

Barbara GROSZEK
Paweł PISZCZEK

Przedawkowanie antagonistów witaminy K

Vitamin K antagonists overdose

Oddział Toksykologii i Chorób
Wewnętrznych,
Szpital Specjalistyczny
im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
Ordynator:
Dr n. med. *Barbara Groszek*

Dodatkowe słowa kluczowe:
doustne antykoagulanty
pochodne dihydroksykumaryny
objawy przedawkowania
INR
przyczyny przedawkowania

Additional key words:
oral anticoagulants
coumarin derivatives
overdose signs and symptoms
INR
causes of overdose

Leczenie przeciwkrzepliwe należy do najczęściej wykorzystywanych form farmakoterapii we współczesnej medycynie. Najważniejszymi przedstawicielami leków przeciwkrzepliwych są heparyny (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowe) oraz pochodne dihydroksykumaryny (antagoniści witaminy K - VKA). Obok wielu zalet tradycyjne doustne antykoagulanty mają także wady. W Polsce najczęściej stosuje się acenokumarol i od 2007 roku warfarynę.

Celem pracy jest analiza przyczyn wystąpienia zaburzeń krzepnięcia i objawów przedawkowania VKA u pacjentów kierowanych do hospitalizacji.

W latach 2012-2014 hospitalizowano 62 pacjentów z powodu przedawkowania VKA (40 kobiet i 22 mężczyzn). Średni wiek pacjentów wynosił 75,3 lat. W chwili przyjęcia u wszystkich pacjentów stwierdzano znaczne zwiększenie wartości INR, u 22 pacjentów wynik INR był „krew nie krzepnie”, u pozostałych wartości INR były w granicach od 7 do 13,1.

U 51 pacjentów obserwowano różne nasilone objawy krwawienia (krwiomocz, krwawienie ze śluzówek nosa lub dziąseł, podbiegnięcia krwawe na kończynach, krwawienie z przewodu pokarmowego - co u 5 pacjentów doprowadziło do znacznej niedokrwistości i konieczności przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

Aż u 33 pacjentów stwierdzono zaburzenie funkcji nerek - zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek i zakażenie układu moczowego. U 8 rozpoznano zmiany zapalne w drogach oddechowych. U 13 pacjentów stwierdzono znaczny stopień zaburzenia neuropsychiatryczne (zespół otępienny, zaburzenia organiczne, zaburzenia poznawcze), które uniemożliwiały zrozumienie zasad leczenia i współpracę chorego. U 6 pacjentów objawy przedawkowania były prawdopodobnie zależne od zastosowanej równocześnie farmakoterapii (zmiana preparatu przeciwkrzepliwego, NLPZ, antybiotyki). W 2 przypadkach przedawkowanie miało charakter próby samobójczej. Ponadto oprócz wymienionych powyżej zaburzeń, u dwojga z tych pacjentów rozpoznano chorobę nowotworową. Dwóch pacjentów zmarło, u pozostałych uzyskano

Nowadays, anticoagulant therapy belongs to the most commonly used forms of pharmacotherapy in modern medicine. The most important representatives of anticoagulants are heparins (unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin) and coumarin derivatives (vitamin K antagonists - VKA). Next to the many advantages of traditional oral anticoagulants may also have disadvantages. In Poland most often used two VKA: acenocoumarol and warfarin. The aim of the work is the analysis of the causes of the occurrence of bleeding disorders and symptoms of overdose VKA in patients to be hospitalized. In the years 2012 to 2014 were hospitalized 62 patients with overdose VKA (40 women and 22 men). The average age of patients was 75.3 years) and clotting disturbances and/or bleeding. At the time of the admission in all patients a significant increase in the value of the INR was stated, in 22 patients INR result was “no clot detected”, on the remaining value of the INR were in the range of 7 to 13.1.

On 51 patients observed different severe symptoms of bleeding (hematuria, bleeding from mucous membranes of the nose or gums ecchymoses on the extremities, bleeding from the gastrointestinal tract – as in 5 patients has led to significant anemia and transfusion of concentrated red blood cells.

Up on 33 patients kidney function disorder were found - exacerbated chronic renal failure and urinary tract infection. 8 diagnosed inflammatory changes in the airways. On 13 patients, it was found a significant degree of neuropsychiatric disorders (dementia, cognitive impairment), which made impossible the understanding the sense of treatment and cooperation with the patient. In 6 patients the symptoms of overdose were probably dependent on the interaction with the co-ingestants at the same time (change the preparation of anticoagulant, NSAIDs, antibiotics). In 2 cases, the overdose was a suicide attempt in nature. In addition to the above mentioned disorders, on two of those patients diagnosed with a malignant disease. Two patients died, the other has been improving and anticoagulant therapy with VKA

Adres do korespondencji:
dr n. med. Barbara Groszek
Oddział Toksykologii i Chorób
Wewnętrznych,
Szpital Specjalistyczny
im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
31-826 Kraków, Osiedle Złotej Jesieni 1
tel.: 12 64 68 404
faks: 12 64 68 985
e-mail: bgroszek@rydygierkrakow.pl

poprawę i ponownie włączono leczenie antykoagulacyjne VKA, u 4 zmieniono na heparynę drobnocząsteczkową, a u 4 zlecono antykoagulant nowej generacji (riwaroksaban).

was continued, in 4 VKA were changed to low-molecular-weight heparin, and on 4 commissioned new generation anticoagulant (rivaroxaban).

Wstęp

Leczenie przeciwkrzepliwe należy do najczęściej wykorzystywanych form farmakoterapii we współczesnej medycynie. Stanowi ono między innymi podstawę profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zatorowości płucnej, jest stosowane jako wtórne zapobieganie zawałowi serca, zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym po zawale serca oraz w przypadku migotania przedsionków, patologii zastawek serca i po protezowaniu zastawek serca. Najważniejszymi przedstawicielami leków przeciwkrzepliwych są heparyny (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowe) oraz pochodne dihydroksykumaryny (antagoniści witaminy K - VKA). Obok wielu zalet tradycyjne doustne antykoagulanty mają także wady. Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystuje się najczęściej VKA będące pochodnymi dihydroksykumaryny. W Polsce stosuje się acenokumarol i od 2007 roku dostępną w Polsce warfarynę [1].

Mechanizm działania VKA polega na zaburzeniu cyklu przemiany witaminy K, wynikiem czego jest upośledzenie wątrobowej syntezy czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX i X). Głównym powikłaniem stosowania VKA są krwawienia. Za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych w trakcie stosowania VKA uważa się przede wszystkim zbyt intensywną antykoagulację, a także starszy wiek pacjenta, ciężkie choroby współistniejące (np. nowotwór), przyjmowanie leków dodatkowo upośledzających hemostazę (np. kwasu acetylosalicylowego), niekontrolowane nadciśnienie tętnicze i zabiegi inwazyjne. Krwawienia występują najrzadziej u osób, u których podczas stosowania VKA wartość INR mieści się w

przedziale 2,0 - 2,9 [1].

Aktualnie są już dostępne w Polsce leki przeciwkrzepliwe nowej generacji, jednak ich dostępność jest ograniczona [2,3].

Celem pracy jest analiza przyczyn wystąpienia zaburzeń krzepnięcia i objawów przedawkowania VKA u pacjentów kierowanych do hospitalizacji.

Materiał i metody

Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w latach 2012 do 2014 w Oddziale Toksykologii i Chorób Wewnętrznych w Krakowie celem przesłedzenia wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego oraz analizy przyczyn wystąpienia objawów przedawkowania VKA.

Wyniki

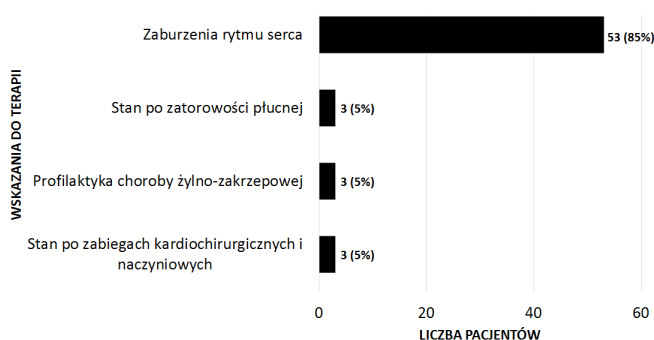
W badanym okresie hospitalizowano 62 pacjentów z powodu przedawkowania VKA (40 kobiet i 22 mężczyzn). Średni wiek pacjentów wynosił 75,3 lat (kobiet 76,6, mężczyzn 73 lata) (Tab. I). Jak ustalono na podstawie wywiadu u 53 (85%) pacjentów wskazaniem do terapii przeciwkrzepliwej były zaburzenia rytmu serca (migotanie, trzepotanie przedsionków, nadkomorowe zaburzenia rytmu), u 3 - stan po zabiegach kardiologicznych i naczyniowych, u kolejnych 6 - stan po zatorowości płucnej i profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (Ryc. 1). W chwili przyjęcia u wszystkich pacjentów stwierdzano znaczne zwiększenie wartości INR, u 17 kobiet i 5 mężczyzn - wynik INR był „krew nie krzepnie”, u pozostałych wartości INR były w granicach od 7 do 13,1. Poza nieprawidłową wartością INR, u 51 pacjentów obserwowano różnie nasilone objawy krwawienia (krwiomocz, krwawienie ze śluzówek nosa lub dziąseł,

podbiegnięcia krwawe na kończynach, krwawienie z przewodu pokarmowego - co u 5 pacjentów doprowadziło do znacznej niedokrwistości i konieczności przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych). Nie zaobserwowano zależności pomiędzy wartościami INR, objawami krwawienia, a rodzajem stosowanego preparatu. Żaden z pacjentów nie dysponował udokumentowaną historią leczenia przeciwkrzepliwego, co w znacznym stopniu utrudniało ustalenie przyczyn przedawkowania. Również lekarze kierujący pacjentów do szpitala nie dołączali żadnej informacji o przebiegu dotychczasowego leczenia i współistniejących schorzeniach oraz stosowanych innych lekach. Podjęto, na podstawie danych z wywiadu od pacjentów i ich rodzin, dostarczonych kart informacyjnych, najczęściej dotyczących hospitalizacji, w czasie których rozpoczęto leczenie antykoagulantami, obserwacji klinicznej i wyników przeprowadzonych badań, próbę ustalenia przyczyn przedawkowania. Aż u 33 (53%) pacjentów stwierdzono zaburzenie funkcji nerek - zakażenie układu moczowego i zaostrzenie przewlekłej choroby nerek. U 8 (13%) rozpoznano zmiany zapalne w drogach oddechowych, leczone antybiotykiem. U 13 (21%) pacjentów stwierdzono znaczny stopień zaburzenia neuropsychiatryczne (zespół otępienny, zaburzenia organiczne, zaburzenia poznawcze), które uniemożliwiały zrozumienie zasad leczenia i współpracę chorego. U 6 pacjentów objawy przedawkowania były prawdopodobnie zależne od zastosowanej równocześnie farmakoterapii (zmiana preparatu przeciwkrzepliwego, NLPZ, antybiotyki).

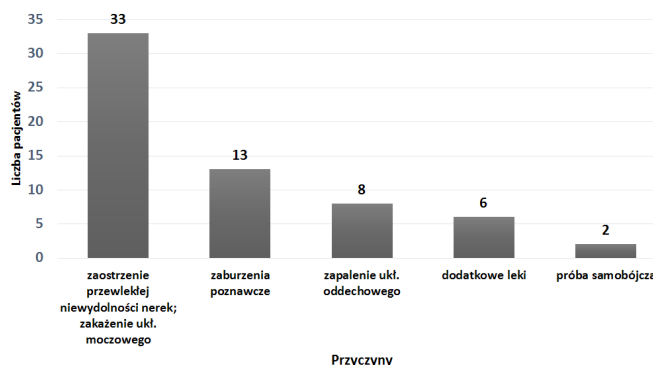
Ponadto oprócz wymienionych powyżej zaburzeń, u dwojga z tych pacjentów rozpoznano chorobę nowotworową. W 2 przypad-

Tabela I
Charakterystyka demograficzna badanej grupy.
Demographic characteristics of the group.

płeć			wiek [lata]				stosowane leki	
	N	%	średnia	mediana	min	max.	acenokumarol	warfaryna
Kobiety	40	64,5	76,5	78	56	84	25 (61%)	15 (36,6%)
Mężczyźni	22	34,5	73	75,5	52	86	12 (54,5%)	10 (45,5%)



Rycina 1
Wskazania do terapii.
Medical recommendation for therapy.



Rycina 2
Przyczyny przedawkowania.
Causes of overdose.

kach przedawkowanie miało charakter próby samobójczej (Ryc. 2).

Z badanej grupy 2 pacjentów zmarło, w jednym przypadku prawdopodobną przyczyną zgonu było krwawienie do OUN, w drugim zastrzeżenie przewlekłej niewydolności krążeniowo-oddechowej. U pozostałych chorych uzyskano poprawę i ponownie wdrożono terapię przeciwkrzepliwą lekami VKA, w 4 przypadkach zamieniono na heparynę drobnocząsteczkową, a w 4 włączono, po porozumieniu z pacjentem i jego rodziną leki przeciwkrzepliwie nowej generacji (rywaroksaban).

Dyskusja

Leczenie przeciwkrzepliwie należy do najczęściej wykorzystywanych form farmakoterapii we współczesnej medycynie w związku z postępem kardiologii inwazyjnej i kardiologii. Stanowi ono między innymi podstawę profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zatorowości płucnej, jest stosowane jako wtórne zapobieganie zawałowi serca, zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym po zawale serca oraz w przypadku migotania przedsionków, patologii zastawek serca i po protezowaniu zastawek serca i naczyń. Jak wynika z naszej analizy, u 85% pacjentów wskazaniem do stosowania doustnych koagulantów były zaburzenia rytmu, głównie migotanie przedsionków. Pierwszym sygnałem przedawkowania doustnych antykoagulantów może być: krwimocz, krwawienie ze śluzówek nosa lub dziąseł, np. przy myciu zębów; krwawienie z przewodu pokarmowego (czarne stolce, krew w stolcu, fusowate wymioty); krwawienie z dróg oddechowych (krwioplucie); wylewy do skóry (siniaki); u mężczyzn przedłużone krwawienie po zacięciu się przy goleniu.

Każdy chory wymaga innych dawek leku, nawet u tej samej osoby dawki leku zmieniają się. Mimo ustalonej stałej dawki leku wskaźnik INR się zmienia. Zależy on bowiem od wielu czynników: diety, przyjmowanych jednocześnie innych leków, np. moczopędnych, przeciwbólowych, antybiotyków [2-5], od stanu wydolności nerek [6] czy wydolności wątroby [7]. Zmiana diety, rozpoczęcie leczenia nowymi lekami, które mogą zmienić działanie leków przeciwzakrzepowych, a także pojawienie się innych chorób współistniejących jest wskazaniem do częstszej kontroli INR. Sposób odżywiania wpływa na zapotrzebowanie organizmu na leki przeciwzakrzepowe. Pacjenci przewlekłe leczeni acenokumarolem lub warfaryną są wrażliwi na zmieniającą się ilość witaminy K dostarczanej z pożywieniem, głównie pod postacią filochinonów zawartych w produktach roślinnych. Zwiększone spożycie witaminy K w przypadku zmniejszenia efektu przeciwzakrzepowego leku. Zmiana diety na ubogą w witaminę K spowoduje wzrost efektu przeciwkrzepliwego [8,9]. W ciągu ostatnich 2 lat do Oddziału zostało skierowanych stosunkowo dużo - 62 pacjentów, z powodu przedawkowania VKA, dlatego podjęliśmy próbę ustalenia, dlaczego tak się dzieje. Żaden z pacjentów nie dysponował udokumentowaną historią leczenia przeciwkrzepliwego, co w znacz-

nym stopniu utrudniało ustalenie przyczyn przedawkowania. Wszyscy twierdzili, że ściśle przestrzegają wskazań lekarskich; do tej pory INR był w zakresie wartości terapeutycznych. Lekarze kierujący pacjentów do szpitala nie dołączali żadnej informacji o przebiegu dotychczasowego leczenia i współistniejących schorzeniach oraz stosowanych innych lekach, powodem skierowania była podwyższona wartość INR. W chwili przyjęcia u wszystkich pacjentów stwierdzano znaczne zwiększenie wartości INR, u 17 kobiet i 5 mężczyzn - wynik INR był „krew nie krzepnie”, u pozostałych wartości INR były w granicach od 7 do 13,1. Poza nieprawidłową wartością INR, u 51 pacjentów obserwowano różnie nasilone objawy krwawienia (krwimocz, krwawienie ze śluzówek nosa lub dziąseł, podbiegnięcia krwawe na kończynach, krwawienie z przewodu pokarmowego - co u 5 pacjentów doprowadziło do znacznej niedokrwistości i konieczności przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych). Jeśli do tej pory „wszystko było w porządku”, to co spowodowało, że doszło do przedawkowania? U 53% pacjentów rozpoznano infekcję dróg moczowych i pogorszenie funkcji nerek. U 13% rozpoznano istniejącą infekcję dróg oddechowych, z powodu której chory otrzymał antybiotyki. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że aż u 13 (21%) pacjentów stwierdzono znacznego stopnia zaburzenia neuropsychiatryczne (zespół otępienny, zaburzenia organiczne, zaburzenia poznawcze), które uniemożliwiały zrozumienie zasad leczenia i współpracę chorego. Pacjenci nie pamiętali jaki lek zażywają, w jakiej dawce, nie przestrzegali terminów kontroli. Fakt ten budzi duże zaniepokojenie, co podkreślają autorzy nielicznych publikacji na ten temat [10,11]. Autorzy sugerują, że u pacjentów z migotaniem przedsionków, u których istnieje podejrzenie występowania zaburzeń poznawczych, rutynowo powinien być wykonywany test MMSE (*Mini-mental state examination*) celem właściwego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii doustnymi antagonistami witaminy K.

Leczenie przeciwzakrzepowe jest trudne w początkowym okresie jego stosowania. Po kilku miesiącach nie powinno stanowić ono już większego problemu dla chorego, jeśli rozumie on zasady jego stosowania i systematycznie kontroluje wskaźnik INR i współpracuje z lekarzem prowadzącym. Osoby przyjmujące leki przeciwzakrzepowe, narażone są na powikłania zatorowe lub krwawienia i muszą niezwykle ściśle współpracować z lekarzem. Konieczne jest również zaakceptowanie systemu kontroli leczenia. Lepiej i bezpieczniej prowadzi się leczenie przeciwzakrzepowe nie tylko ściśle współpracując z lekarzem, ale rozumiejąc i dyskutując zasady leczenia. Wydaje się celowym wprowadzenie do powszechnego stosowania odpowiednich materiałów edukacyjnych, jak te przygotowane przez Klinikę Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie [12].

Śród leczonych pacjentów, dwoje pacjentów zmarło, w 1 przypadku zgon nastąpił z powodu krwawienia śródczaszkowego i był następstwem przedawkowania VKA [13].

W naszej pracy przedstawiliśmy problemy związane z przedawkowaniem VKA, nie wiemy u ilu chorych doszło w wyniku nieprawidłowego leczenia do powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Czy antykoagulanty nowej generacji, jeśli staną się powszechnie dostępne, rozwiążą wszystkie problemy związane ze stosowaniem VKA? Wydaje się, że jeszcze nie [14,15].

Wnioski

W badanej grupie najczęściej wskazaniami do terapii przeciwkrzepliwie były zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków) i stan po zabiegach kardiologicznych.

Wszyscy pacjenci to ludzie starsi, w wieku powyżej 75 lat, z licznymi schorzeniami współistniejącymi, które mają wpływ na przebieg leczenia.

Jedną z istotnych przyczyn przedawkowywania antykoagulantów są zaburzenia neuropsychiatryczne, stwierdzone aż u 13 pacjentów, które uniemożliwiały zrozumienie zasad leczenia i współpracę chorego. Wydaje się celowe rozważenie ryzyka i korzyści z leczenia antykoagulacyjnego u takich pacjentów.

Należy mieć nadzieję, że łatwiejszy dostęp do leków nowej generacji ograniczy występowanie objawów przedawkowania VKA.

Edukacja leczonych VKA pacjentów jest niewystarczająca.

Piśmiennictwo

1. Windyga J: Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego. *Hematologia* 2010; 1: 142-150.
2. Visser LE, Penning-van Bees FJ, Kasbergen AA, De Smet PA, Vulto AG. et al: Over anticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2002; 88: 705-710.
3. Penning-van Beest FJ, van Meegeen E, Rosendaal FR, Stricker BH: Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 451-457.
4. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR: Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med.* 2014; 127: 657-663.
5. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slatum PW: Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012; 10: 352-360.
6. van Blijderveen JC, Verhamme KM, Zietse R, Visser LE, Romio SA. et al: Overanticoagulation is associated with renal function decline. *J Nephrol.* 2013; 26: 691-698.
7. Northup PG, Caldwell SH: Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1064-1074.
8. Desmard M, Hellmann R, Plantefève G, Mentec H: [Severe overdose in vitamin K antagonist secondary to grapefruit juice absorption]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009; 28: 897-899.
9. Rasmussen MA, Skov J, Bladbjerg EM, Sidelmann JJ, Vamosi M, Jespersen J: Multivariate analysis of the relation between diet and warfarin dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 321-328.
10. van Deelen BA, van den Bemt PM, Egberts TC, van 't Hoff A, Maas HA: Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging.* 2005; 22: 353-360.
11. Gorzelak P, Zyzak S, Krewko L, Mozdzan M, Broncel M: Częstość stosowania doustnych antagonistów witaminy K u pacjentów z migotaniem przedsionków i zaburzeniami funkcji poznawczych. *Pol Merkur Lekarski* 2014; 36: 302-306.

12. **Stępińska J, Poniatowska E, Ablewska U, Abramczuk E**: Jak bezpiecznie i skutecznie stosować leki przeciwzakrzepowe? Poradnik dla pacjentów. Warszawa 2010. Klinika Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie. Dostępne na: www.ptkardio.pl/pobierz/bf1c626ada7da835d3545a672a928b45.
13. **Varvat J, Epinat M, Nuti C, Antoine JC, Mismetti P, Garnier P**: [Intracranial hemorrhages: epidemiology and implication of antithrombotic therapy]. *Therapie* 2013; 68:143-147.
14. **Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N. et al**: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-962.
15. **Undas A, Komentarz. W**: Nowe doustne antykoagulanty, w porównaniu z warfaryną, u chorych z migotaniem przedsionków – metaanaliza. *Med Prakt.* 2014; 6: 110-111.