

Powikłania leczenia przeciwkrzepliwego

Complications of anticoagulant therapy

Jerzy Windyga

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Leczenie przeciwkrzepliwe należy do najczęściej wykorzystywanych form farmakoterapii we współczesnej medycynie. Stanowi ono między innymi podstawę profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Najważniejszymi przedstawicielami leków przeciwkrzepliwych są heparyny (niefrakcjonowana i drobnocząsteczkowe) oraz pochodne dihydroksykumaryny (antagoniści witaminy K). Do nowych leków przeciwkrzepliwych zalicza się działające wybiórczo — pośrednie, czyli zależne od antytrombiny (fondaparynuks), i bezpośrednie, czyli niezależne od antytrombiny (rywaroksaban), inhibitory czynnika krzepnięcia Xa oraz wybiórczy bezpośredni inhibitor trombiny (dabigatran). Obok wielu zalet antykoagulanty mają także wady. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zasad postępowania w przypadku wystąpienia powikłań leczenia przeciwkrzepliwego.

Słowa kluczowe: heparyna, doustne antykoagulanty, pentasacharydy, inhibitory Xa, inhibitory trombiny, krwawienie, HITT, martwica skóry

Hematologia 2010; 1: 142–150

Abstract

Nowadays, anticoagulant therapy is one of the most common form of medical intervention. Among others, it is the mainstay of prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. The most important representatives of anticoagulants are heparins (unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin) and coumarin derivatives (vitamin K antagonists). Newer anticoagulants are represented by selective — indirect or antithrombin-dependent (fondaparinux) and direct or antithrombin-independent (rivaroxaban) — inhibitors of clotting factor Xa, and selective direct thrombin inhibitors (dabigatran). Besides numerous advantages anticoagulants have also drawbacks. The aim of this paper is to discuss the principles of management of anticoagulant-associated complications.

Key words: heparin, oral anticoagulants, pentasaccharides, Xa-inhibitors, thrombin inhibitors, bleeding, HITT, skin necrosis

Hematologia 2010; 1: 142–150

Wprowadzenie

Najważniejszą rolę w profilaktyce i leczeniu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) odgrywają leki przeciwkrzepliwe. Osłabiają one proces krzepnięcia krwi poprzez blokowanie aktywności czynników krzepnięcia krwi w krwiobiegu (heparyny, fondaparynuks) lub poprzez zmniejszenie ich syntezy w wątrobie (antagoniści witaminy K [VKA, *vitamin K antagonists*]). Leki przeciw płytkowe — tak ważne w terapii zakrzepicy tętniczej — są nieskuteczne w prewencji i leczeniu zakrzepów żylnych. W terapii zakrzepicy żył głębokich (DVT, *deep vein thrombosis*) i zatoru tętnicy płucnej (PE, *pulmonary embolism*) wykorzystuje się także trombolityki. Jednak, ze względu na bardzo duże ryzyko powikłań krwotocznych, wskazania do stosowania leków trombolitycznych u pacjentów z VTE są bardzo ograniczone.

Leczenie przeciwkrzepliwe należy do najczęściej wykorzystywanych form farmakoterapii we współczesnej medycynie. Ze stosowaniem antykoagulantów wiążą się jednak różne działania niepożądane. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie zasad postępowania w przypadku wystąpienia powikłań leczenia heparyną niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*), heparynami drobnocząteczkowymi (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), VKA i nowymi lekami przeciwkrzepliwymi, czyli fondaparynuksiem oraz bezpośrednimi, doustnymi inhibitorami aktywnych czynników krzepnięcia X (czynnik Xa) i II (czynnik IIa).

Powikłania stosowania heparyn

Najważniejszym powikłaniem stosowania heparyn, podobnie jak innych leków przeciwkrzepliwych, są krwawienia. Często obserwowana w trakcie podawania heparyn skłonność do siniaczenia i podbiegnięć krwawych w miejscach podskórnych wstrzyknięć leku zwykle nie ma większego znaczenia i nie wymaga żadnej interwencji. Jednak u 2–3% pacjentów otrzymujących lecznicze dawki heparyn występują groźne krwawienia wewnętrzne, takie jak krwotok z przewodu pokarmowego, krwiak zatrzewnowy czy krwawienie śródczaszkowe, które wymagają natychmiastowego wdrożenia odpowiedniego postępowania przeciwkrwotocznego w warunkach szpitalnych [1]. Częstość krwawień jest największa u osób w podeszłym wieku, obciążonych wieloma chorobami współistniejącymi (np. nowotworem złośliwym, niewydolnością nerek, chorobą wrzodową), przyjmujących leki upośledzające hemostazę (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne

blokujące funkcję płytek krwi), u których zastosowano duże dawki heparyny bez zagwarantowania odpowiedniego monitorowania laboratoryjnego. To ostatnie polega na oznaczaniu czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) w przypadku stosowania UFH i ocenie aktywności anty-Xa w przypadku podawania LMWH. Przy podawaniu leczniczych dawek UFH APTT nie powinien być przedłużony więcej niż 2,5-krotnie w stosunku do APTT kontrolnego (prawidłowego). Natomiast, aby uniknąć krwawień w trakcie stosowania leczniczych dawek LMWH, aktywność anty-Xa — oznaczona 4 godziny od ostatniej iniekcji LMWH (podawanej co 12 h) — nie powinna być większa niż 1,0 j./ml [2]. Monitorowanie laboratoryjne nie jest wymagane w przypadku stosowania heparyn w dawkach profilaktycznych. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że częstość powikłań krwotocznych u pacjentów otrzymujących UFH w ciągłym wlewie dożylnym i u chorych, którym wstrzykuje się podskórnie LMWH, nie różni się istotnie statystycznie.

W tabeli 1 przedstawiono praktyczne rady dotyczące postępowania z pacjentem, u którego doszło do krwawienia w trakcie stosowania heparyny. Należy podkreślić, że podawanie świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) w celu zahamowania krwawienia nie ma żadnego uzasadnienia, ponieważ heparyna szybko hamuje aktywność uzupełnianych czynników krzepnięcia. Zatrzymanie dożylnego wlewu UFH prowadzi do eliminacji leku z krwiobiegu już w ciągu kilkudziesięciu minut, najpóźniej w czasie 2–3 godzin. Jeśli wymagane jest natychmiastowe odwrócenie przeciwkrzepliwego wpływu UFH, podaje się dożylnie środek zobojętniający heparynę — siarczan protaminy [3]. Podstawą dawkowania siarczanu protaminy jest ilość UFH podana w ciągu ostatnich 2 godzin (tab. 2). Maksymalna dawka protaminy nie może przekroczyć 50 mg, a tempo iniekcji nie powinno być szybsze niż 5 mg/min. Szybkie podanie siarczanu protaminy może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego i zwolnienie czynności serca. Protamina może stymulować wytwarzanie przeciwciał, dlatego należy zachować szczególną ostrożność przy jej stosowaniu w przypadkach wcześniejszej neutralizacji heparyny oraz u chorych leczonych preparatami insuliny zawierającej protaminę. Czas eliminacji LMWH z organizmu po jej podskórnym wstrzyknięciu jest znacznie dłuższy niż czas eliminacji UFH podanej dożylnie. Co więcej, siarczan protaminy słabiej neutralizuje LMWH niż UFH. Dlatego pacjentom wymagającym zastosowania heparyny, a jednocześnie obciążonym istotnym ry-

Tabela 1. Postępowanie z pacjentem, u którego stosowanie heparyny jest powikłane krwawieniem**Table 1.** Management of patient with heparin-associated bleeding complications

Pytania	Do rozważenia	Sposób działania
Czy krwawienie na pewno spowodowała heparyna?	Wrzód, nowotwór, uraz i in.	Środki działające miejscowo, np.: ucisk, zimny okład, podwiązanie naczyń itd.
Czy występują czynniki sprzyjające krwawieniu?	Małopłytkowość, leki przeciwplatekcyjne, niedobór witaminy K i in.	KKP, DDAVP, witamina K
Czy dawka heparyny nie jest zbyt duża?	Sprawdzenie ostatniej dawki i godziny jej podania, ewentualnie oznaczenie APTT/anty-Xa	Ewentualne przerwanie stosowania heparyny; podanie siarczanu protaminy. Nie podawać FFP
Czy wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego są silniejsze niż przeciwwskazania?	Zazwyczaj proces zakrzepowo-zatorowy stanowi większe zagrożenie dla chorego niż powikłania krwotoczne	Zmniejszenie dawki heparyny; należy rozważyć założenie filtra do VCI

APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; KKP — koncentrat krwinek płytkowych; DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, desmopressin) — desmopresyna; FFP (fresh frozen plasma) — świeżo mrożone osocze; VCI (vena cava inferior) — żyła główna dolna

Tabela 2. Dawkowanie siarczanu protaminy w celu neutralizacji heparyny niefrakcjonowanej (UFH) i drobnocząsteczkowej (LMWH)**Table 2.** Protamine sulphate doses in neutralizing unfractionated (UFH) and low-molecular-weight (LMWH) heparin

Czas od zakończenia dożylnego wlewu lub wstrzyknięcia ostatniej dawki UFH [min]	Dawka siarczanu protaminy przypadająca na każde 100 j.m. UFH otrzymanej przez pacjenta w ciągu ostatnich 2 h jej stosowania [mg] Maksymalna dawka siarczanu protaminy wynosi 50 mg
< 30	1
30–60	0,5–0,75
61–120	0,375–0,5
> 120	0,25–0,375

Jeżeli od ostatniej podskórnej iniekcji LMWH upłynęło < 3–4 h i zachodzi konieczność odwrócenia jej działania, to do zubożenia każdego 100 j. (= 1 mg) LMWH wstrzykniętych podczas tej iniekcji potrzeba 1 mg siarczanu protaminy

zykiem wystąpienia krwawień, bezpieczniej będzie podać UFH w ciągłym wlewie dożylnym niż LMWH we wstrzyknięciach podskórnych. Ponieważ LMWH są eliminowane z ustroju przez nerki, u pacjentów z niewydolnością nerek preferuje się UFH [4].

Drugim istotnym powikłaniem związanym ze stosowaniem heparyn, zarówno UFH, jak i LMWH, jest immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (HITT, *heparin induced thrombocytopenia thrombosis*) [5]. U części pacjentów ekspozycja na heparynę stymuluje wytwarzanie patologicznych przeciwciał klasy IgG. Przeciwciała te aktywują płytki krwi poprzez oddziaływanie z kompleksami utworzonymi przez heparynę i czynnik płytkowy 4, które osadzają się na powierzchni płytek. Zaktywowane płytki wiążą się między sobą oraz ze śródbłonkiem naczyń. Wynikiem jest małopłytkowość i zwiększenie ryzyka rozszerzenia już obecnej zakrzepicy lub wystąpienia nowego epizodu zakrzepowo-zatorowego (tab. 3).

Rozpoznanie HITT jest równoznaczne z koniecznością odstawienia heparyny [6]. W ostrej fazie HITT nie należy zastępować heparyny VKA, które mogą nasilić zakrzepicę. Acenokumarol lub warfaryna — najważniejsi przedstawiciele VKA, stanowiący podstawę wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w różnych stanach klinicznych — można zastosować dopiero po znormalizowaniu liczby płytek krwi ($> 100 \times 10^9/l$). Przez co najmniej 5 dni, zanim zostanie osiągnięty i utrzymany przez 48 godzin terapeutyczny zakres międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), równocześnie z VKA należy stosować alternatywny dla heparyny lek przeciwkrzepliwym (tab. 4). Wskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych w przebiegu HITT jest jedynie głęboka małopłytkowość z towarzyszącym krwawieniem zagrożającym życiu. U chorego z wywiadem HITT należy unikać ponownej ekspozycji na heparynę, bez względu na to, czy jest to UFH czy LMWH.

Tabela 3. Kliniczna charakterystyka immunologicznej małopłytkowości indukowanej przez heparynę (HITT)
Table 3. Clinical characteristics of antibody-mediated heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HITT)

Czas wystąpienia małopłytkowości
Zwyczajnie między 5. a 10. dniem od rozpoczęcia podawania heparyny
Rzadko w 1. dobie leczenia, jeśli heparynę stosowano w okresie ostatnich 100 dni
Pomiar liczby płytek
< $150 \times 10^9/l$ w 85% przypadków
< $20 \times 10^9/l$ w ok. 10% przypadków
Częstość
1–5% — operacje kardiochirurgiczne, ortopedyczne i naczyniowe z zastosowaniem UFH
< 0,1% — kobiety w ciąży i pacjenci z chorobami wewnętrznymi otrzymujący LMWH
0,1–1,0% — pozostałe przypadki
Kiedy HITT występuje częściej¹
<i>i.v.</i> > <i>s.c.</i>
Wołowa UFH > wieprzowa UFH > LMWH
Zabieg chirurgiczny > pacjent leczony zachowawczo > kobieta w ciąży
Rodzaj powikłań zakrzepowych
Nowa zakrzepica u > 50% pacjentów
Zakrzepica żylna ¹ : DVT > PE > martwica skóry > martwica krwotoczna nadnerczy > zakrzepica zatok żylnych mózgu
Zakrzepica tętnicza ¹ : kończyn > udar niedokrwienny mózgu > zawał serca > tętnica kręzkowa
Powikłania krwotoczne
Praktycznie nieobecne, nawet przy liczbie płytek < $20 \times 10^9/l$
Rokowanie
Zgony — 15–25% przypadków
Amputacja kończyn — 10% przypadków
Testy laboratoryjne wykrywające przeciwciała
Charakteryzują się dużą czułością, ale małą swoistością; wynik testu nie ma decydującego znaczenia i powinien być interpretowany w odniesieniu do sytuacji klinicznej

¹Częściej > rzadziej; UFH (*unfractionated heparin*) — heparyna niefrakcjonowana; LMWH (*low-molecular-weight heparin*) — heparyna drobnocząsteczkowa; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie; DVT (*deep vein thrombosis*) — zakrzepica żył głębokich; PE (*pulmonary embolism*) — zator tętnicy płucnej

Inne działania niepożądane heparyn, takie jak: łagodny hipoadosteronizm, przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (asparaginianowej [AspAT, *aspartate aminotransferase*] i alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*]) w surowicy, odczyny alergiczne i przejściowe łysienie, nie stanowią wskazania do odstawienia heparyny lub wdrożenia dodatkowego leczenia [4]. W przypadku stosowania UFH lub LMWH w dawce dobowej, odpowiednio 20 000 j.m. lub 20 000 j. anty-Xa, przez czas dłuższy niż 3 miesiące pojawia się ryzyko wystąpienia osteoporozy. Dlatego u osób długotrwale leczonych dużymi dawkami heparyn niektórzy zalecają rutynowe podawanie preparatów wapnia i witaminy D. Jeśli dawki heparyn są mniejsze, ale czas terapii przekracza rok, wskazane jest przeprowadzanie badań gęstości kośćca co 12 miesięcy. W przypadku stwierdzenia zmniejszenia masy kostnej u osoby wymagającej kontynuacji stosowania hepa-

ryny, należy rozważyć włączenie alendronianu [7]. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań wskazują, że ryzyko osteoporozy jest mniejsze w przypadku stosowania LMWH niż gdy podaje się UFH [8].

Powikłania stosowania antagonistów witaminy K

Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystuje się VKA będące pochodnymi dihydroksykumaryny. W Polsce najczęściej stosuje się acenokumarol, natomiast w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej — warfarynę (od 2007 r. dostępną także w Polsce). Mechanizm działania VKA, które ze względu na drogę podawania nazywane są także „doustnymi antykoagulantami” (OA, *oral anticoagulants*), polega na zaburzeniu cyklu przemian witaminy K, wynikiem czego jest upośledzenie wątrobowej syn-

Tabela 4. Leki przeciwkrzepliwe stosowane w immunologicznej małopłytkowości indukowanej heparyną (HITT)**Table 4.** Anticoagulants for treating of antibody-mediated heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HITT)

Lek przeciwkrzepliwy	Dawki	Zakres terapeutyczny
Lecznicze		
Lepirudyna (Refludan, Hoechst)	Bez dawki nasycającej (bolusa) lub bolus 0,4 mg/kg mc. <i>i.v.</i> ; następnie 0,15 mg/kg mc./h <i>i.v.</i>	1,5–2,5-krotne przedłużenie APTT ¹
Danaparoid sodu (Orgaran, Organon)	Bolus 2250 j. <i>i.v.</i> ² , następnie <i>i.v.</i> : 400 j./h przez 4 h, 300 j./h przez kolejne 4 h, a następnie 150–200 j./h	Aktywność anty-Xa 0,5–0,8 j./ml
Argatroban (Novastan, Mitsubishi Pharma Corporation)	Bez bolusa; 2 µg/kg mc./min <i>i.v.</i>	1,5–3,0-krotne przedłużenie APTT ¹
Biwalirudyna (Angiomax, The Medicines Company)	Bez bolusa; 0,15–0,20 mg/kg mc./h <i>i.v.</i>	1,5–2,5-krotne przedłużenie APTT ¹
Fondaparynuks ³ (Arixtra, GlaxoSmithKline)	Bez bolusa; 7,5 mg s.c. co 24 h	Bez konieczności kontroli laboratoryjnej
Profilaktyczne		
Lepirudyna (Refludan, Hoechst)	Bez bolusa; 0,1 mg/kg mc./h <i>i.v.</i>	1,5–2,0-krotne przedłużenie APTT ¹
Danaparoid sodu (Orgaran, Organon)	750 j. s.c. co 8–12 h	Bez konieczności kontroli laboratoryjnej
Fondaparynuks ³ (Arixtra, GlaxoSmithKline)	2,5 mg s.c. co 24 h	Bez konieczności kontroli laboratoryjnej

¹W stosunku do APTT wyjściowego u pacjenta lub średniej wartości zakresu prawidłowego w danym laboratorium; ²przy masie ciała pacjenta < 60 kg — 1500 j., 75–90 kg — 3000 j., > 90 kg — 3750 j.; ³wskazanie pozarejestrowane (wstępne badania wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo fondaparynuksu w HITT), dawki ekstrapolowane z innych sytuacji klinicznych; *i.v.* (intravenous) — dożylnie; APTT (activated partial thromboplastin time) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; j. — jednostki; s.c. (subcutaneous) — podskórnie

tezy czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX i X) [9]. Zatem VKA — w przeciwieństwie do heparyny — nie wykazują bezpośredniego wpływu na krzepnięcie krwi i nie działają *in vitro*. Pełny efekt działania acenokumarolu uzyskuje się dopiero po 3–5 dniach leczenia. To właśnie z tego powodu OA nie są wykorzystywane do wstępnej terapii epizodów zakrzepowo-zatorowych, a jedynie do ich prewencji. Główna różnica między acenokumarolem a warfaryną tkwi w czasie biologicznego półtrwania ($T_{1/2}$), który wynosi 8–12 godzin dla acenokumarolu i około 40 godzin dla warfaryny, choć trzeba podkreślić dużą zmienność osobniczą w metabolizmie obu leków.

Głównym powikłaniem stosowania VKA są krwawienia. Wyniki kilku prospektywnych badań wskazują, że ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia u pacjentów otrzymujących długotrwale OA waha się od 0,1% do 6,5% rocznie, zaś ryzyko zgonu wywołanego krwawieniem wynosi w tej grupie pacjentów 0,1–1,0% rocznie [1]. 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. Warto zwrócić uwagę, że jest to pożądany przedział terapeutyczny w większości sytuacji klinicznych, w których istnieją wskazania do podawania VKA. Zatem można się pokusić o stwierdzenie, że najlepszą formą prewencji ciężkich krwawień w trakcie stosowania VKA jest właściwe monitorowanie leczenia, pozwalające przez jak najdłuższy czas utrzymać wartość INR w przedziale terapeutycznym.

W tabeli 5 przedstawiono zasady postępowania w przypadku przedawkowania VKA [10]. Podanie witaminy K prowadzi do przywrócenia wątrobowej syntezy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Mała dawka doustnej witaminy K powoduje korekcję INR w ciągu 24 godzin. Witamina K podana drogą dożylną może znormalizować INR już w ciągu 6–8 godzin. Dlatego w przypadku dużych krwawień witaminę K trzeba wstrzyknąć dożylnie. Jeszcze szybsze przywrócenie prawidłowego krzep-

Tabela 5. Postępowanie w przypadku przedawkowania antagonisty witaminy K i/lub wystąpienia powikłań krwotocznych**Table 5.** Management of over-anticoagulation and vitamin K antagonist-associated bleeding

Sytuacja kliniczna	Postępowanie
Bezobjawowe zwiększenie INR do wartości 4,5–10,0	Wstrzymać podawanie VKA Podać 1 mg witaminy K doustnie Wznović podawanie VKA następnego dnia, ale w mniejszej dawce Skontrolować INR w ciągu 72 h Wyjaśnić przyczynę zwiększenia wartości INR lub Wstrzymać podawanie VKA Skontrolować INR w ciągu 24–48 h
Bezobjawowe zwiększenie INR do wartości > 10	Wstrzymać podawanie VKA Podać 2,5–5,0 mg witaminy K doustnie Skontrolować INR w ciągu 24 h lub Wstrzymać podawanie VKA Podać 0,5–1,0 mg witaminy K dożylnie Skontrolować INR w ciągu 24 h
Krwawienie duże, ale niezagrażające życiu (bez względu na stopień zwiększenia wartości INR)	Odstawić VKA Podać dożylnie 1–10 mg witaminy K (tym większa dawka, im wyższa wartość INR) Rozważyć dożylne przetoczenie FFP w dawce 10–15 ml/kg mc. lub PCC w dawce 25–50 j. czynnika IX/kg mc. Zwalczać współistniejące przyczyny krwotoku Wyrównywanie niedokrwistości (przetoczenia KKCz); postępowanie ogólne
Krwawienie zagrażające życiu (bez względu na stopień zwiększenia wartości INR)	Odstawić VKA Uzupełnić czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K przetoczeniami PCC lub FFP (dawki jw.) Podać dożylnie 5–10 mg witaminy K Rozważyć podanie rVIIa Zwalczać współistniejące przyczyny krwotoku Wyrównywanie niedokrwistości (przetoczenia KKCz); postępowanie ogólne

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagonistę witaminy K; FFP (*fresh frozen plasma*) — świeżo mrożone osocze; PCC (*prothrombin complex concentrate*) — koncentrat czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (jego aktywność jest wyrażana w jednostkach zawartego w nim czynnika krzepnięcia IX); KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; rVIIa (*recombinant factor VIIa*) — rekombinowany aktywny czynnik VII

nięcia krwi u osoby przyjmującej OA jest możliwe poprzez dożylne przetoczenie FFP lub koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrates*). W krwawieniach zagrażających życiu, na przykład śródczaszkowych, kiedy liczy się każda minuta, korzystne może się okazać dożylne podanie rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa, *recombinant factor VIIa*) w dawce 10–40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc., powtarzanej w razie potrzeby co 2–4 godziny [11]. Koszty takiej terapii są jednak bardzo duże — 1 mg rVIIa kosztuje około 2500–3000 PLN.

Ze stosowaniem pochodnych dihydroksykumaryny wiążą się bardzo rzadko działania niepożądane, takie jak skórne reakcje uczuleniowe, nietolerancja zimna, priapizm, zwapnienie chrząstek tchawicy czy zespół purpurowych stóp [12]. To ostatnie

powikłanie opisywano u osób otrzymujących OA z powodu migotania przedsionków i niewydolności serca. Przyczyn niebieskawego przebarwienia stóp i bólów paluchów upatruje się w zatorach cholesterolowych, którym ma sprzyjać stosowanie VKA. Niektórzy uważają, że ten związek jest wątpliwy i nie stanowi bezwzględnego wskazania do odstawienia OA. Niegroźnym, ale nieco częściej spotykanym i trudnym do zaakceptowania przez pacjentów przyjmujących VKA powikłaniem jest nadmierne wypadanie włosów. Pochodne dihydroksykumaryny 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 [9].

Tabela 6. Zasady postępowania w martwicy skóry indukowanej antagonistami witaminy K**Table 6.** Management of vitamin K antagonist-induced skin necrosis

1. Natychmiastowe odstawienie VKA
2. Włączenie heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej w dawkach leczniczych
3. Jeśli współistnieje HITT, można zastosować lepirudynę, argatroban, danaparoid sodu (prawdopodobnie także fondaparynuks)
4. Rozważyć podanie witaminy K (np. 5 mg *i.v.*)¹
5. Rozważyć dożylną przetoczenie FFP lub koncentratu PC, lub koncentratu APC — zwłaszcza u osób z wrodzonym niedoborem PC i/lub PS^{1,2}
6. Ponowne zastosowanie VKA jest możliwe, ale pod warunkiem 10–14-dniowego równoczesnego stosowania heparyny (lub lepirudyny, lub argatrobanu, lub danaparoidu sodu, ewentualnie fondaparynuksu) w dawkach leczniczych i VKA w bardzo małych dawkach (np. warfaryny lub acenokumarolu 1–2 mg/d. przez pierwsze 3–4 dni, następnie minimalnie zwiększając dawkę, aż do osiągnięcia i utrzymania INR w przedziale terapeutycznym)

¹Zalecane przez niektórych autorów; ²koncentraty PC i APC są trudno dostępne, 100 ml FFP zawiera około 100 j. PC i PS; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagoniści witaminy K; HITT (*heparin induced thrombocytopenia thrombosis*) — immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną; FFP (*fresh frozen plasma*) — świeżo mrożone osocze; PC (*protein C*) — białko C; APC (*activated protein C*) — aktywne białko C; PS (*protein S*) — białko S; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Rzadkim, ale bardzo niebezpiecznym powikłaniem stosowania VKA jest martwica skóry [12]. Zazwyczaj dochodzi do niej w 3.–10. dobie podawania VKA. Martwica skóry to wynik tworzenia się zakrzepów w drobnych żyłach i kapilarach podskórnej tkanki tłuszczowej pośladków, ud, genitaliów, klatki piersiowej, twarzy i kończyn górnych. Dlaczego dochodzi do zakrzepicy w trakcie przyjmowania VKA? Oprócz czynników krzepnięcia II, VII, IX i X, także inne białka wymagają do swej syntezy witaminy K. Wśród tych białek są endogenne inhibitory krzepnięcia — białko C (PC, *protein C*) i białko S (PS, *protein S*). Czas biologicznego półtrwania PC jest zbliżony do czasu półtrwania czynnika VII (ok. 6 h), a więc jest znacznie krótszy niż $T_{1/2}$ pozostałych czynników zespołu protrombiny. Zatem w pierwszych dobach stosowania OA może dojść do paradoksalnego stanu nadkrzepliwości wynikającego z szybko postępującego zmniejszenia aktywności PC. Takie tłumaczenie zdaje się potwierdzać obserwacja, że najczęściej martwica skóry indukowana VKA rozwija się u osób z wrodzonym niedoborem PC lub PS. Około 50% pacjentów z martwicą skóry wymaga amputacji kończyny (z powodu jej zgorzeli) i/lub przeszczepienia skóry. Przestrzeganie dwóch, niżej wymienionych, zasad pozwala zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy skóry. Po pierwsze, należy unikać tak zwanych nasycających, czyli zwiększonych dawek VKA w pierwszych dniach jego stosowania (maksymalne początkowe dawki warfaryny i acenokumarolu to odpowiednio 5 mg i 4 mg). Po drugie, u pacjenta, u którego we wstępnym leczeniu zakrzepicy podawano heparynę, podawanie VKA należy rozpocząć (co najmniej) 3–5 dni przed odstawieniem heparyny. Heparynę

można odstawić, jeżeli wartość INR utrzymuje się w przedziale terapeutycznym przez 48 godzin. W tabeli 6 przedstawiono zasady postępowania w martwicy skóry indukowanej VKA.

Powikłania związane ze stosowaniem nowych leków przeciwkrzepliwych

Od wielu lat różne zespoły badaczy pracują nad nowymi grupami leków przeciwkrzepliwych, które — wykazując co najmniej taką samą skuteczność, jak heparyny i VKA — byłyby pozbawione ich głównych wad. Choć do tej pory nie udało się stworzyć idealnego leku przeciwkrzepliwego, to dzięki wysiłkom badaczy arsenał antykoagulantów, którym dysponuje współczesna medycyna, jest niemały. Nowe leki przeciwkrzepliwe można podzielić na selektywne, ale zależne od antytrombiny (pośrednie) inhibitory czynnika Xa (fondaparynuks i idraparynuks) oraz niezależne od antytrombiny, bezpośrednio doustne inhibitory trombiny (dabigatran) i bezpośrednio doustne inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban) [13]. W niniejszym numerze „Hematologii” prof. Tomkowski scharakteryzował dwa, niedawno zarejestrowane leki przeciwkrzepliwe — dabigatran i rywaroksaban [14]. Fondaparynuks został zarejestrowany do prewencji i leczenia VTE, a w praktyce klinicznej stosuje się go także u pacjentów z HITT — zwłaszcza w Polsce, gdzie inne, alternatywne dla heparyn, antykoagulanty są praktycznie niedostępne. Ponieważ fondaparynuks jest eliminowany z ustroju przez nerki, lek ten nie powinien być podawany pacjentom z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (niebezpieczeństwo kumulacji leku). Co prawda fon-

Tabela 7. Leki potencjalnie osłabiające działanie nowych antykoagulantów, stosowane u pacjentów, u których wystąpiło istotne krwawienie**Table 7.** Agents potentially reversing novel anticoagulants used to stop major bleeding

Nowe antykoagulanty	Leki osłabiające działanie nowych antykoagulantów	Sugerowane dawkowanie	Prawdopodobny czas osłabienia działania antykoagulantu
Inhibitory czynnika Xa	rVIIa ¹	90 µg/kg mc. ¹	Od podania przez 2–6 h
Inhibitory czynnika IIa (trombiny)	Desmopresyna ¹	0,3 µg/kg mc. ¹ w 50–100 ml 0,9% NaCl przez ≥ 30 min	Od podania przez 8–12 h
	Krioprecypitat ¹	≥ 10 j. ¹	?
	Kwas traneksamowy ¹	10 mg/kg mc. i.v. co 6–8 h ¹	?
	FFP ¹	Początkowa dawka 2 j. ¹	?

¹Zalecenia dotyczące stosowania tych leków, a także ich dawkowania są oparte na słabych dowodach naukowych pochodzących z badań obserwacyjnych obejmujących niewielkie liczbie grupy ochotników, opisów przypadków oraz eksperymentów *in vitro*; rVIIa (recombinant factor VIIa) — rekombinowany aktywny czynnik VII; i.v. (intravenous) — dożylnie; FFP (fresh frozen plasma) — świeżo mrożone osocze

daparynuksu nie zarejestrowano do stosowania u kobiet w ciąży, ale warto wspomnieć, że w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano jego toksycznego wpływu na płód, a z kolei wyniki testów *in vitro* sugerują, że fondaparynuks nie przechodzi przez łożysko. Duże nadzieje wiąże się także z analogiem fondaparynuksu — idraparynuksiem, którego czas biologicznego półtrwania wynosi około 80 godzin, dzięki czemu we wtórnej profilaktyce epizodów zakrzepowo-zatorowych mógłby być wstrzykiwany (podskórnie) w odstępach 7-dniowych [15]. Jednak lek ten nie doczekał się jeszcze rejestracji.

Największe zalety nowych leków przeciwkrzepliwych to duża skuteczność w prewencji i leczeniu epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz brak konieczności laboratoryjnej kontroli ich stosowania, co wynika z dobrej dostępności biologicznej i przewidywalnej farmakokinetyki omawianych leków. Niestety, wszystkie są obarczone istotną wadą — w przypadku wystąpienia krwawienia nie ma antidotum, które w kontrolowany sposób odwróciłoby ich działanie przeciwkrzepliwie. Co więcej, nie jest dostępny test laboratoryjny, którego wynik pozwoliłby oszacować, w jakim stopniu nowy antykoagulant upośledza proces krzepnięcia krwi. Z oczywistych względów najbardziej niebezpieczne są krwawienia wywołane przez nowe antykoagulanty o długim czasie biologicznego półtrwania. Jeśli krwawienie jest nasilone, oprócz odstawienia leku przeciwkrzepliwego należy przeprowadzić transfuzję koncentratu krwinek czerwonych w celu wyrównywania niedokrwistości pokrwotocznej. W tabeli 7 przedstawiono leki, które nie zasługują na miano antidotum, ale których zastosowanie może do pewnego stopnia osłabić działanie przeciwkrzepliwie nowych antykoagulantów i zatrzymać krwawienie [16].

Piśmiennictwo

- Levine M.N., Raskob G., Beyth R.J., Kearon C., Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2004; 126 (supl. 3): 287S–310S.
- Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 19–34.
- Łopaciuk S. Leki hamujące krzepnięcie krwi. W: Zakrzepy i zatory. PZWL, Warszawa 2002: 125–157.
- Hirsh J., Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004; 126 (supl. 3): 188S–203S.
- Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A., Linkoff A.F. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 340–380.
- Keeling D., Davidson S., Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 259–269.
- Bick R.L., Frenkel E.P., Walenga J., Fareed J., Hoppensteadt D.A. Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology and clinical use. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2005; 19: 1–51.
- Pettilä V., Leinonen P., Markkola A., Hiilesmaa V., Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb. Haemost.* 2002; 87: 182–186.
- Ansell J., Hirsh J., Polder L., Bussey H., Jacobson A., Halek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2004; 126 (supl. 3): 204S–233S.
- Dentali F., Ageno W., Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1853–1863.
- Sorensen B., Johansen P., Nielsen G.L., Sorensen J.C., Ingerslev J. Reversal of the international normalized ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul. Fibrinol.* 2003; 14: 469–472.
- Warkentin T.E. Coumarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene. W: Colman R.W. i wsp. (red.). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2006: 1663–1671.

13. Weitz J.I., Hirsh J., Samama M.M. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 234–256.
14. Tomkowski W. Nowo zarejestrowane leki przeciwzakrzepowe — rywaroksaban i dabigatran. *Hematologia* 2010; 1: 151–156.
15. Bijsterveld N.R., Vink R., van Aken B.E. i wsp. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 653–658.
16. Crowther M.A., Warkentin T.E. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 111: 4871–4879.