

KRVÁČIVÉ KOMPLIKACE U NEMOCNÝCH LÉČENÝCH WARFARINEM

MUDr. Jiří Moláček¹, prof. MUDr. Vladislav Třeška¹, DrSc., MUDr. František Šlauf²,
MUDr. Bohuslav Čertík, Ph.D.¹

¹Chirurgická klinika FN Plzeň Lochotín

²Radiodiagnostická klinika FN Plzeň Lochotín

Jednou z nejzávažnějších komplikací při léčbě warfarinem je krvácení, které je nejčastěji do gastrointestinálního traktu (GIT), může se však objevit i v jiných oblastech, jako je retroperitoneum, stěna břišní, svaly atd. V moderní medicíně řeší krvácení do GIT nejčastěji nechirurgická pracoviště, pouze malé procento případů je nutno řešit chirurgicky. Základem terapie je vždy korekce hemokoagulačních parametrů, která je často plně dostačující k vyřešení krvácivé komplikace. Prevencí těchto příhod je pečlivá monitorace hemokoagulačních parametrů během léčby warfarinem.

Klíčová slova: warfarin, krvácivé komplikace, hemokoagulační parametry.

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS OF WARFARIN THERAPY

The most common and serious complication of Warfarin therapy is bleeding, which largely occurs in gastrointestinal tract (GIT). However it may also occur in other regions such as retroperitoneum, abdominal wall, muscles, etc. Modern Medicine deals with bleeding in GIT mostly at non-surgery units, only low percentage of occurrences have to undergo surgery. The goal of the therapy is to administer the correction of hemocoagulation factors, which is very often fully sufficient to avoid hemorrhagic complications. A recommendation for the reversal of bleeding is the thorough monitoring of hemocoagulation factors during the Warfarin therapy performed most often by the physician.

Key words: warfarin, bleeding complication, hemocoagulation factors.

Úvod

Warfarin je lék, bez kterého si dnes jen velmi obtížně dovedeme představit terapii a prevenci řady stavů, které vyžadují ovlivnění krevní srážlivosti, a to samozřejmě ve smyslu jejího potlačení. Jedná se nejčastěji o terapii ambulantní, za hospitalizace dnes užíváme častěji nízkomolekulární hepariny.

Díky warfarinu výrazně snižujeme u nemocných riziko recidivujících flebotrombóz, embolií, infarktů myokardu atd. Principem účinku tohoto kumarinového derivátu je antagonizace jaterní syntézy koagulačních faktorů závislých na vitamínu K (protrombin, faktory VII, IX, X). Již vytvořené faktory nejsou warfarinem ovlivněny, proto nástup účinku má určitou latenci.

Léčba musí být kontrolována monitorováním koagulačních parametrů pomocí protrombinového testu, nejčastěji přepočítávaného na INR (International Normalized Ratio). Obecně doporučené rozmezí INR je 2,0–3,0 (např. při indikaci dlouhodobé prevence recidivy flebotrombózy po trombotické příhodě).

Nevýhodou warfarinu je nezanedbatelný počet vedlejších krvácivých účinků zejména tam, kde nebyla správně řízena antikoagulační léčba. Ke krvácení dochází nejčastěji při předávkování, eventuálně při interferenci s jinými léky. Warfarin potencují v jeho účinku salicyláty, nesteroidní antiflogistika, perorální antidiabetika, allopurinol, amiodaron, cimetidin, ranitidin, methylidopa, metronidazol, inhibitory monoaminooxidázy, phenytoin a co-trimoxazol.

Krvácení je nejčastěji do gastrointestinálního traktu, může však nastat do jakékoliv jiné tkáně, včetně např. mozku, kde je tato komplikace léčby warfarinem fatální. Nezřídka se jedná o krvácení do svalů, do retroperitonea atd.

K předávkování může dojít v zásadě několika způsoby:

- 1) chybou nemocného, který užije větší dávku než doporučenou lékařem či nedochází na doporučenou monitoraci léčby
- 2) chybou lékaře, který buďto nedostatečně kontroluje koagulační parametry (INR), resp. indikuje příliš velkou dávku
- 3) interferencí s jinými léky, event. potravinami.

Cílem této práce je poukázat na poměrně vysoký počet nemocných, léčených na naší klinice s diagnózou krvácení po léčbě warfarinem. Rovněž chceme prezentovat některé méně časté lokalizace, kde došlo u nemocných při antikoagulační léčbě ke krvácení.

Materiál a metoda

V období 1. 1. 2000 až 1. 5. 2004 bylo na Chirurgické klinice FN Lochotín v Plzni hospitalizováno 45 nemocných, u kterých byla stanovena diagnóza krvácení při léčbě warfarinem. Všichni nemocní měli v době příjmu na kliniku vysoké hladiny INR.

Nejčastěji se jednalo o krvácení do gastrointestinálního traktu, které se projevilo hematemézou, melénou nebo enterorragií, případně kombinací těchto projevů.

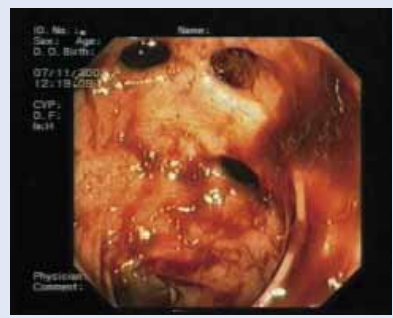
Zaznamenali jsme však i krvácení do závesu střeva (mezenteria), dále rozvoj výrazného pouřazového hematomu v oblasti mons pubis po minimálním úrazu, krvácení do stěny břišní, do retroperitonea. U ruptury aneuryzmatu arteria epigastrica inferior a u aortoduodenální píštěle můžeme těžko vyloučit, že by k těmto příhodám nedošlo bez warfarinizace, nicméně v době jejich diagnózy byli nemocní významně předávkováni warfarinem a proto je zařazujeme do našeho souboru.

Tabulka 1. Charakteristika souboru

počet nemocných	N = 45
průměrný věk	75,7 let (rozmezí 91–52)
muži	N=24
ženy	N=21
průměrná hodnota INR	4,45 (rozmezí 2,9–7)

Tabulka 2.

Symptomy nemocných	Počet nemocných
meléna	13
enterorragie	12
hematemeza	10
bolesti břicha	5
hematom stěny břišní	4
pouřazový hematom v oblasti mons pubis	1

Obrázek 1. Kolonoskopický obraz krvácení z divertiklu při terapii warfarinem**Obrázek 2. CT obraz hematomu v retroperitoneu jako komplikace terapie warfarinem**

Symptomatologie při příjmu nemocných na kliniku

Diagnostický postup závisí na symptomech, při krvácení do GIT jsou na prvním místě endoskopické metody, u melény gastroscopie, u enterorhagie kolonoskopie (obrázek 1). Při těchto vyšetřeních často zároveň i terapeuticky zasahujeme (viz. níže). Při jiných symptomech jako jsou bolesti břicha či hematomy v různých lokalitách přichází na řadu sonografie (USG) event. počítačová tomografie (CT) (obrázek 2). Méně často používáme digitální subtrakční angiografii (DSA), která však k průkazu místa krvácení vyžaduje poměrně masivní krevní ztrátu s vysokým průtokem krve postiženou tepnou a proto ve většině případů není DSA výtěžnou metodou. Při event. průkazu krvácení pomocí DSA se pak v jedné době můžeme pokusit o embolizaci krvácející tepénky tkáňovým lepidlem, fibrinovou pěnou, event. kovovými spirálkami. Scintigrafie značenými erytrocyty se používá skutečně jen velmi vzácně, v případech, kdy jinými metodami nejsme schopni lokalizovat zdroj krvácení.

Při terapii je na prvním místě korekce hemokoagulačních parametrů. K tomu můžeme použít intramuskulárně aplikovaný vitamin K jako antidotum warfarinu. Při život ohrožujících krváceních aplikujeme čerstvě mraženou plazmu, eventuálně koncentrát faktorů II, VII, IX, X. Velké procento krvácení při vysokém INR se daří zvládnout pouze tímto konzervativním postupem. Stále ne příliš rozšířené (z důvodů ceny preparátu) je pou-

žívání Somatostatinu, který snižuje prokrvení ve splanchnické oblasti. Máme však i další konzervativní metody, kterými můžeme terapeuticky zasáhnout, nejčastěji se jedná o endoskopické intervence, jako je opích krvácejícího vředu, resp. jeho zaklípování, sklerotizace jícnového varixu, ošetření krvácejícího polypu tračniku atd. Mezi základní terapii u krvácení z jícnových varixů patří i prosté použití dvojbalonkové sondy. Až při selhání všech těchto možností přichází na řadu terapie chirurgická.

V našem souboru nemocných jsme postupovali v 38 případech (84,4%) konzervativně, pouze v 7 případech (15,6%) jsme byli nuceni zvolit chirurgický postup (graf 1). Při konzervativním postupu jsme využili všech výše uvedených možností, hradili jsme volum v krevním oběhu, aplikovali jsme vitamin K, mraženou plazmu i koncentrát koagulačních faktorů (Prothromplex total TIM 4– firma Baxter AG). Řadu krvácení do GIT jsme stavěli pomocí endoskopických technik (opích krvácející cévy, aplikace klipů, tkáňových lepidel atd.).

Jednotlivé chirurgické výkony jsou shrnuty v tabulce 5.

Ze souboru 45 nemocných jsme byli ve 43 případech (95,6%) úspěšní v terapii krvácivé komplikace, 2 nemocní exitovali (4,4%). Příčina úmrtí byla v jednom případě okluze mezenterické tepny při velkém hematomu v mezenteriu s následnou ireverzibilní ischemií tenkých kliček, ve druhém případě se jednalo o neřešitelný hemoragický šok při povšechné hemoragické diatéze.

Tabulka 3. Lokalizace krvácení v GIT v našem souboru

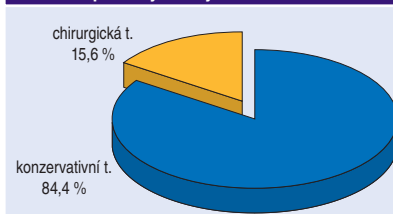
Zdroj krvácení	Počet nemocných
vředová choroba GD	5
erozivní gastritis	8
tumor GIT	3
divertikly tračniku	4
hemoragická diatéza tračniku	2
perforovaný vřed žaludku	1
nezjištěno	12

Tabulka 4. Lokalizace krvácení mimo GIT

Zdroj krvácení	Počet nemocných
hematom v mezenteriu tenkých kliček	4
hematom stěny břišní	4
aorto-duodenální píštěl (patří i do gastrointestinálního traktu-GIT)	1
rup. aneuryzmatu a. epigastrická inf.	1

Diskuze

Z výše uvedených údajů vyplývá, že počet nemocných s krvácivými komplikacemi po léčbě warfarinem není zanedbatelný. Příčiny můžeme hledat jak u samotného nemocného, který nedodržuje stanovený léčebný režim, tak bohužel i u lékaře, který nesprávně vede antikoagulační léčbu. V řadě případů je pak warfarin používán v profylaxi nebo v léčbě neadekvátně dlouho a zvyšuje se tak riziko krvácení. Doporučované účinné rozmezí INR při terapii a následné profylaxi flebotrombózy je mezi 2,0–3,0. Bohužel o délce antikoagulační léčby nepanuje dosud shoda a tato otázka je předmětem řady probíhajících studií. Nicméně obecně považujeme léčbu a následnou profy-

Graf 1. Způsoby léčby**Tabulka 5. Chirurgické výkony**

Operační výkon	Počet nemocných
operační revize a evakuace hematomu břišní stěny	1
operační řešení ruptury aneuryzmatu a. epigastrica inf.	1
resekce břišní aorty a její náhrada protézou při aortoduodenální píštěli	1
evakuace hematomu z mezenteria	3
sutura perforovaného vředu žaludku	1

laxi warfarinem po dobu 6 měsíců po proběhlé hluboké žilní trombóze či plicní embolii za dostačující. Jakékoliv neindikované prodlužování podávání antikoagulačních významnou měrou zvyšuje nebezpečí krvácivých příhod. Vždy je však nutno pečlivě monitorovat hemokoagulační parametry. To je nejčastěji úkolem praktického lékaře, eventuálně internisty.

U nemocných, kteří přicházejí na chirurgickou ambulanci s krvácivými projevy, je třeba vždy pomýšlet na důsledky antikoagulační léčby, včasná diagnóza urychluje nástup terapie, ať již konzervativní, nebo chirurgické. Diagnostický postup závisí na projevech krvácení. Velmi důležité jsou endoskopické metody (esofagogastroduodenoskopie, kolonoskopie), které jsou u krvácení do GIT na prvním místě, dále USG a CT. Řidčeji se používají DSA a izotopová scintigrafie značenými erytrocyty. Tyto dvě metody přicházejí na řadu ve chví-

li, kdy výše uvedené metody nelokalizovaly krvácení. Při konzervativní léčbě používáme obecně platné postupy pro léčbu jakéhokoli krvácení, tj. volumoterapie náhradními roztoky, stabilizace cirkulačních parametrů, eventuelní náhrada krevními deriváty. Po lokalizaci zdroje krvácení se rozhodujeme pro využití endoskopických nebo chirurgických technik k ošetření krvácející léze.

Nejčastějším zdrojem krvácení v oblasti GIT je žaludek, kde můžeme nalézt nevýraznou erozivní gastritidu, vředovou lézi i krvácející tumor. Dalším velmi častým zdrojem krvácení v horní části GIT jsou jícnové varixy, které vždy ohrožují nemocného těžko stavitelným masivním krvácením.

V aborální části GIT mohou krváčet divertikly tračníku, sliznice tračníku postižená hemoragickou kolitidou či prostě hemoroidální uzly. Někdy není přesné místo a zdroj krvácení diagnostikován vzhledem k promptnímu terapeutickému efektu korekce koagulačních parametrů.

Krvácení do GIT je dnes z velké většiny v péči nechirurgických pracovišť, kde zpravidla při plné konzervativní léčbě, tedy náhradě volumu, lokalizaci místa krvácení, místní hemostázy a zejména korekci hemokoagulačních parametrů dochází k úpravě stavu. V některých případech, zejména u tepenného krvácení v oblasti např. vředové choroby

gastroduodenální, je nutné při pokračujícím krvácení endoskopicky nezvladatelném volit chirurgickou léčbu.

Krvácení v jiných lokalizacích než je GIT řeší téměř vždy chirurg. Speciální případy jako je krvácení do kloubů pak ortoped, resp. krvácení do centrální nervové soustavy neurochirurg.

I v našem souboru jsme museli ve více než 15% volit chirurgický postup, tedy v případech, kde primární konzervativní léčba selhala nebo byla nedostatečná pro zástavu krvácení.

Cílem této práce bylo především poukázat na velký počet krvácivých, mnohdy velmi závažných, komplikací u nemocných léčených

warfarinem. Na základě našeho vlastního pozorování a ve shodě se zahraničními autory zdůrazňujeme nutnost pečlivého zvážení indikace warfarinizace a následných pravidelných kontrol hemokoagulačních parametrů lékařem, který indikoval antikoagulační léčbu. Jestliže dojde ke krvácivým komplikacím, pak je třeba u nemocných pomýšlet na možnou příčinu v antikoagulační léčbě, stav správně a rychle diagnostikovat a zahájit adekvátní léčbu.

Literatura

1. Karetová D, Staněk F. Angiologie pro praxi, Maxdorf, Praha 2001.
2. Phillips WS, Smith J, Greaves M, et al. An Evaluation and Improvement Program for Inpatient Anticoagulant Control (1997).
3. Shetty HGM, Backhouse G. Effective reversal of warfarin – induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb. and Haemostasis* 67 (1) (1992).
4. Třeška V. a kol. Propedeutika vybraných klinických oborů, Grada Publishing 2003; (267).
5. Harvey RL, Lovell LL, Belanger N, Roth EJ. The effectiveness of anticoagulant and antiplatelet agents in preventing venous thromboembolism during stroke rehabilitation: A historical cohort study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85: 1070–1075.
6. Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi Med. J.* 2004; 25: 848–851.
7. Hylek EM. Complication of oral anticoagulant therapy: bleeding and nonbleeding rates and risk factors, *Semin. Vasc. Med.*, 2003; 3: 271–278.
8. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding Complication to long term oral anticoagulant therapy, *J. Thromb. Thrombolysis*, 1994; 1: 17–25.
9. Brigden ML. When bleeding complicates oral anticoagulant therapy. How to anticipate, investigate and treat. *Postgrad. Med.* 1995; 98: 153–154, 159–162.