

Ostry krwotok śródczaszkowy u chorego przyjmującego doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K

Acute intracranial hemorrhage in a patient treated with a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant

Łukasz J. Krzych¹, Beata Rzewuska²

¹Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klinika Neurochirurgii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Streszczenie

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K są coraz powszechniej stosowane w praktyce klinicznej ze względu na udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo. Najważniejszym działaniem niepożądanym podczas ich stosowania jest wystąpienie zagrażającego życiu ciężkiego krwawienia. W artykule przedstawiono opis przypadku chorego przyjmującego dabigatran, u którego wystąpił ostry krwotok śródczaszkowy. W celu odwrócenia działania leku przeciwkrzepliwego podano świeżo mrożone osocze i 4-składnikowy koncentrat czynników zespołu protrombiny. Pozwoliło to na bezpieczne przeprowadzenie w trybie pilnym zabiegu operacyjnego.

Słowa kluczowe: doustny antykoagulant, krwawienie wewnątrzczaszkowe

Folia Cardiologica 2016; 11, 6: 550–553

Wstęp

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (*non-VKA, non-vitamin K antagonists*) są coraz powszechniej stosowane w praktyce klinicznej ze względu na ich udokumentowaną skuteczność i bezpieczeństwo [1–4]. Są wskazane w profilaktyce żylnych powikłań zakrzepowozatorowych u dorosłych chorych po planowej aloplastyce stawu kolanowego lub biodrowego oraz prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [5, 6].

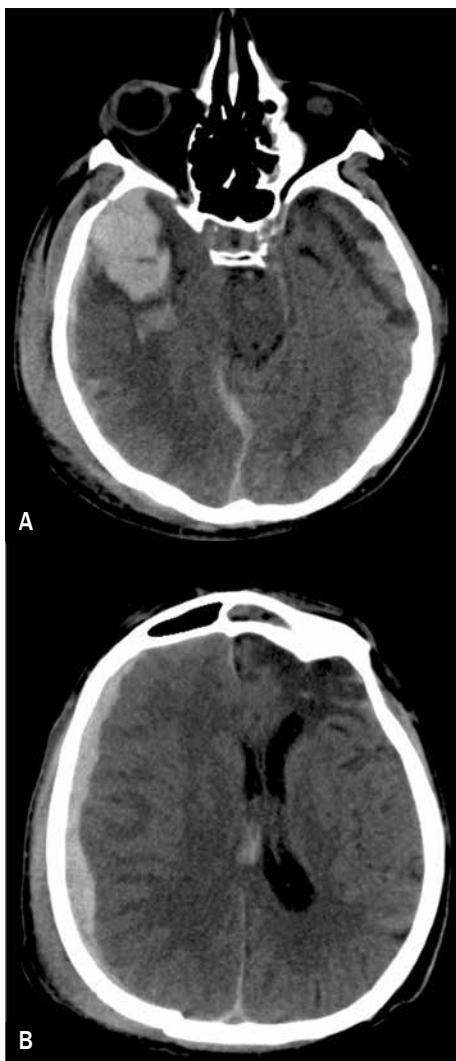
Najważniejszym działaniem niepożądanym *non-VKA* jest wystąpienie zagrażającego życiu krwawienia lub krwotoku, głównie do ośrodkowego układu nerwowego lub światła przewodu pokarmowego [7]. Obawy może budzić także brak możliwości rutynowego laboratoryjnego monitorowania ich skuteczności [7]. Pełna ocena efektu terapeutycznego *non-VKA* jest możliwa jedynie przez oznaczenie stężenia leku

lub aktywności antagonizowanego czynnika krzepnięcia, natomiast efektywna (bardziej czuła niż swoista) może być ocena czasu trombinowego (dla dabigatranu – Pradaxa[®]) lub protrombinowego (dla riwaroksabanu – Xarelto[®]) [7].

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 58 lat został przyjęty na szpitalny oddział ratunkowy w trybie ostrego dyżuru z powodu zaburzeń świadomości o nieznaną przyczynę. Przy przyjęciu był przytomny, choć splełany (9 pkt. w *Glasgow Coma Scale*), stabilny krążeniowo i oddechowo.

Z wywiadu z członkami rodziny ustalono, że chory został znaleziony w domu, w ograniczonej kontakcie, obficie wymiotował treścią pokarmową. Podawano także, że mężczyzna chorował na migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2. Trzy lata wcześniej przebył lewostronny udar niedokrwienny mózgu. Przyjmował beta-

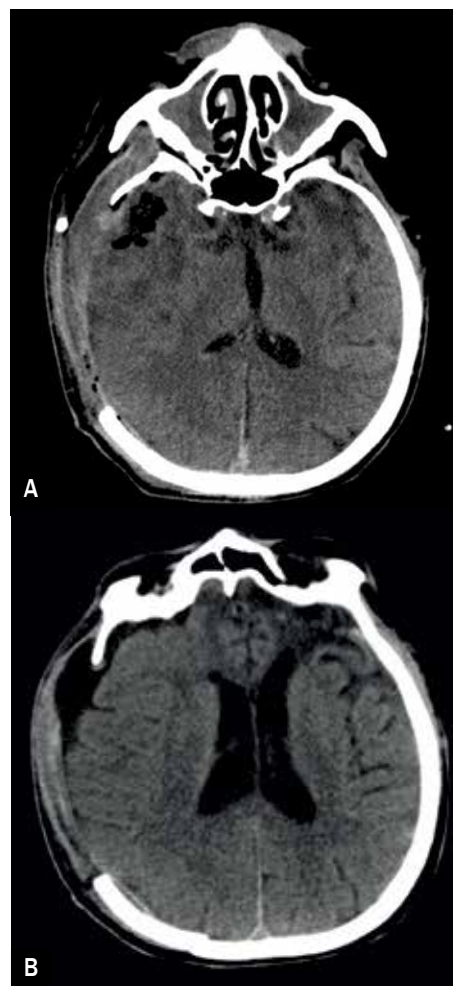


Rycina 1.A, B. Tomografia komputerowa głowy – badanie przedoperacyjne. Widoczny krwiak przymózgowy w otoczeniu prawej półkuli oraz śródmózgowy w prawej okolicy skroniowej z wyraźnym efektem masy (na podstawie [7])

-adrenolityk, inhibitor konwertazy angiotensyny, statynę, doustne leki hipoglikemizujące oraz antagonistę czynnika Xa (dabigatran).

W wykonanej angiografii tomografii komputerowej głowy stwierdzono ostrego krwiaka podtwardówkowego w otoczeniu prawej półkuli mózgu, ostrego krwiaka śródmózgowego płata skroniowego prawego oraz ostrego krwiaka nadtwardówkowego w okolicy skroniowo-ciemieniowej prawej (ryc. 1). W podstawowych badaniach laboratoryjnych, w tym testach koagulologicznych, nie obserwowano odchyłeń od normy.

Chorego zakwalifikowano do kraniotomii w trybie pilnym i skierowano do oddziału neurochirurgii. W celu odwrócenia działania leku przeciwkrzepliwego, przy braku dostępności swoistego antagonisty, przetoczono 3 j. świeżo mrożonego



Rycina 2.A, B. Tomografia komputerowa głowy – badanie kontrolne 24 h po operacji. Widoczny prawidłowy stan pooperacyjny, bez nawrotu krwawienia, z radiologicznymi wykładnikami obniżenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego (na podstawie [7])

osocza oraz 1000 j. 4-składnikowego koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*). Zabieg operacyjny odbył się bez powikłań (ryc. 2, 3). Po zabiegu chory został przekazany na oddział intensywnej terapii, w którym był hospitalizowany przez 3 tygodnie.

Chorego przekazano do dalszego leczenia w miejscu zamieszkania w stanie ogólnym dość dobrym, w prostym kontakcie logicznym, z wycofującym się niedowładem lewych kończyn, stabilnego krążeniowo i oddechowo.

Omówienie

W opisanym przypadku poruszono istotne zagadnienie możliwości szybkiego odwracania działania doustnych antykoagulantów z grupy wybiórczych antagonistów



Rycina 3. Tomografia komputerowa głowy – badanie kontrolne 7 dni po operacji. Widoczna pozytywna ewolucja pozostałych zmian krwotocznych (na podstawie [7])

czynników krzepnięcia (II lub X). Leki są chętnie przyjmowane przez chorych, gdyż prowadzenie racjonalnej terapii nie wymaga samodyscypliny z ich strony. Przy przyjmowaniu *non-VKA* nie występuje potrzeba monitorowania ich skuteczności (udokumentowano, że powtarzalnie i trwale antagonizują czynniki krzepnięcia – II/X) oraz regularnych oznaczeń laboratoryjnych (nie istnieje wystarczająco czuły i swoisty parametr, który można by kontrolować), natomiast stosowanie *non-VKA* pozwala na redukcję kosztów (choć leki są droższe, to dla systemu opieki zdrowotnej jest to opłacalne rozwiązanie ze względu na redukcję wizyt). Co ważne, odnotowano brak zmienności międzypersonicznej

(u każdego chorego efekt jest zbliżony po zażyciu tej samej dawki leku) oraz nieistotny wpływ diety (także w odniesieniu do spożycia alkoholu), zatem ich doustne stosowanie jest łatwe i oparte na stałej dawce.

Sytuacja pełnej, niemonitorowanej laboratoryjnie antykoagulacji jest jednak niebezpieczna dla anesteziologa i chirurga. W przypadku przedawkowania *non-VKA* lub potrzeby szybkiego odwrócenia ich działania wciąż rzadko istnieje możliwość, by posiłkować leczeniem swoistym za pomocą idarucizumabu (Praxbind[®]) dla dabigatranu [8] lub andeksanetu alfa (Annexa[®]) dla riwaroksabanu [9].

Dlatego w myśl zaleceń międzynarodowych w przypadku krwawienia przede wszystkim należy wstrzymać podanie kolejnej dawki leku, podać doustnie węgiel aktywowany i chirurgicznie zaopatrzyć miejsce krwawienia [7]. Ponieważ dabigatran jest wydalany głównie przez nerki, to konieczne jest utrzymanie odpowiedniej diurezy lub zastosowanie leczenia nerkozastępczego. Nie ma takiej możliwości dla antagonistów czynnika X (ksabany). W celu przywrócenia hemostazy rekomendowane jest zastosowanie leków omijających zablokowany czynnik w kaskadzie krzepnięcia, którymi są przede wszystkim 4-czynnikowy PCC (Beriplex[®], Octaplex[®]) oraz koncentrat aktywowanych czynników krzepnięcia (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*), zwłaszcza dla dabigatranu [7, 10]. Alternatywą jest podanie osocza świeżo mrożonego lub rekombinowanego czynnika VIIa [7, 10].

Wnioski

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K pozostają wyzwaniem terapeutycznym u chorych krwawiących, jednak racjonalne postępowanie, w zgodzie z wiedzą patofizjologiczną oraz na podstawie danych naukowych, pozwala zapewnić bezpieczeństwo w okresie okołoperacyjnym.

Abstract

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are increasingly used in clinical practice due to their evidence-based efficacy and safety. The treatment is however endangered with some major side effects, including life-threatening severe bleeding. In this paper we describe a case of a patient with acute intracranial hemorrhage on dabigatran therapy. Fresh frozen plasma and a 4-factor prothrombin complex concentrate were transfused to reverse its anticoagulation effect. After that, emergent surgery was successfully performed.

Key words: oral anticoagulant, intracranial bleeding

Folia Cardiologica 2016; 11, 6: 550–553

Piśmiennictwo

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
2. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2342–2352.
3. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. i wsp. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2499–2510.
4. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
5. Pradaxa. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępne na: leki.urpl.gov.pl/files/20_Pradaxa.pdf. Data dostępu: 22.07.2016 r.
6. Xarelto. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępne na: leki.urpl.gov.pl/files/20_Xarelto.pdf. Data dostępu: 22.07.2016 r.
7. Dzikowski A., Krzych Ł.J. *Pomocy! Krwotok! Od teorii do praktyki klinicznej.* Via Medica, Gdańsk 2015.
8. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., Eikelboom J. i wsp. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 511–520.
9. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J. i wsp. Andexanet alfa for the reversal of factor xa inhibitor activity. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2413–2424.
10. Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. i wsp. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30: 270–382 [errata: *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014; 31: 247].