

prehod na NMH, ki pa v opisanem primeru za bolnico ni bil sprejemljiv.

5 LITERATURA

1. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26(2): 171–182.
2. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation* 2004; 110(24 Suppl 1): IV4–12.
3. Klausner W, Dütsch M. Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty. *Musculoskelet Surg* 2013; 97(3): 189–197.
4. Mavri A, Štalc M, Vene N et al. Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo, 2012.
5. Tran H, Joseph J, Young J, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J* 2014; 44(6): 525–536.
6. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e278S–325S.
7. Venous thromboembolism, Reducing the risk. NICE Clinical Guideline 92. 2010.
8. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Eliquis. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Dostop: 15-07-2015.
9. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Pradaxa. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Dostop: 14-07-2015.
10. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Xarelto. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Dostop: 14-07-2015.
11. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A et al. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost* 2012; 108(1): 183–190.
12. Eriksson BI, Rosenthaler N, Friedman RJ et al. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Res* 2012; 130(2): 147–151.

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z ZASTRUPITVIJO Z VARFARINOM

Vid Leban, dr. med., Mojca Škafar, dr. med., doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

miran.brvar@kclj.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Varfarin je sintezni kumarinski antikoagulant, ki ga v medicini pogosto uporabljamo pri preprečevanju in zdravljenju globoke venske tromboze, pljučne embolije, preprečevanju miokardnega infarkta in trombemboličnih zapletov po miokardnem infarktu ter pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, boleznijo srčnih zaklopk ali umetnimi srčnimi zaklopkami (1, 2). Kot antagonist vitamina K se vpleta v aktivacijo nekaterih faktorjev koagulacije. Varfarin ima ozek terapevtski indeks, zato je zdravljenje z njim zahtevno, potrebne so redne kontrole testov hemostaze in prilagajanje odmerka (2, 3). Posledično so primeri prekomernega antikoagulacijskega učinka pogosti, predvsem zaradi spremembe odmerka (v sicer terapevtskem območju) in interakcij z drugimi zdravili, a pretežno pri bolnikih, ki varfarin jemljejo redno (2, 4, 5). Akutna predoziranja varfarina se pojavljajo relativno redko (5–12) in so v veliki večini posledica zaužitja v samomorilne namene (2). Predstavljamo klinični primer bolnika, ki je v samomorilne namene zaužil velik odmerka varfarina.

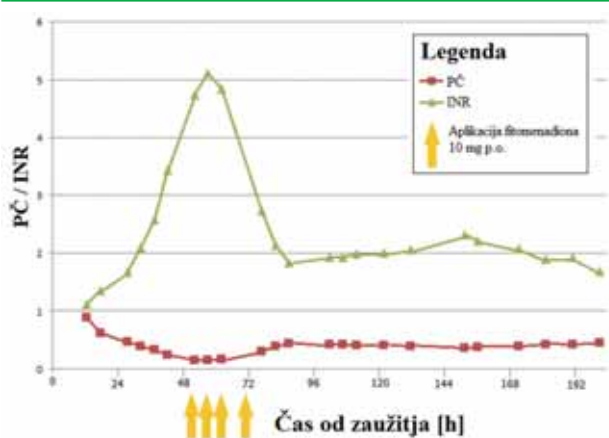
OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

54-letni moški z arterijsko hipertenzijo, atrijsko fibrilacijo in sindromom odvisnosti od alkohola, je med 8. in 9. uro zjutraj v samomorilne namene zaužil 2 dL žganja in 150 tablet varfarina (skupni odmerek je znašal 450 mg), ki ga je redno jemal do lanskega leta, ko so mu ga zamenjali z acetilsalicilno kislino zaradi krvavitve iz nosu. Pred tem je napisal poslovilno pismo in poklical sina, ki je prihitel v stanovanje in poklical zdravniško pomoč. Ob prihodu reševalcev uro kasneje je bil zastrupljenec zaspan in imel normalen krvni

ALI STE VEDELI?

- Varfarin in nekatere sorodne snovi (npr. brodifakum, bromadiolon, difenakum) zaradi antikoagulacijskih lastnosti, ki se izrazijo z določenim časovnim zamikom, uporabljamo tudi kot rodenticidna sredstva. Klinična slika in zdravljenje zastrupitev z drugimi kumarinskimi rodenticidi sta v osnovi enaka kot pri zastrupitvah z varfarinom.

tlak in pulz. Bruhal ni, blata ni odvajal, zanikal je tudi krvavitev, padec ali poškodbo. Ob prihodu v urgentno internistično ambulantno je bil hipertenziven in še vedno zaspan, drugih odstopanj v kliničnem statusu ni bilo. Opravili so izpiranje želodca in mu dali 30 g aktivnega oglja ter odvajalo magnezijev sulfat. Za nadaljnje zdravljenje je bil sprejet v Center za zastrupitve v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. V laboratorijskih izvidih so izstopale blago povečane vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza 0,61 μ kat/L, gama-glutamyl-transferaza 1,70 μ kat/L), makrocitna anemija in trombocitopenija $111 \times 10^9/L$, kar je bila najverjetneje posledica kroničnega uživanja alkohola. Mednarodno normirano razmerje med protrombinskim časom bolnikove plazme in normalne kontrolne plazme (INR) je pri bolniku počasi naraščalo, zato smo bolnika pričeli zdraviti z 10-miligramskimi odmerki fitomenadiona (vitamina K_1) v obliki peroralne raztopine, odmerek smo ponovili štirikrat (52, 56, 60 in 72 ur po zaužitju varfarina). INR je največjo vrednost dosegel tretji dan po zastrupitvi (5,2), nato je začel upadati in se postopno normaliziral (slika 1). Trombocitopenija je bila najbolj izrazita drugi dan po zaužitju (število trombocitov v krvi je znašalo $76 \times 10^9/L$), nato pa je postopno izzvenela (število trombocitov v krvi ob odpustu je znašalo $123 \times 10^9/L$). Tretji dan je navajal tudi črno blato, najverjetneje zaradi zdravljenja z aktivnim ogljem, saj je bil hematest blata ob rektalnem pregledu negativen. Zaradi nemira ob odtegnitvenem sindromu od alkohola je prehodno prejemal tudi diazepam. Bolnika so deseti dan po zaužitju varfarina zaradi povečane samomorilne ogroženosti in depresivne simptomatike premestili na psihiatrični oddelek.



Slika 1: Časovna dinamika spreminjanja protrombinskega časa (PČ) in INR v obravnavanem primeru zastrupitve z varfarinom

DISKUSIJA

Mehanizem delovanja varfarina

Varfarin se po zaužitju hitro absorbira iz prebavil v kri, kjer se v 98 do 99 % veže na albumine. Vrh koncentracije v krvi doseže v eni uri po zaužitju, farmakološki učinek pa je najizrazitejši 48 ur kasneje. Učinek na protrombinski čas (PČ) po enem odmerku se pojavi po približno 12 do 16 urah in traja 4 do 5 dni. Varfarin je mešanica enantiomerov; farmakološko 2- do 5-krat močnejši S-varfarin se presnavlja predvsem s CYP 2C9, R-varfarin pa s CYP 1A2, CYP 3A4 in karbonil-reduktazo. Polimorfizem CYP 2C9 povzroča precejšnje razlike med posamezniki v zmožnosti presnove S-varfarina. Razpolovni čas R-varfarina je 37 do 89 ur, S-varfarina pa 21 do 43 ur (1,3). Varfarin deluje na posttranslacijsko γ -karboksilacijo glutaminih ostankov v koagulacijskih faktorjih II, VII, IX, X ter proteinov C in S. Pro-faktorji II, VII, IX in X (ki so serinske proteinaze) ter proteina C in S v proces koagulacije lahko vstopajo le v karboksilirani obliki. Karboksilacija je potrebna, da lahko pozitivno nabiti kalcijevi ioni učvrstijo povezavo med omenjenimi faktorji koagulacije in negativno nabitimi fosfolipidi, na katerih se odvijajo procesi koagulacijske kaskade. Za karboksilacijo je nujno potreben vitamin K, ki se ob tem iz reducirane oblike pretvarja v oksidirano. Za njegovo regeneracijo je odgovoren encim vitamin K-reduktaza, ki ga varfarin blokira kot kompetitivni antagonist (strukturna podobnost varfarina in vitamina K) in tako povzroči primanjkljaj delujočih faktorjev II, VII, IX, X ter proteina C in S. Učinek varfarina se razvije šele po nekaj dneh, ko razpadejo predhodno nastali faktorji koagulacije (razpolovni časi faktorjev koagulacije II, VII, IX in X so 6 do 60 ur) (3).

Zdravljenje zastrupitve z varfarinom zahteva skrbno spremljanje PČ/INR in prilagajanje odmerka vitamina K. Učinek varfarina potencirajo ali zmanjšujejo številna druga zdravila in klinična stanja, kar moramo upoštevati pri prilagajanju odmerka (1, 3). V obravnavanem primeru je bolnik za zdravljenje atrijske fibrilacije prejemal acetilsalicilno kislino, ki potencira antikoagulacijske učinke varfarina in v redkih primerih povzroča tudi trombocitopenijo, vendar je bila le-ta pri predstavljenem bolniku zelo verjetno posledica prekomernega uživanja etanola (3, 13).

Klinična slika zastrupitve z varfarinom

Klinična slika zastrupitve in dvig INR se pojavi z zakasnitvijo 24 do 72 ur, kar se je pokazalo tudi pri predstavljenem bolniku (slika 1). Učinek varfarina pa traja 5 do 7 dni. Enkratno zaužitje varfarina je manj nevarno kot večdnevno uživanje,



ko se zaradi akumulacije v telesu potencira njegov učinek. Potencialno toksičen odmerek za otroke je 0,5 mg/kg, najmanjši smrtni odmerek za odrasle, o katerem so poročali, pa je znašal 6 do 15 mg/kg. Zastrupitev se kaže kot povečano tveganje za krvavitve zaradi antagonističnega učinka na vitamin K, zlasti pri ponavljajočih se odmerkih pa varfarin poveča tudi kapilarno fragilnost (14). Pri zastrupljenih se lahko pojavijo ekhimoze, petehije, hematomi pod očesno veznico in v podkožju, krvavitve iz prebavil (hematemeza, melena), sečil (hematurija), dihal (hemoptiza), metroragija, možganska krvavitev, hematotoraks ali celo hematoperikard s posledično tamponado osrčnika. Pri obilnih krvavitvah se lahko razvije tudi hemoragični šok, kar lahko vodi v smrt. Zastrupitev potrdimo z določanjem PČ in INR (2, 14), koncentracije varfarina v krvi pa običajno ne moremo izmeriti. Pri obravnavanem bolniku zaradi pravočasnega zdravljenja s fitomenadionom ni prišlo do krvavitve, ki je bila tudi v ameriški študiji 23 primerov akutnega predoziranja z varfarinom razmeroma redek zaplet (2).

Obravnava bolnika z zastrupitvijo z varfarinom

Pri zastrupljencu prekinemo jemanje varfarina in redno spremljamo vrednosti PČ ter INR. Opravimo lahko dekontaminacijo prebavil (izpiranje želodca, aktivno oglje, odvajala). Zaradi dolgega razpolovnega časa varfarina je pri predoziranju potrebno večdnevno opazovanje. Če ni znakov krvavitve in če je vrednost INR ≤ 4 , zdravljenje ni potrebno. Ob znižanju PČ pod 50 % normalnih vrednosti je indicirano peroralno dajanje fitomenadiona. V nujnih primerih se poslužujemo tudi intravenske aplikacije, zaradi povečanega tveganja za nastanek hematoma pa se izogibamo intramuskularnim injekcijam (14). Pri intravenskem apliciranju fitomenadiona se v zelo redkih primerih lahko pojavi anafilaktična reakcija ali flebitis, kar se pri obravnavanem bolniku ni zgodilo (15).

Ob velikih aktivnih krvavitvah prekinemo jemanje varfarina, bolniku intravensko apliciramo fitomenadion, nadomeščamo znotrajžilni volumen, damo transfuzijo eritrocitov ter opravimo postopke za lokalno hemostazo. Ker fitomenadion deluje z zakasnitvijo (učinkovati začne približno 1 do 3 ure po intravenskem in 4 do 6 ur po peroralnem dajanju (15)), v primeru ogrožajoče krvavitve bolnika zdravimo s svežo zmrznjeno plazmo v odmerku 20 mL/kg ali s protrombinskim kompleksom (15 E/kg). V skrajnih primerih poskusimo z rekombinantnim faktorjem VII a (90 mg/kg) (16).

Peroralni odmerek fitomenadiona je 10 do 50 mg dva- do štirikrat dnevno. Intravensko pa dajemo 10 do 25 mg fitomenadiona, razredčenega z 0,9-odstotnim NaCl ali 5-odstotno glukozo z največjo hitrostjo 1 mg/minuto (14). Nemogoče je tudi predvideti, koliko fitomenadiona bo potreboval posamezen zastrupljenec za preprečevanje koagulopatije po akutnem predoziranju, saj je anamneza o zaužitem odmerku pogosto nezanesljiva, farmakodinamika varfarina med posamezniki različna, farmakokinetika pa se pri predoziranju lahko spreminja. V obravnavanem primeru je bolnik prejel skupno 40 mg fitomenadiona, po podatkih omenjene ameriške raziskave pa je bil razpon uporabljenih odmerkov fitomenadiona med 10 in 110 mg (2). Upoštevati je potrebno tudi bolnikovo osnovno bolezen, zaradi katere prejema varfarin, saj se pri intenzivnem zdravljenju s fitomenadionom tveganje za trombembolične zaplete poveča (2, 5).

Objavljenih je razmeroma malo raziskav in kliničnih poročil o akutnih zastrupitvah z varfarinom (5–12). Razpoložljive raziskave so retrospektivne, kar je njihova glavna omejitev, saj temeljijo na bolj ali manj popolnih podatkih iz medicinske dokumentacije različne kakovosti.

ALI STE VEDELI?

- Akutne zastrupitve z varfarinom v Sloveniji so redke, saj beležimo le posamične primere. V letu 2012 so v urgentnih internističnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, ki so namenjene približno 600.000 prebivalcem osrednje Slovenije, obravnavali 430 primerov zastrupitev z zdravili, med katerimi je bilo le 8 primerov (1,9 %) zastrupitev z varfarinom (17).

LITERATURA

1. SPC Marevan 3 mg tablete (datum zadnje revizije besedila 26. 11. 2012).
2. Levine M, Pizon AF, Padilla-Jones A et al. Warfarin Overdose: A 25-Year Experience. *J Med Toxicol* 2014; 10: 156–164.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Rang and Dale's Pharmacology, 6th ed. London: Elsevier; 2007.
4. Levine M, Ruha AM, Goldstein JN. Can asymptomatic patients with a supratherapeutic INR be safely treated as outpatients? *Ann Emerg Med* 2012; 59: 318–320.
5. Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Intentional warfarin overdose. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 715–722.
6. Hackett LP, Ilett KF, Chester A. Plasma warfarin concentration after a massive overdose. *Med J Aust* 1985; 142: 642–643.
7. Bjornsson TD, Blaschke TF. Vitamin K disposition and therapy of warfarin overdose. *Lancet* 1978; 14: 846–847.