdravil ter stopnjuje njihov učinek (3, 7, 9). Čeprav je znano, da so lahko spremembe v presnovi določenih zdravil pri starostniku izrazite, pa so ti učinki nepredvidljivi, zato se ogroženosti zaradi zapletov ne zavedamo dovolj (19). Zaradi sprememb v delovanju prebavil se spremeni resorpcija zdravil, zmanjšana je funkcijska sposobnost nekaterih organov, zlasti ledvic, kar lahko upočasni izločanje zdravila iz telesa ter omogoči kopičenje učinkovine. Pri starejši osebi se spremeni tudi sestava telesa, zlasti se zmanjša mišična masa in poveča količina maščevja. Zmanjšana je tudi količina zunajcelične tekočine, kar vpliva na porazdelitev zdravila. Večja pogostnost neželenih učinkov zdravil je pri starostnikih pogojena tudi s povečano občutljivostjo različnih organov na določena zdravila (2, 3, 6, 19). Različne bolezni starostnikov, bolezn srca in ožilja, sladkorna bolezen, artroze, pljučne bolezni itd., zahtevajo različna zdravila, kar spremlja povečana možnost medsebojnega delovanja zdravil z nasprotnimi ali stopnjujočimi medsebojnimi učin-

ki. To ima lahko usodne posledice. Znano je stopnjujoče medsebojno delovanje nekaterih zdravil in kumarinov, ki lahko pripelje do usodnih krvavitev. Nasprotni oz. zmanjševalni medsebojni učinki zdravil so manj usodni, lahko pa povsem izničijo pričakovano terapevtsko delovanje. Pri tem ne smemo docela zanemariti prehranjevalnih navad bolnikov (npr. uživanja večjih količin zelenega čaja). Tudi NSAR sodijo med zdravila, ki imajo pogosto neželene učinke. Kot ugotavlja Fürst, pa je predpisovanje teh učinkovin v Sloveniji v primerjavi z razvitimi deželami preveč razširjeno (15, 16). Po kemični sestavi so raznolika skupina zdravil, ki imajo sorodne zdravilne lastnosti, neželeni učinki pa temeljijo na področnem in sistemskem delovanju (11, 12, 14). Področni učinki nastanejo zaradi kopičenja teh snovi v predelih, kjer je pH nizek, to sta svetlina želodca in sinovijska tekočina vnetega sklepa. Najbolj nevarni učinki teh zdravil pa so sistemski, ki nastanejo neodvisno od oblike zdravila. Pri uporabi teh zdravil ne smemo pozabiti, da lahko škodljivo vplivajo na zastočno srčno popuščanje (povzročajo edeme, zmanjšajo učinek antihipertenzivnih zdravil in posledično povečajo krvni tlak), motnje delovanja ledvic (klinično pomembni edemi se pojavijo pri 3–5 % bolnikov, akutna ledvična okvara pa pri 0,5–1 % bolnikov) in strjevanja krvi (9, 13). Razumljivo je, da so neželeni učinki antikoagulacijskih zdravil pogostejši in hujši, če jih bolnik sočasno uporablja z NSAR in antiagregacijskimi zdravili. Tudi v naši analizi smo ugotovili, da je del bolnikov, žal, prejemal docela neustrezne kombinacije zdravil, ki so povzročile resne zaplete. Ti podatki nas opozarjajo na nujnost premišljenega predpisovanja ter kritičnost pri uporabi nekaterih kombinacij zdravil. Bolnišnično zdravljenje bolnikov zaradi opisanih zapletov je zahtevno in drago, žal se pogosto kljub vložnemu trudu zaključi usodno. Ob tem je potrebno poudariti, da tudi pri bolnišničnem zdravljenju in predpisovanju zdravil često delamo napake ali neustrezno kombiniramo zdravilne učinkovine. Ključno vlogo po uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja in sledenju učinkov ima družinski/izbrani zdravnik, ker ima najbolj celovit pregled nad zdravili, ki jih bolnik prejema in mora biti ustrezno strokovno usposobljen za vodenje tako zahtevnega zdravljenja. Zelo pomembna je tudi njegova vloga v sprotnem in ustreznem seznanjanju bolnika ali njegovih svojcev z učinki zdravil, ki jih prejema. Pri tem mora opozoriti na morebitne zaplete, ki se lahko razvijejo tudi ob uporabi ustreznih zdravil v pravih odmerkih.

Zaključki

Število trombemboličnih zapletov s starostjo strmo narašča, zato lahko glede na epidemiološke značilnosti v prihodnosti pričakujemo to kot vse večji problem. Spoznanja o bolnikih, ki so ob različnih bolezenskih stanjih ogroženi zaradi trombemboličnih zapletov, so se v zadnjih letih pomembno razširila. Zato se večja števila bolnikov, pri katerih bi bilo to zdravljenje priporočljivo. Ob tem se moramo zavedati tveganj, ki ga takšno zdravljenje prinaša s seboj. S pripravo in upoštevanjem sodobnih smernic bomo morali zagotoviti

zdravljenje/preventivo čim večjemu številu ogroženih bolnikov, seveda s ciljem, da to zdravljenje ne izzove morebitnih usodnih zapletov.

Pri sooblikovanju in izvajanju tega zdravljenja je ključna vloga izbranega zdravnika, ki mora nadzirati celovitost zdravljenja, ki ga bo tak bolnik deležen, saj bo pri vsakem posamezniku moral skrbno oceniti razmerje tveganja trombemboličnih zapletov, verjetnosti razvoja zapletov zdravljenja ter bolnikovega sodelovanja pri tem zahtevnem zdravljenju. V skladu s to oceno pa se je potrebno odločiti tudi o najprimernejšem načinu in trajanju antikoagulacijskega zdravljenja. Za tako zahtevno zdravljenje in vodenje bolnika pa mora biti zdravnik ustrezno strokovno usposobljen.

Literatura

- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
- Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 533–6.
- Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf* 2000; 22: 161–8.
- Cannegieter SC, Rosendall FR, Briet E. Thrombembolic and bleeding complications in patients with mechanical valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635–41.
- Nicolaidis AN. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement. *Int Angiol* 1997; 16: 3–38.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119 Suppl: 8S–21S.
- Ansell J, Hirsh J, Dalen JE, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119 Suppl: 22S–38S.
- Peternel P. Novosti v preprečevanju in zdravljenju venske tromboze. 43. Tavčarjevi dnevi. Zbornik predavanj. Ljubljana: Interna klinika; 2000. p. 91–5.
- Vene N. Preprečevanje venske tromboze in pljučne embolije. *Med Razgl* 2002; 41Suppl 1: 79–84.
- Kadalka SC, Angueira CE, Ward JA, et al. Gastrointestinal endoscopy in patients taking antiplatelet agents and anticoagulants: Survey of ASGE members. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 309–16.
- Henry D, Lim LY, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 12: 1563–6.
- Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18–24.
- Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties - has anything changed? *Hepatogastroenterology* 1998; 24: 2228–33.
- Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 104(3A): 23S–29S.
- Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil na recept v letu 1999. *Racionalna Farmakoterapija*, 2000; 4: 4–7.
- Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje protivnetnih in protibolečinskih zdravil v Sloveniji v letu 1999. *Racionalna Farmakoterapija*, 2000; 6: 20–2.
- Skok P, Skok M. Upper gastrointestinal hemorrhage, anticoagulant therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs - results of a prospective study. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33 Suppl 2: 55 (abstract).
- Klotz U, Beil W, Gleiter C, et al. Drug interactions. Mechanism and clinical relevance. *Internist* 2003; 44: 1444–9.

19. Drinovec J. Družbeni in medicinski vidiki farmakoterapije v starosti. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 757-61.
 20. Gurewich V. Ximelatan - promises and concerns. *JAMA* 2005; 293: 736-9.
 21. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemostat* 2005; 3: 1843-53.
 22. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interactions of warfarin with drugs, natural substances and foods. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 127-32.
 23. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, Olsen JH. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 563-8.
 24. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, Gatopoulou AG, Kartalis GN, Nikolopoulou VN. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1365-8.
-