

KRAUJAVIMO RIZIKOS VEIKSNIŲ PASISKIRSTYMAS TARP PACIENTŲ, KURIEMS ĮVYKO SIMPTOMINIS VITAMINO K ANTAGONISTŲ PERDOZAVIMAS

Pranas Šerpytis, Sigita Glaveckaitė, Mindaugas Lizaitis

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika,
Skubios medicinos centras*

Raktažodžiai: vitamino K antagonistai, varfarino perdozavimas, mirtinas kraujavimas, kraujavimo rizikos veiksniai.

Santrauka

Tyrimo tikslas. Nustatyti, kokie papildomi rizikos veiksniai be varfarino perdozavimo būdingi pacientams, kuriems perdozavimas pasireiškia simptomiskai – įvyksta kraujavimas, didysis kraujavimas arba kraujavimas, kuris buvo tiesioginė ar predisponuojanti mirties priežastis. Metodika. Atlikta retrospektyvinė pacientų, perdozavusių vitamino K antagonistus ir gydytų VUL Santaros klinikose nuo 2010-01-01 iki 2016-10-31, analizė. Varfarino perdozavimu laikytas TNS padidėjimas >3, varfarino vartojimo fone, nesant kitų tokio padidėjimo priežasčių ir esant nustatytam varfarino perdozavimui paciento galutinėje klinikinėje diagnozėje arba nesant TNS >3, tačiau esant kraujavimo reiškiniams varfarino vartojimo fone, kai nėra kitų kraujavimo priežasčių. Tyrimo metu lyginti demografiniai rodikliai bei kraujavimo rizikos veiksniai tarp kraujavusių ir nekrajavusių pacientų. Rezultatai. Tirti 518 pacientų, 253 (48,8%) vyrai, 265 (51,2%) moterys, vidutinis amžius 73,2±11,2 metai. Kraujavo 298 (57,5%) pacientai, 149 (50%) moterys, amžiaus vidurkis 72,3±11,7 metai. Krajavusiems anamnezėje dažniau pasitaikydavo kraujavimas iš virškinimo trakto: 16 (5,4%) vs. 3 (1,4%) (p=0,017). Didysis kraujavimas pasireiškė 162 pacientams, vidutinis amžius 72,8±11,8 metai, 88 (54,3%) moterys. Šiai grupei taip pat būdingesnis kraujavimas iš virškinimo trakto anamnezėje - 10 (6,2%) vs. 9 (2,5%) (p=0,04). Mirė 56 (10,8%) pacientai, vidutinis amžius 74,8±11,2 metai, 27 (48,2%) moterys. Mirusieji dažniau sirgo inkstų ligomis (kreatininas viršijo 200µmol/l) - 17 (30,4%) vs. 64 (13,9%) (p=0,001). Išvados. Pacientams, po varfarino perdozavimo patyru-

siems kraujavimą arba didįjį kraujavimą, būdingesnis kraujavimas iš virškinimo trakto anamnezėje. 9,4% visų įvykusių kraujavimų buvo mirtini, tarp pacientų, kurie mirė, dažniau pasitaikė kreatinino padidėjimas daugiau kaip 200 µmol/l ir inkstų ligos. Įvykus varfarino perdozavimui, pastarieji veiksniai galėtų būti prognostiniai, jog perdozavimas taps simptominis, todėl ateityje reikia detaliau šiuos veiksnius iširti.

Įvadas

Vitamino K antagonistas varfarinas dažniausiai vartojamas antikoaguliantas Lietuvoje. Be to, varfarino vartojimas Lietuvoje vis didėja: 2013 metais šio vaisto santykinis suvartojimas buvo 8,77/1000 gyventojų/per dieną, o 2015 metais - 9,89/1000 gyventojų/per dieną, taigi santykinai suvartojimas išaugo 12,7%. Tai taip pat reiškia, kad beveik vienas iš šimto Lietuvos gyventojų kasdien vartoja varfariną (1). Antikoaguliacinis gydymas varfarinu naudojamas giliųjų venų trombozės (GVT) ir/ar plaučių arterijos tromboembolijos (PATE) profilaktikai/gydymui, taip pat insulto profilaktikai esant prieširdžių virpėjimui (PV), esant implantuotiems mechaniniams širdies protezams (2,3). Antikoaguliacinis gydymas efektyviai mažina trombozių ir galvos smegenų išeminio insulto dažnį ir padeda išvengti sunkių su šiomis būklėmis susijusių komplikacijų (4). Tačiau dėl ilgalaikio, neretai visą likusį gyvenimą trunkančio vaisto vartojimo (3), įvairių tyrimų duomenimis, nuo 3,9% iki 11,6% pacientų pasireiškia nepageidaujama gydymo varfarinu reakcija – kraujavimas (5,6). Įvairių tyrimų duomenimis, pasikartojančios tromboembolijos rizika persirgus PATE ar GVT gali siekti 27%, tuo tarpu didžiojo kraujavimo rizika vartojant antikoaguliacinį gydymą – 3,7% per metus, taigi, akivaizdu, jog esant mažai kraujavimo rizikai trombozių prevencijos nauda atperka galimo kraujavimo pavojų (7). Kad būtų galima tinkamai pasverti potencialią antikoaguliacinio gydymo naudą ir žalą, svarbu žinoti kraujavimo tikimybę konkrečiam pacientui.

Darbo tikslas: nustatyti, kokie papildomi rizikos veiksniai be varfarino perdozavimo būdingi pacientams, kuriems perdozavimas pasireiškia simptomiskai – įvyksta kraujavimas, didysis kraujavimas arba kraujavimas, kuris buvo tiesioginė ar predisponuojanti mirties priežastis.

Darbo objektas ir metodika

Tirti suaugusieji pacientai dėl vitamino K antagonistų (varfarino) perdozavimo gydyti Vilniaus universiteto ligininėje Santaros klinikose (VULSK) nuo 2010 m. sausio 1 d. iki 2016 m. lapkričio 11 d. Varfarino perdozavimu laikytas TNS padidėjimas >3 varfarino vartojimo fone, nesant kitų tokio padidėjimo priežasčių ir esant nustatytam varfarino perdozavimui paciento galutinėje klinikinėje diagnozėje arba nesant TNS >3, tačiau esant kraujavimo reiškiniams varfarino vartojimo fone, kai nėra kitų kraujavimo priežasčių. Remiantis Kuijjer ir kt. 1999; Beyth ir kt. 1998; Gage ir kt. 2006 (HEMORR₂HAGES); Shireman ir kt. 2006; Pisters ir kt. 2010 (HAS-BLED) nustatytais kraujavimo rizikos veiksniais buvo surinkti šie duomenys apie pacientus: amžius, lytis, išgyvenamumas iki hospitalizacijos pabaigos, sergamumas arterine hipertenzija, kepenų ar inkstų ligos, anksčiau buvę išeminiai insultai ar praeinantys smegenų išemijos priepuoliai, anksčiau buvę kraujavimai iš virškinimo trakto, piktybinės ligos anamnezėje, anksčiau įvykęs miokardo infarktas, griuvimai anamnezėje, cukrinis diabetas, kreatinino

maksimali nustatyta TNS reikšmė (8-12). Informacija gauta iš pacientų elektroninių ligos istorijų (ELI) duomenų bazės. Remiantis HAS-BLED skalės rekomendacijomis reikšminga kreatinino kiekio kraujyje padidėjimo riba buvo pasirinkta 200 μmol/l (8). Taip pat buvo analizuojama, ar buvo įvykęs kraujavimas, jo lokalizacija. Jeigu kraujavimas pasireiškė kaip hemoraginis insultas, hemoraginis šokas, vidinis kraujavimas arba kraujavimo padariniams gydyti reikėjo perpilti du ir daugiau eritrocitų masės vienetus, kraujavimas buvo laikomas didžiuoju (13).

Gauti duomenys apdoroti IMB SPSS statistinės analizės programa. Pacientai suskirstyti į tris poras grupių pagal tai, ar išgyveno iki hospitalizacijos pabaigos, ar buvo įvykęs kraujavimas, ar buvo įvykęs didysis kraujavimas, tuomet kiekvienu atveju palygintas rizikos veiksnių dažnis. Statistiniam reikšmingumui patikrinti naudoti chi kvadrato ir Student'o (Student) t testas, statistškai reikšminga p reikšmė laikyta <0,05. Duomenų pasiskirstymas pagal normalųjį skirstinį tikrintas Man'o-Vitney (Mann-Whitney) U testu.

Rezultatai

Iš viso į tiriamąją imtį pagal nurodytus kriterijus pateko 518 pacientų, gydytų VULSK per beveik 7 metus. Iš šių tiriamųjų 253 – vyrai, 265 – moterys, jauniausias pacientas 18 metų, vyriausias – 95 metų, amžiaus vidurkis – 73,2±11,2 metai, 426 (82,2%) pacientai buvo 65 metų amžiaus ir

1 lentelė. Rizikos veiksnių pasiskirstymas priklausomai nuo baigčių tarp pacientų perdozavusių varfariną

Rizikos veiksnys	Išgyvenę (n=462)	Mirę (n=56)	p	Kraujavę (n=298)	Nekraujavę (n=220)	p	Su didžiuoju kraujavimu (n=162)	Be didžiojo kraujavimo (n=356)	p
Moteriška lytis, %	51,5	48,2	0,64	50	52,7	0,539	51,9	50,8	0,545
Amžius metais, vidurkis (SD)	73 (11,2)	74,8 (11,2)	0,252	72,3 (11,7)	74,4 (10,4)	0,035	72,8 (11,8)	73,4 (11)	0,612
Amžius >65metai, %	80,1	83,9	0,493	77,9	84,1	0,076	79	81,2	0,845
Amžius >75metai, %	48,7	53,6	0,491	46,3	53,2	0,122	47,5	50	0,882
PSIP, %	7,1	8,9	0,628	7	7,7	0,769	4,3	8,7	0,076
Insultas, %	17,3	21,4	0,446	19,5	15,5	0,238	21	16,3	0,195
MI, %	21,9	21,4	0,94	19,8	24,5	0,196	19,8	22,8	0,443
Arterinė hipertenzija, %	82	60,7	<0,001	78,5	81,4	0,47	74,7	82	0,129
CD, %	22,7	12,5	0,079	21,5	21,8	0,926	22,2	21,3	0,823
Inkstų liga, %	13,9	30,4	0,001	15,8	15,5	0,142	19,1	14	0,205
Kepenų liga, %	10,2	17,9	0,083	12,1	9,5	0,362	11,1	11	0,51
Ankstesnis kraujavimas iš VT, %	3,7	3,6	0,968	5,4	1,4	0,017	6,2	2,5	0,04
Piktybinės ligos, %	19,3	26,8	0,185	22,8	16,4	0,067	19,6	20,2	0,927
Griuvimai, %	4,8	5,4	0,949	4,7	5		6,8	3,9	0,243
Kreatininas >200μmol/l, %	13,9	30,4	0,001	15,8	15,5	0,922	19,8	13,8	0,082
TNS vidurkis (SD)	6,4 (1,8)	6,6 (1,6)	0,291	6,4 (1,9)	6,3 (1,6)	0,36	6,4 (1,9)	6,4 (1,7)	0,991

vyresni, o 268 (51,7%) pacientai - 75 metų ir vyresni.

Rizikos veiksnių pasiskirstymas priklausomai nuo baigčių tarp pacientų, perdozavusių varfariną, pateiktas 1 lentelėje. Iš viso kraujavimo reiškiniai pasireiškė 298 pacientams (57,5%), o 220 (42,5%) - nekraujavo. Rastos šios kraujavimo lokalizacijos: hematurija (kraujavimas iš šlapimo takų) (n=40), kraujavimas iš virškinimo trakto (n=145), vidinis kraujavimas, apimantis kraujavimą į pilvaplėves ertmę bei kraujavimą iš vidaus organų neskaitant virškinimo trakto (n=13), hemoraginis šokas (n=15), kuris šiuo atveju vertintas kaip masyvus kraujavimas iš bet kurios vienos ar daugiau lokalizacijų, ir hemoraginis insultas (n=25). Likusios kraujavimo lokalizacijos – poodinės hematomos, atsišokėjimas krauju (nedidelis kraujavimas iš kvėpavimo takų), kraujavimas iš dantenu ar iš nosies, kraujosruvos akyse ir kt. sudarė likusius 70 atvejų. Dalis pacientų kraujavo iš daugiau nei vienos lokalizacijos. Lyginant kraujavusius su nekraujavusiais aptikta, jog tarp kraujavusiųjų pacientų praeityje ligos anamnezėje dažniau pasitaikydavo kraujavimas iš virškinimo trakto ($p=0,017$). Skirtumų tarp lyčių pagal kraujavimo dažnį nebuvo. Nekraujavusiųjų pacientų grupėje amžiaus vidurkis buvo mažesnis, atitinkamai, $72,3 \pm 11,7$ metai kraujavusių ir $74,4 \pm 10,4$ metai tarp nekraujavusių ($p=0,035$).

Didysis kraujavimas pasireiškė 162 pacientams. Reikšmingų skirtumų pagal amžių ir lytį lyginant su likusia imties dalimi šioje grupėje nebuvo. Taip pat kaip ir kraujavusių pacientų grupėje, pacientams su didžiuoju kraujavimu buvo būdingas dažnesnis kraujavimas iš virškinimo trakto gyvenimo anamnezėje ($p=0,04$).

Iš 518 pacientų mirė 56, tai sudarė 10,8% visos tiriamosios imties. 28 pacientams (50% mirusiųjų) tiesioginė mirties priežastis buvo hemoraginis insultas arba hemoraginis šokas, likusiųjų – kitos priežastys, iš kurių dažniausiai pasitaikė sepsis ir onkologinės ligos. Mirtis dėl kraujavimo po varfarino perdozavimo sudarė 9,4% visų įvykusių kraujavimų, taigi beveik kas dešimtas įvykęs kraujavimas buvo mirtinas. Šiek tiek dažniau mirė vyrai, vyresni pacientai, tačiau šie skirtumai nebuvo reikšmingi ($p>0,05$). Pacientai, kurie neišgyveno po varfarino perdozavimo, statistiškai reikšmingai dažniau sirgo inkstų ligomis ($p=0,001$), šį radinį taip pat patvirtina ir šioje pacientų grupėje dažniau nustatytas kreatinino padidėjimas $>200 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,001$). Priešingai nei tikėtasi, tarp mirusių pacientų sergamumas arterine hipertenzija santykinai pasitaikė daugiau nei 20 procentų rečiau ($p<0,001$). Kiti rizikos veiksniai tarp išgyvenusių ir mirusiųjų statistiškai patikimai reikšmingai nesiskyrė, tačiau galima pastebėti tendenciją, kad dauguma tirtų rizikos veiksnių dažniau pasitaikė mirusiųjų grupėje.

Rezultatų aptarimas

Ištirus kraujavimo rizikos veiksnių paplitimą tarp varfariną perdozavusių pacientų rezultatai akivaizdžiai skiriasi nuo pateikiamų kituose tyrimuose, nagrinėjančiuose kraujavimo rizikos veiksnius. Šiuo metu viena naujausių sukurtų skalių kraujavimo rizikai įvertinti yra Pisters ir kt. 2010 HAS-BLED skalė, pagal kurią kraujavimo rizikos veiksniai yra arterinė hipertenzija, kepenų/inkstų liga, insultas anamnezėje, anksčiau buvę kraujavimai, labilus TNS, amžius >65 metai, alkoholio ar antiagregantų vartojimas (8). Panašius rizikos veiksnius pateikia ir kiti autoriai - Gage ir kt. 2006 HEMORR₂HAGES skalė: kepenų/inkstų liga, alkoholio vartojimas, piktybinė liga, amžius >75 metai, trombocitopenija ar trombocitų funkcijos sumažėjimas, kraujavimai anamnezėje, nekontroliuojama hipertenzija, anemija, genetiniai faktoriai (CYP2C9), padidėjusi griuvimo rizika, insultas anamnezėje (9). Šiame darbe iš visų rizikos veiksnių, kurių paplitimas buvo tirtas tarp kraujavusių pacientų, reikšmingai dažnesnis buvo tik kraujavimas iš VT.

Grupuojant tiriamuosius pagal sunkesnes perdozavimo baigtis, didžiojo kraujavimo rizikos veiksniai išliko tie patys kaip ir bendro kraujavimo pasireiškimo, o nustatyti mirtinų baigčių predisponuojantys faktoriai buvo tik inkstų patologija ir kreatinino padidėjimas $>200 \mu\text{mol/l}$. Kai kurie rezultatai buvo netgi priešingi, pvz., rečiau pasitaikanti arterinė hipertenzija tarp pacientų su letaliomis baigtimis. Pastarąjį rezultatą galima paaiškinti tuo, jog neretai neišgyvenusių grupės pacientai į ligoninę atvyksta labai sunkios būklės, todėl kai kurių gyvenimo anamnezės duomenų, tarp jų ir sergamumo arterine hipertenzija fakto, nepavyksta sužinoti, o ankstesnių įrašų apie paciento lėtines ligas ELI nebūna. Netikėtas buvo ir žemesnis amžiaus vidurkis nekraujavusių pacientų grupėje, tačiau, nors iš pirmo žvilgsnio toks rezultatas prieštarauja patvirtintoms kraujavimo rizikos veiksnių skalėms, kuriose amžius pripažįstamas kaip kraujavimo rizikos veiksnys, tiriamąją imtį suskirsčius į amžiaus grupes pagal kraujavimo rizikos skalėse pateiktas amžiaus ribas, atitinkamai, į jaunesnius ir vyresnius nei 65 metų amžiaus bei jaunesnius ir vyresnius nei 75 metų amžiaus pacientus, statistiškai reikšmingų skirtumų pagal kraujavimo dažnį tarp grupių nebelieka, taigi priešingą amžiaus vidurkių skirtumą greičiausiai nulėmė platus tiriamosios imties amžiaus diapazonas. Vis dėlto labai svarbu pabrėžti, jog šio tyrimo rezultatai negali būti tiesiogiai lyginami su kituose tyrimuose gautais rezultatais. Anksčiau minėtuose tyrimuose lyginamas rizikos veiksnių paplitimas tarp visų pacientų, vartojusių varfariną, nepriklausomai nuo to ar buvo diagnozuotas varfarino perdozavimas. Tuo tarpu šiame darbe tiriamas rizikos veiksnių pasiskirstymas tik toje vartojusios varfariną populiacijos dalyje, kurioje buvo įvykęs varfarino perdozavimas.

Gauti rizikos faktoriai prognozuoja ne bendrą kraujavimo tikimybę pradėjus vartoti varfariną, o kraujavimo tikimybę, pacientui perdozavus varfariną. Nors šiame tyrime nustatyti kraujavimo rizikos veiksniai ir neleidžia prognozuoti bendros kraujavimo rizikos populiacijoje, išskirtų rizikos faktorių reikšmė taip pat svarbi. Rizikos veiksniai, kurie išlieka statistiškai reikšmingai prognostiniai, net ir tiriant juos populiacijoje, kurioje visi pacientai turėjo padidėjusią kraujavimo riziką dėl varfarino perdozavimo, rodo stipresnę prognostinę šių veiksnių galią lyginant su kitais rizikos faktoriais. Šiuo metu daugumoje kraujavimo rizikos vertinimo skalių skirtingi veiksniai vertinami vienodu balų skaičiumi neatsižvelgiant į skirtingą prognostinį galingumą, pvz. HAS-BLED skalėje visi faktoriai verti vieno balo (8), o HEMOR-RAGHES skalėje tik ankstesnis kraujavimas įvertintas ne vienu, o dviem balais (9). Todėl ateityje reikia detalesnio šiame tyrime išryškintų rizikos veiksnių prognostinės galios palyginimo su kitais rizikos veiksniais.

Išvados

Pacientams, po varfarino perdozavimo patyrusiems kraujavimą arba didįjį kraujavimą, būdingesnis kraujavimas iš virškinimo trakto anamnezėje. 9,4% visų įvykusių kraujavimų buvo mirtini. Tarp pacientų, kurie mirė, dažniau pasitaikė kreatinino padidėjimas $>200 \mu\text{mol/l}$ ir inkstų ligos. Įvykus varfarino perdozavimui, šie veiksniai galėtų būti prognostiniai, jog perdozavimas taps simptominis, todėl ateityje būtinas detalesnis šių veiksnių ištyrimas.

Literatūra

- Andis Seilis, Elma Gailite, editor. *Baltic Statistics on Medicines 2013-2015*. 2nd edition. Riga: Dardedze holografija SIA; 2016.
- Varfarino preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications> [žiūrėta 2017 m. gegužės 30 d.]
- Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient preference and adherence*. 2010; 4:51-60.
- Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Blewett DR, Rosner B, Kistler JP. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11. <https://doi.org/10.1056/NEJM199011293232201>
- Bousser MG, Bouthier J, Büller HR. et al., for the AMADEUS Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371:315-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60168-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60168-3)
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170 (16):1433-1441. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.271>
- Keaton C, Gent M, Hirish J. et al. Extended anticoagulation compared to placebo after three months of therapy for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999; 340:901-907 <https://doi.org/10.1056/NEJM199903253401201>
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5):1093-1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
- Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151(3):713-719. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.04.017>
- Kuijjer PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159 (5):457-460. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.5.457>
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105(2):91-99. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00198-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00198-3)
- Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130(5):1390-1396. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1390>
- Seet RC, Rabinstein AA, Christianson TJ, Petty GW, Brown RD. Bleeding complications associated with warfarin treatment in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases : The Official Journal of National Stroke Association* 2013; 22(4):561-569. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.019>

RISK FACTORS DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH SYMPTOMIC VITAMIN K ANTAGONIST OVERDOSE

P. Šerpytis, S. Glaveckaitė, M. Lizaitis

Key words: vitamin K antagonists, warfarin overdose, lethal bleeding, bleeding risk factors.

Summary

Aim of the study. To determine risk factors for bleeding, major bleeding and death in patients with overdose of vitamin K antagonists. Methods. The retrospective study examined patients, who

have overdosed vitamin K antagonists and were admitted to Vilnius university Santariškės hospital between 2010-01-01 and 2016-10-31. Age, sex and bleeding risk factors were compared between groups with bleeding events and without bleeding events. Results. Total of 518 patients' data were analysed, 253 (48,8%) were men, 265 (51,2%) women, average age was $73,2 \pm 11,2$ years old. 298 (57,5%) had bleeding event, 149 (50%) were women, average age was $72,3 \pm 11,7$ years old. Group with bleeding event were more likely to have gastrointestinal bleeding history: 16 (5,4%) vs. 3 (1,4%) ($p=0,017$). 162 patients had major bleeding, average age was $72,8 \pm 11,8$ years old, 88 (54,3%) were women. Major bleeding group also had more common gastrointestinal bleeding history - 10 (6,2%) vs. 9 (2,5%) ($p=0,04$). 56 (10,8%) patients died, average age was $74,8 \pm 11,2$ years old, 27 (48,2%) were women. Patients with lethal outcomes had kidney disease history more of-

ten (creatinine was over $200 \mu\text{mol/l}$) - 17 (30,4%) vs. 64 (13,9%) ($p=0,001$). Conclusions. Patients who had symptomatic warfarin overdose with bleeding or major bleeding were more likely to have gastrointestinal bleeding history. 9,4% of all bleeding event were lethal. Patients who died during hospitalization and had warfarin overdose were more likely to have kidney diseases and creatinine value over $200 \mu\text{mol/l}$. These risk factors might be prognostic to predict if warfarin overdose will be symptomatic, but further investigation is required.

Correspondece to: mindaugas.lizaitis@gmail.com

Gauta 2017-05-30
