

Krwawienie i niedokrwistość po zastosowaniu acenokumarolu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Bleeding and anemia after acenocoumarol application – case report and literature review

Katarzyna Grabańska-Martyńska¹, Katarzyna Korzeniowska²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Acenokumarol, antagonistą witaminy K (ang. VKA, *vitamin K antagonists*) to doustny lek przeciwzakrzepowy, stosowany między innymi w zapobieganiu udarom mózgu i zatorom w krążeniu obwodowym u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Terapia tym lekiem wymaga indywidualnego doboru dawki i monitorowania pożądanej siły działania. Działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu może ulec zmianie jako wynik interakcji z innymi lekami i składnikami pokarmu. Podczas terapii mogą wystąpić różne działania niepożądane np. krwawienia. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 78-letniego mężczyzny, u którego w wyniku stosowania acenokumarolu doszło do krwawienia i wtórnie wystąpienia niedokrwistości. **Wyniki.** U chorego wstrzymano podawanie acenokumarolu oraz podano dożylnie witaminę K, uzyskując wartość terapeutyczną wskaźnika INR. **Wnioski.** Bezpieczeństwo oraz skuteczność terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi jest istotnym problemem klinicznym. Mimo udowodnionej skuteczności i silnych zaleceń dotyczących stosowania antagonistów witaminy K w wybranych stanach klinicznych, należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych powikłań, a nawet zgonu u pacjentów ze złą kontrolą terapii. *Geriatrics 2022;16:252-256. doi: 10.53139/G.20221627*

Słowa kluczowe: acenokumarol, działanie niepożądane, krwawienie

Abstract

Introduction. Acenocoumarol, a vitamin K antagonist, is an oral anticoagulant used, among other things, to prevent stroke and peripheral embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. The treatment requires individual dose selection and monitoring of the desired potency. The anticoagulant effect of acenocoumarol may be altered due to interactions with other drugs and food components. Various adverse effects can occur during the therapy, such as bleeding. **Material and methods.** We present the case of a 78-year-old man who developed bleeding and secondary anemia due to acenocoumarol use. **Results.** Acenocoumarol was discontinued, and intravenous vitamin K was administered, achieving a therapeutic value for the INR index. **Conclusions.** The safety and effectiveness of oral anticoagulant therapy is a significant clinical problem. Despite the proven effectiveness and strong recommendations regarding the use of vitamin K antagonists in selected clinical conditions, one should consider the possibility of severe complications and even death in patients with poorly controlled therapy. *Geriatrics 2022;16:252-256. doi: 10.53139/G.20221627*

Keywords: acenocoumarol, side effect, bleeding

Wstęp

Od czasu wprowadzenia do terapii w 1954 roku warfaryny do 2009 roku antagoniści witaminy K (ang. VKA – *vitamin K antagonists*) byli jedynymi doustnymi antykoagulantami. Działanie acenokumarolu i warfaryny polega na hamowaniu syntezy czynników

z grupy protrombiny biorących udział w kaskadzie krzepnięcia – II, VII, IX, X, białka C i białka S. Główne wskazania do ich stosowania obejmują pierwotną profilaktykę i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w obrębie układu żylnego i tętniczego. Najczęściej podawane są pacjentom z migotaniem przedsionków,

z wadami zastawkowymi, ze sztucznymi zastawkami serca, protezami naczyniowymi oraz w leczeniu i zapobieganiu nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [1-3].

Acenokumarol stosuje się raz na dobę. W zależności od pożądanej intensywności antykoagulacji, a także od stanu pacjenta, jego choroby i wskazania klinicznego dawka podtrzymująca mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy 1 mg a 8 mg na dobę. Do monitorowania skuteczności i przebiegu terapii tym doustnym antykoagulantem wykorzystuje się międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *International Normalized Ratio*). Optymalne działanie przeciwzakrzepowe lub zakres terapeutyczny, do osiągnięcia którego się dąży, zwykle mieści się dla współczynnika INR pomiędzy wartościami 2,0 a 3,5 – w zależności od obrazu klinicznego lub wskazania (tabela I) [4].

Tabela I. Zalecane wartości INR w zależności od obrazu klinicznego lub wskazania [4]

Table I. Recommended INR values depending on the clinical state or indications [4]

Wskazanie	Zalecane INR
Profilaktyka i leczenie zakrzepicy żyłnej (włączając zatory płucne)	2,0-3,0
Migotanie przedsionków	2,0-3,0
Stan po zawale mięśnia sercowego (ze zwiększonym ryzykiem powstania zakrzepu)	2,0-3,0
Biologiczne zastawki serca	2,0-3,0
Sztuczne zastawki serca	2,0-3,5

Pełna skuteczność działania acenokumarolu występuje po 3-5 dniach leczenia. Opóźniony efekt działania jest związany z czasem półtrwania uprzednio wyprodukowanych w wątrobie i krążących we krwi czynników krzepnięcia, na które lek nie ma wpływu ($T_{1/2}$ czynnika X wynosi 72–100 godzin). Po rozpoczęciu terapii wskaźnik INR powinno się kontrolować codziennie u pacjentów hospitalizowanych i co 2-3 dni w przypadku pacjentów ambulatoryjnych – do czasu uzyskania wartości terapeutycznych [4-5].

Terapia z zastosowaniem acenokumarolu pomimo, że charakteryzuje się wysoką skutecznością stwarza wiele problemów, takich jak: konieczność indywidualnego doboru dawki i regularnego monitorowania wskaźnika INR, długi i nieprzewidywany czas dzia-

łania po ostatniej dawce. Ponadto działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu może ulec zmianie jako wynik interakcji z innymi lekami i składnikami pokarmu. Podczas terapii mogą wystąpić różne działania niepożądane – krwawienia, zmniejszenie apetytu, nudności, wymioty, biegunka; rzadziej może wystąpić reakcja uczuleniowa, krwotoczna martwica skóry, łysienie, kalcyfilaksja czy niedokrwistość (spowodowana krwotokiem/krwawieniem) [4,6-7].

W pracy przedstawiono przypadek pacjenta, u którego w wyniku stosowania acenokumarolu doszło do krwawienia i wtórnie wystąpienia niedokrwistości.

Opis przypadku

Pacjent, lat 78, został przyjęty do szpitala z powodu kilkukrotnych epizodów zasłabnięcia w ostatnim czasie. W wywiadzie zaburzenia rytmu serca (napadowe migotanie przedsionków leczone acenokumarolem). W chwili przyjęcia stan ogólny dość dobry i stabilny. Odnotowano bladeść skóry, na kończynie dolnej prawej rozległy krwiak w okolicy pachwiny i uda, na kończynie dolnej lewej – rozległy krwiak w okolicy podudzia. Osłuchowo nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, rytm serca miarowy, tony czyste, HR – 80/min, BP – 85/60mmHg. Brzuch miękki, niebolesny, perystaltyka prawidłowa. Objawy otrzewnowe ujemne. Bez obrzęków kończyn dolnych. Żrenice równe, reagujące na światło, reakcja na zbieżność, nastawność prawidłowe. Bez ewidentnych niedowładów; siła mięśniowa, czucie, zbornosc nie do oceny (brak współpracy). W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość makrocytarną, zaburzenia krzepnięcia (INR: >10, (N:0,85-1,25); PT: >120 sekund (N:9,0-14,0), APTT: >160 sekund (N:26,0-36,0) oraz podwyższone stężenie surowicze CRP i kreatyniny. U chorego wstrzymano podawanie acenokumarolu, podano dożylnie witaminę K. W wykonanych po modyfikacji terapii badaniach kontrolnych INR: 2,04; PT: 20,8 sekund; APTT: 38,5 sekund. W badaniu tomografii komputerowej głowy stwierdzono zanik korowy mózgu oraz drobne ogniska poudarowe. Badanie rentgenowskie klatki piersiowej nie wykazało istotnych zmian, z wyjątkiem zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej torbiel wątroby, tętniakowato poszerzona aorta brzuszna do około 3,5 cm, torbiel nerki prawej oraz kamica nerki lewej. Przeprowadzono diagnostykę endoskopową (gastroskopia i kolonoskopia), stwierdzono uchyłki esicy.

Niedokrwistość wiązano z krwawieniem po przedawkowaniu acenokumarolu i zaburzeniami krzepnięcia. W trakcie hospitalizacji zdecydowano o odstawieniu doustnego antykoagulantu – pacjent negował uczucie niemiernowej pracy serca, nie miał kontrolowanego wskaźnika INR, a w trakcie pobytu nie obserwowano migotania przedsionków. Choremu przetoczono łącznie 5j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), uzyskując wzrost stężenia hemoglobiny i poprawę samopoczucia chorego. Pacjenta wypisano do domu z zaleceniami dalszej opieki lekarza rodzinnego, oznaczenia kontrolnej morfologii krwi za dwa tygodnie oraz kontroli osoby bliskiej nad stosowanymi lekami.

Dyskusja

Leki przeciwzakrzepowe (antykoagulanty, leki hamujące krzepnięcie krwi) to grupa leków spowalniających, utrudniających lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi. Poza antagonistami witaminy K do grupy tej należą także nowe doustne leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (ang. NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) – dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban [8].

Jednym ze wskazań klinicznych, w którym wykorzystuje się działanie antykoagulantów jest zapobieganie udarom mózgu i zatorom w krążeniu obwodowym u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). AF to najczęstsza arytmia nadkomorowa, dotycząca 1,5-2% populacji (1% populacji do 80 roku życia oraz 18% w grupie osób po 85 roku życia). Szacuje się, że w Polsce na AF choruje ponad 400 000 osób. Obserwuje się ciągły wzrost występowania AF, co wiąże się przede wszystkim ze starzeniem się populacji. Arytmia ta pięciokrotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu i trzykrotnie zastoinowej niewydolności serca, wiąże się również z wyższą śmiertelnością. Ryzyko udaru mózgu u osób z AF wzrasta z wiekiem; po 75 r.ż. jest pięciokrotnie wyższe niż u osób przed 65 r.ż. [2-3,9-12]. Wytyczne zalecają używanie skali CHA₂DS₂-VASc, która umożliwia prowadzenie prawidłowej profilaktyki z wykorzystaniem leków przeciwkrzepliwych oraz przeciwplatek. Uzyskanie w skali CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 punktów powinno skutkować wprowadzeniem do leczenia doustnego antykoagulantu. Jednocześnie zaleca się używanie skali HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia w wyniku zastosowanej terapii. Pacjenci uzyskujący ≥ 3 punkty są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka [12].

Powikłania krwotoczne należą do najczęstszych działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia VKA, a najgroźniejszym z nich jest udar krwotoczny mózgu. Levine i wsp. w swojej pracy przedstawili wyniki kilku retrospektywnych badań wskazujących, że ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia u pacjentów otrzymujących długotrwale doustne antykoagulanty waha się od 0,1% do 6,5% rocznie, zaś ryzyko zgonu wywołanego krwawieniem wynosi w tej grupie pacjentów 0,1–1,0% rocznie [13]. Nantes i wsp. zbadali prospektywnie 96 pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo acenokumarolem przyjmowanych do szpitala z powodu ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego. Częstość występowania tego powikłania wymagającego hospitalizacji wynosiła 19,6 przypadków/100 000 mieszkańców/rok. Autorzy nie stwierdzili związku między rodzajem obserwowanych zmian a stopniem antykoagulacji u tych pacjentów. Pacjenci, którzy otrzymywali bardziej intensywnej terapię przeciwkrzepliwą, mieli cięższe krwotoki (23% pacjentów z INR ≥ 4 miało zagrażające życiu krwawienie w porównaniu z zaledwie 4% pacjentów z INR < 4). [14]. Badania Kourlaba i wsp. wśród ponad 12 tysięcy pacjentów z AF leczonych acenokumarolem wykazało, że 5,1% pacjentów doświadczyło krwotoku, a częstość krwawień wymagających hospitalizacji wyniosła 1,7%. Najczęstszym miejscem krwawienia był układ pokarmowy (51,5%) [15].

U pacjentów przyjmujących VKA, u których INR utrzymuje się w zakresie 2–3, ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień jest o ponad 50% mniejsze niż u pacjentów z INR większym niż 3 [16]. Za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych w trakcie stosowania VKA uważa się przede wszystkim: zbyt intensywną antykoagulację (znacznym wzrost ryzyka przy INR > 5), krwawienie w wywiadzie (szczególnie z przewodu pokarmowego), zaburzenia krzepnięcia krwi, w tym małopłytkowość (liczba płytek poniżej 50 g/l) i zaburzenia czynnościowe płytek, starszy wiek pacjenta, ciężkie choroby współistniejące (nowotwór, niewydolność nerek, choroby wątroby, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, udar niedokrwieny mózgu w wywiadzie, alkoholizm), przyjmowanie leków dodatkowo upośledzających hemostazę (np. kwasu acetylosalicylowego, klopido-grelu, prasugrelu, inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, naturalnych środków mających wpływ na hemostazę) czy zabiegi inwazyjne [17-19].

Ze stosowaniem VKA bardzo rzadko wiążą się inne działania niepożądane, takie jak: skórne reakcje uczuleniowe, nietolerancja zimna, priapizm, zwapnienie chrząstek tchawicy czy zespół purpurowych stóp. Niegroźnym, ale nieco częściej występującym i trudnym do zaakceptowania przez pacjentów przyjmujących VKA powikłaniem jest nadmierne wypadanie włosów. Rzadko występujące, ale bardzo niebezpieczne powikłanie obserwowane podczas stosowania VKA to martwica skóry. Dochodzi do niej najczęściej w 3-10 dobie podawania VKA i stanowi wypadkową tworzenia się zakrzepów w drobnych żyłach i kapilarach podskórnej tkanki tłuszczowej pośladków, ud, genitaliów, klatki piersiowej, twarzy i kończyn górnych. U podstaw tej patologii leży paradoksalny stan nadkrzepliwości, wynikający z szybko postępującego zmniejszenia aktywności białka C – zależnego od witaminy K naturalnego inhibitora krzepnięcia, którego biologiczny czas półtrwania wynosi zaledwie około 6 godzin. Do wystąpienia martwicy skóry usposabiają wrodzone niedobory białka C lub S [16].

VKA są przeciwwskazane w pierwszym (wykazują działanie teratogenne) i trzecim (duże ryzyko krwawień u płodu) trymestrze ciąży, natomiast mogą być stosowane w drugim trymestrze ciąży oraz w okresie karmienia, ponieważ nie przenikają do mleka matki [20].

Podsumowanie

Bezpieczeństwo oraz skuteczność terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi jest istotnym problemem klinicznym. W przypadku wskazań do terapii lekami przeciwkrzepliwymi w indywidualnym wyborze konkretnego leku powinno się uwzględnić dane kliniczne, oczekiwane korzyści i ryzyko leczenia. Pacjentowi należy w sposób zrozumiały przedstawić możliwości i aspekty praktyczne leczenia starszymi i nowszymi lekami. Mimo udowodnionej skuteczności i silnych zaleceń dotyczących stosowania antagonistów witaminy K w wybranych stanach klinicznych, należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych powikłań, a nawet zgonu u pacjentów ze złą kontrolą terapii. Jednak wysoka cena nowych leków przeciwzakrzepowych uniemożliwia zastąpienie nimi VKA, mimo że są tak samo skuteczne, a monitorowanie wskaźnika INR nie jest konieczne.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Vigué B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage – from theory to practice. *Crit Care*. 2009;13(2):209.
2. Pruszczyk P, Stępińska J, Banasiak W, et al. New oral anticoagulants in the prevention of embolic complications in patients with atrial fibrillation. Polish Cardiac Society, Polish Neurological Society and Working Group on Haemostasis of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists consensus statement. *Kardiol. Pol.* 2012;70:979–88.
3. Li J, Liu J, Liu M, et al. Closure versus medical therapy for preventing recurrent stroke in patients with patent foramen ovale and a history of cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD009938.
4. www.leki.urpl.gov.pl
5. Mital A, Łętowska M, Chojnowski K, et al. Polskie zalecenia dotyczące leczenia antagonistami witaminy K. *Journal of Transfusion Medicine* 2013;6(2):41-7.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
7. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013 ;110(6):1087-107.
8. Kasprzak JD, Dąbrowski R, Barylski M, i wsp. Doustne antykoagulanty nowej generacji -aspekty praktyczne. *Stanowisko Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Folia Cardiologica* 2016;11,5:377–93.

9. Glotzer TV, Ziegler PD. Cryptogenic stroke: Is silent atrial fibrillation the culprit? *Heart Rhythm*. 2015;12(1):234-41.
10. Ment J. Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:317-32.
11. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.
12. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
13. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2004;126 (supl.3):287S-310S.
14. Nantes Ó, Zozaya JM, Montes R, et al. Gastrointestinal lesions and characteristics of acute gastrointestinal bleeding in acenocoumarol-treated patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(6):334-41.
15. Kourlaba G, Stefanou G, Tsalamandris S, et al. Incidence and cost of bleeding events requiring hospitalization in patients with atrial fibrillation treated with acenocoumarol in Greece. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(3):234-40.
16. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism — recommendations on the prevention, diagnostic approach, and management. The Polish Consensus Statement 2017. *Acta Angiol*. 2017; 2: 35-71.
17. Forfar JC. Prediction of haemorrhage during long-term oral coumarin anticoagulation by excessive prothrombin ratio. *Am. Heart J*. 1982;103(3):445-6.
18. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med*. 1995;333(1):11-17.
19. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al. Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med. J. Aust*. 2004;181(9):492-7.
20. Ansell J, Hirsh J, Polder L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004;126(supl.3):204S-233S.