

HOSPITALIZACIJŲ IR GYDYMO ANALIZĖ ĮVYKUS VITAMINO K ANTAGONISTŲ PERDOZAVIMUI

Pranas Šerpytis, Sigita Glaveckaitė, Mindaugas Lizaitis

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

Raktažodžiai: vitamino K antagonistai, varfarino perdozavimas, hospitalizacijos trukmė, kraujavimo gydymas.

Santrauka

Darbo tikslas - įvertinti galimus ilgesnės hospitalizacijos ir papildomo gydymo poreikio rizikos veiksnius bei nustatyti kaip keičiasi šie rodikliai įvykus vitamino K antagonistų perdozavimo komplikacijoms. Metodika. Tirti pacientai, kuriems nustatytas vitamino K antagonistų perdozavimas, surinkta informacija apie kraujavimo rizikos veiksnius, perdozavimo baigtis, hospitalizacijos trukmę ir skirtą gydymą perdozavimo komplikacijoms gydyti. Rezultatai. Papildomo medikamentinio gydymo kraujavimui stabdyti ir anemijai gydyti prirėikė 116 (77,3%) kraujavusių ir 48 (43,5%) nekraujavusių ($p < 0,001$). Kraujavusių gydymui sunaudota daugiau eritrocitų masės vienetų ($p < 0,001$), šviežiai šaldytos plazmos ($p < 0,001$), vitamino K injekcijų ($p = 0,03$). Šie skirtumai dar ryškesni įvykus didžiajam kraujavimui ($p < 0,001$). Anksčiau nustatyta anemija didina gydymo poreikio tikimybę hospitalizacijos metu ($p < 0,001$). Vidutinė hospitalizacijos trukmė buvo ilgesnė pacientams su nustatyta anemija ($p = 0,05$), trombocitopenija ($p = 0,05$) ar kepenų liga anamnezėje ($p = 0,04$), kraujavusių hospitalizacijos trukmė buvo reikšmingai ilgesnė ($p = 0,003$), atitinkamai, $11,8 \pm 8,7$ dienos ir $9,1 \pm 4,6$ dienos. Patyrusių hemoraginį insultą vidutinė hospitalizacijos trukmė siekė $23,3 \pm 18,2$ dienas. Išvados. Vitamino K antagonistų perdozavimas - ilginanti hospitalizacijos trukmę bei reikalaujanti papildomo gydymo komplikacija: vidutinė hospitalizacijos trukmė įvykus kraujavimui pailgėjo nuo $9,1 \pm 4,6$ iki $11,8 \pm 8,7$ dienos, eritrocitų masės vienetų sunaudojimas nuo 2010 metų iki 2015 metų išaugo nuo 13 iki 132 vienetų, taip pat didėjo ir vidutinis vienetų skaičius pacientui nuo 0,45 iki 1,1 vieneto/pacientui.

Įvadas

Šiais laikais gydymas antikoaguliantais turi daug indikacijų. Yra neabejotinai įrodyta, jog antikoaguliacinių preparatų vartojimas mažina trombozių susidarymo tikimybę esant prieširdžių virpėjimui [1,2], būklei po mechaninio širdies vožtuvo protezavimo [3] ar esant plaučių arterijos tromboembolijos ar giliųjų venų trombozės pasikartojimo rizikai [4]. Šiandien sukurta didelė antikoagulantų įvairovė: tai vitamino K antagonistai, heparinai ir mažos molekulinės masės heparinai, tiesioginiai trombino inhibitoriai, X faktoriaus inhibitoriai ir t.t. Kiekviena šių vaistų grupė turi kiek skirtingą pritaikymą klinikinėse situacijose, tačiau ilgalaikiai prevencijai šiuo metu dažniausiai pasirenkami vitamino K antagonistai (VKA) – varfarinas - arba naujieji oraliniai antikoaguliantai (NOAK) - apiksabanas, dabigatranas, rivaroksabanas [5]. Nors vartojant NOAK skirtingai nei VKA atveju nereikia sekti krešėjimo rodiklių - INR (tarptautinio normalizuoto santykio) [6,7], o kraujavimo tikimybė mažesnė [8-10], VKA dėl savo kainos [11] ir didesnio prieinamumo pacientams išlieka dažniausiai vartojamais antikoaguliantais tiek Lietuvoje, tiek ir visame pasaulyje [12-14]. Tačiau varfarinas pagal registruojamų nepageidaujamų reakcijų į vaistą kiekį nusileidžia tik insulinui [15] (Lietuvoje, deja, analogiškos statistikos kol kas nėra). Savaiame suprantama, jog didesnis VKA sukeliama nepageidaujamų reakcijų kiekis reiškia ir didesnes papildomas išlaidas gydymui [16,17]. Taigi, vertinant išlaidas trombozių prevencijai, be preparato kainos svarbu įvertinti ir kitus papildomus rodiklius, darančius įtaką bendram gydymo išlaidų - efekto santykiui.

Darbo tikslas: įvertinti galimus ilgesnės hospitalizacijos ir papildomo gydymo poreikio rizikos veiksnius bei nustatyti, kaip keičiasi šie rodikliai įvykus VKA perdozavimo sukeltam kraujavimui, didžiajam kraujavimui ar letaliam kraujavimui.

Darbo objektas ir metodika

Atlikta retrospektyvinė analizė, tirti pacientai, gydyti VUL Santaros klinikose nuo 2010 sausio 1 d. iki 2016 lapkri-

čio 11 d., varfarino perdozavimu laikytas TNS padidėjimas >3 , varfarino vartojimo fone, nesant kitų tokio padidėjimo priežasčių ir esant nustatytam varfarino perdozavimui pacientu galutinėje klinikinėje diagnozėje arba nesant TNS >3 , tačiau esant kraujavimo reiškiniams varfarino vartojimo fone, kai nėra kitų kraujavimo priežasčių. Duomenys surinkti išanalizavus epikrizes ir laboratorinių tyrimų duomenis patalpintus ELI (Elektroninės ligos istorijos) duomenų bazėje. Surinkta ši informacija: paciento amžius, lytis, hospitalizacijos trukmė, gautas gydymas kraujavimui ir jo padariniai stabdyti (vitamino K injekcijos (vienoje injekcijoje 10 ml vitaco), eritrocitų masės vienetai (EMV), šviežiai šaldytos plazmos (ŠŠP) vienetai, žmogaus protrombino kompleksas (Octaplex)), varfarino perdozavimo baigtys (asimptominis kraujavimas, didysis kraujavimas, mirtis), taip pat galimi kraujavimo rizikos faktoriai (arterinė hipertenzija, anamnezėje buvę insultai ar praeinantys smegenų išemijos priepuoliai, kraujavimas iš virškinimo trakto (VT), inkstų ar kepenų ligos, anemija, trombocitopenija, anksčiau buvę griuvimai, sergamumas cukriniu diabetu, piktybinės ligos, miokardo infarktas, plaučių arterijos tromboembolija (PATE) ar giliųjų venų trombozė (GVT) anamnezėje), maksimali nustatyta INR vertė, antikoagulianto vartojimo priežastis. Buvo laikoma, jog didysis kraujavimas įvyko, jei pasireiškė kaip hemoraginis insultas, hemoraginis šokas, vidinis kraujavimas arba kraujavimo padariniais gydyti reikėjo perpilti du ir daugiau eritrocitų masės vienetus. Siekiant geriau įvertinti kraujavimo įtaką hospitalizacijos trukmei ir pašalinti kitus faktorius, smarkiai veikiančius hospitalizacijos eigą nepriklausomai nuo hospitalizacijos priežasties, skaičiuojant vidutinį hospitalizacijos ilgį dienomis, pacientų imtis buvo apribota eliminuojant mirusius pacientus, kadangi jų hospitalizacija paprastai labai trumpa, bei įtraukiant tik pacien-

tus, kurių amžius pateko į intervalą nuo 60 iki 80 metų, kadangi šis rodiklis koreliuoja su šalutinių ligų skaičiumi, kurios savo ruožtu taip pat iškreipia hospitalizacijos trukmės vidurkį.

Gauti duomenys apdoroti Microsoft Excel ir IBM SPSS statistinės analizės programomis. Naudoti šie testai statistiniam reikšmingumui patikrinti: chi kvadrato, Student'o (Student) t testas, Pirson'o (Pearson) koreliacija. Duomenų pasiskirstymas pagal normalųjį skirstinį tikrintas Man'o-Vitnej'o (Mann-Whitney) U testu. Statistiškai reikšminga p vertė laikyta $<0,05$.

Rezultatai

Iš viso į tiriamąją imtį pateko 518 pacientai, amžiaus vidurkis $73,2 \pm 11,2$ metai. Iš jų – 253 (48,8%) vyrai, amžiaus vidurkis $70,4 \pm 11,8$ metai, 265 (51,2%) moterys - amžiaus vidurkis $75,9 \pm 9,9$ metai. Iš viso kraujavo 298 pacientai, 50% moterys, didįjį kraujavimą patyrė 162, iš jų 51,9% moterys, mirė 56, 48,2% moterys. Per visą tiriamąjį laikotarpį gydymui sunaudota 304 vitamino K injekcijos, skirta 42500 veikimo vienetų Octaplex preparato, 472 eritrocitų masės vienetai, 261 šviežiai šaldytos plazmos vienetas.

1 lentelėje pateikiamas gydymo priemonių sunaudojimas per metus nuo 2010 metų iki 2016-11-11. Pacientų, perdozavusių vitamino K antagonistus, skaičius kasmet didėjo ir per 6 metus išaugo keturis kartus nuo 29 pacientų 2010 metais iki 120 pacientų 2015 metais. Didėjant pacientų skaičiui didėjo ir gydymo priemonių sunaudojimas: vitamino K injekcijų sunaudojimas nuo 2010 metų ($n=22$) iki 2015 metų ($n=65$) išaugo tris kartus, tačiau vidutinis injekcijų skaičius pacientui sumažėjo nuo 0,76 iki 0,54 injekcijų/pacientui. Eritrocitų masės vienetų sunaudojimas per tą patį laikotarpį išaugo dešimt kartų, nuo 13 iki 132 vienetų, taip pat didėjo ir vidutinis vienetų skaičius pacientui nuo 0,45 iki 1,1 vieneto/pacientui. Šviežiai šaldytos plazmos sunaudojimas didėjo proporcingai pacientų skaičiui, todėl vidutinis vienetų skaičius pacientui reikšmingai nepakito, o absoliutus sunaudojimas padidėjo 4 kartus nuo 16 vienetų iki 60 vienetų. Octaplex preparato naudojimas klinikinėje praktikoje pradėtas nuo 2014 metų, ir nuo tada kasmet didėjo – 2014 metais sunaudota 1000 veikimo vienetų, o 2015 metais jau 25000 veikimo vienetų.

2 lentelėje pateikiamas paskirtas gydymas priklausomai nuo įvykusios perdozavimo komplikacijos. Iš viso kraujavimui ir jo komplikacijoms gydyti skirtą gydymą gavo 309 (59,7%) pacientai, iš jų 217 (70,2%) kraujavo, 145 (46,9%) patyrė didįjį kraujavimą, 36 (11,7%) mirė. Kraujavusieji gydymą gaudavo dažniau nei nekraujavusieji, atitinkamai 217 (72,8%) ir 92 (41,8%), $p<0,001$, toks pats rezultatas kartojosi ir lyginant pagal kiekvieną

1 lentelė. Gydymo priemonių sunaudojimas per metus 2010.01 – 2016.11 laikotarpiu

Metai, pacientų skaičius (n)	Vitamino K injekcijos (kiekis vienam pacientui)	Eritrocitų masės vienetai (kiekis vienam pacientui)	Šviežiai šaldytos plazmos vienetai (kiekis vienam pacientui)	Žmogaus protrombino kompleksas (Octaplex) v.v.
2010, n=29	22 (0,76)	13 (0,45)	16 (0,55)	0
2011, n=39	24 (0,62)	23 (0,59)	16 (0,41)	0
2012, n=42	33 (0,79)	42 (1)	26 (0,62)	0
2013, n=79	79 (1)	60 (0,76)	56 (0,71)	0
2014, n=100	57 (0,57)	63 (0,63)	56 (0,56)	1000
2015, n=120	65 (0,54)	132 (1,1)	60 (0,5)	16500
2016.01.01-2016.11.11, n=109	37 (0,34)	127 (1,16)	50 (0,46)	25000

2 lentelė. Paskirtas gydymas priklausomai nuo įvykusios perdozavimo komplikacijos

	Kraujavo, n=298	Nekraujavo, n=220	p	Įvyko didysis kraujavimas, n=162	Be didžiojo kraujavimo, n=356	p	Mirė, n=56	Išgyveno, n=465	p
Gavo gydymą, n (%)	217 (72,8)	92 (41,8)	<0,001	145 (89,5)	164 (46,1)	<0,001	36 (64,3)	273 (59)	0,45
Eritrocitų masės vienetai, vidurkis	1,4±2,2	0,3±0,9	<0,001	2,8±2,4	0,03±0,18	<0,001	0,6±1,2	1±1,9	0,13
Šviežiai šaldytos plazmos vienetai, vidurkis	0,9±1,6	0,1±0,6	<0,001	1,1±1,9	0,3±0,8	<0,001	1,1±1,9	0,5±1,2	0,001
Vitamino K injekcijų vienetai, vidurkis	0,7±0,9	0,5±0,9	0,03	0,6±0,8	0,6±1	0,4	0,6±0,9	0,6±0,9	0,98
Žmogaus protrombino kompleksas (Octaplex), n (%)	13 (4,4)	3 (1,4)	0,05	9 (5,6)	7 (2)	0,03	6 (10,7)	10 (2,2)	<0,001

gydymo komponentą atskirai: EMV vidutiniškai 1,4±2,2 su ir 0,3±0,9 be kraujavimo (p<0,001), ŠŠP vienetai - 0,9±1,6 su ir 0,1±0,6 be (p<0,001), vitamino K injekcijos - 0,7±0,9 su ir 0,5±0,9 (p=0,03), Octaplex preparatas paskirtas 13 (4,4%) pacientų su ir 3 (1,4%) be kraujavimo (p=0,05). Patyrusiems didįjį kraujavimą gydymo prirėkė dar dažniau: 145 (89,5%) su ir 164 (46,1%) be, p<0,001. Taip pat daugiau reikėjo ir kiekvieno gydymo komponento: vidutiniškai 2,8±2,4 EMV (p<0,001), 1,1±1,9 vienetų ŠŠP (p<0,001), 9 (5,6%) skirtas Octaplex preparatas. Tik vitamino K injekcijos vienetų vidutinis kiekis statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir buvo 0,6±0,8 su ir 0,6±1 be didžiojo kraujavimo (p=0,4). Lyginant išgyvenusius pacientus su mirusiais statistiškai reikšmingo skirtumo pagal tai, ar buvo skirtas gydymas, nebuvo, tačiau mirusiesiems vidutiniškai dažniau skirta ŠŠP - 1,1±1,9 vienetai mirusiesiems ir 0,5±1,2 vienetai išgyvusiems (p=0,001) bei dažniau skirtas Octaplex preparatas, 6 (10,7%) mirusiesiems ir 10 (2,2%) išgyvusiųjų (p<0,001).

3 lentelėje pateikiamas rizikos veiksnių pasiskirstymas absoliučiais skaičiais ir procentine išraiška tarp gydytų ir negydytų pacientų. Iš visų tirtų veiksnių tik anemija buvo statistiškai reikšmingai dažnesnė: tarp pacientų gavusių

gydymą - 221 (71,5%) pacientas su anemija gydymą gavo, o 100 (52,6%) - negavo (p<0,001). Pacientams, kurie gavo gydymą, anamnezėje taip pat buvo būdingesnis kraujavimas iš virškinimo trakto - 15 (4,9%) su gydymu ir 4 (1,9%) be gydymo (p=0,08) - ir trombocitopenija - 53 (17,2%) su ir 46 (22%) be gydymo (p=0,17) - tačiau šie skirtumai nebuvo statistiškai patikimi.

Atmetus mirusiuosius pacientus ir apribojus amžių 60-80 metų intervale, imtyje liko 260 pacientų, iš jų 139 (53,5%) vyrai, 121 (46,5%) moteris. Kraujavo 150 (57,7%), nekraujavo 110 (42,3%), didįjį kraujavimą patyrė 86 (33,1%) pacientai, be didžiojo kraujavimo 174 (66,9%) pacientai. Vidutinė hospitalizacijos trukmė buvo 10,7±7,4 dienos.

4 lentelėje pateikiama rizikos veiksnių įtaka vidutinei hospitalizacijos trukmei dienomis. Vidutinė hospitalizacijos trukmė nepriklausė nuo lyties ir buvo 10,5±7,8 dienos moterims ir 10,8±7 dienos vyrams, p=0,7. Hospitalizacija reikšmingai ilgėjo pacientams, kurie sirgo kepenų ligomis - 14,2±7,9 dienos sirgusiųjų ir 5,9±1,8 dienos - ne, p=0,04, taip pat pacientams, kuriems buvo nustatyta anemija, atitinkamai, 11,3±7,1 dienos su ir 9,4±7,8 dienos be, p=0,05, bei nustačius trombocitopeniją, atitinkamai 12,4±10,2 dienos su ir 10,2±6,4 dienos be, p=0,05. Taip pat, nors skirtumai ir nebuvo statistiškai reikšmingi, gana ryški ilgesnės hospitalizacijos trukmės tendencija nustatyta sirgusiems cukriniu diabetu, atitinkamai 12±8,7 dienos su ir 10,1±6,8 dienos be, p=0,08, bei inkstų ligomis, atitinkamai, 11,4±8,7 dienos su ir 10,2±6,2 dienos be, p=0,19.

5 lentelėje pateikiama vidutinė hospitalizacijos trukmė dienomis priklausomai nuo varfarino perdozavimo sukeltos komplikacijos. Hospitalizacijos ilgis tarp kraujavusiųjų - 11,8±8,7 dienos, nekraujavusiųjų - 9,1±4,6 dienos (p=0,003), patyrusių didįjį kraujavimą - 12,5±9,9 dienos, nepatyrusių - 9,8±5,5, p=0,005. Ypač ilgėjo pacientų, pa-

3 lentelė. Rizikos veiksnių pasiskirstymas absoliučiais skaičiais ir procentinė išraiška tarp gydytų ir negydytų pacientų

Rizikos veiksnys	Gydyti, n (%)	Negydyti, n (%)	p
Moteriška lytis, n=265	160 (51,8)	105 (50,2)	0,73
Arterinė hipertenzija, n=413	244 (79)	169 (80,9)	0,65
Inkstų liga anamnezėje, n=207	125 (40,5)	82 (39,2)	0,76
Kepenų liga anamnezėje, n=57	35 (11,3)	22 (10,5)	0,78
PSIP anamnezėje, n=38	21 (6,8)	17 (8,1)	0,57
Insultas anamnezėje, n=92	52 (16,8)	40 (19,1)	0,5
Kraujavimas iš VT anamnezėje, n=19	15 (4,9)	4 (1,9)	0,08
Cukrinis diabetas anamnezėje, n=112	65 (21)	47 (22,5)	0,69
Piktybinės ligos anamnezėje, n=104	64 (20,7)	40 (19,1)	0,68
Miokardo infarktas n=113	64 (20,7)	49 (23,4)	0,46
PATE ar GVT n=57	32 (10,4)	25 (12)	0,56
Anemija n=331	221 (71,5)	110 (52,6)	<0,001
Trombocitopenija n=99	53 (17,2)	46 (22)	0,17

4 lentelė. Rizikos veiksnių įtaka vidutinei hospitalizacijos trukmei dienomis

Rizikos veiksnys	Yra	Nėra	P reikšmė
Moteriška lytis n=121	10,5±7,8	10,8±7	0,7
Arterinė hipertenzija n=220	10,8±7,6	10,1±5,8	0,64
Inkstų liga anamnezėje n=108	11,4±8,7	10,2±6,2	0,19
Kepenų liga anamnezėje n=25	14,2±7,9	5,9±1,8	0,04
PSIP anamnezėje n=15	9,1±5,8	10,8±7,5	0,39
Insultas anamnezėje n=42	11,8±9,7	10,4±6,8	0,75
Kraujavimas iš VT anamnezėje n=14	10,4±8,8	10,7±7,3	0,26
Cukrinis diabetas anamnezėje n=69	12±8,7	10,1±6,8	0,08
Piktybinės ligos anamnezėje n=57	10,8±6,3	10,6±7,6	0,86
Miokardo infarktas n=61	11,5±8,4	10,4±7	0,32
PATE ar GVT n=26	11,7±5,1	10,6±7,6	0,44
Anemija n=175	11,3±7,1	9,4±7,8	0,05
Trombocitopenija n=53	12,4±10,2	10,2±6,4	0,05

tyrusių hemoraginį insultą, (n=12) hospitalizacijos trukmė – 23,3±18,3 dienos su ir 10,1±5,8 be insulto (p<0,001).

5 lentelė. Vidutinė hospitalizacijos trukmė dienomis priklausomai nuo varfarino perdozavimo sukeltos komplikacijos

Komplikacija	Yra	Nėra	P reikšmė
Kraujavimas: (n=150)	11,8±8,7	9,1±4,6	0,003
Hematurija (n=24)	10,2±4,8	10,7±7,6	0,88
Kraujavimas iš VT (n=80)	11,4±6,8	10,4±7,6	0,3
Vidinis kraujavimas (n=5)	15,4±10,3	10,6±7,3	0,15
Hemoraginis šokas (n=3)	9,3±1,5	10,7±7,4	0,75
Hemoraginis insultas (n=12)	23,3±18,2	10,1±5,8	<0,001
Didysis kraujavimas: (n=86)	12,5±9,9	9,8±5,5	0,005

Diskusija

Rezultatai parodė, jog įvykęs kraujavimas vidutinę hospitalizacijos trukmę pailgino nuo 9,1±4,6 d. iki 11,8±8,7 d. Toks rezultatas sutapo su kituose darbuose publikuojamais, tačiau šiame tyrime nustatyta hospitalizacijos trukmė priklausomai nuo kraujavimo lokalizacijos šiek tiek skyrėsi nuo kitų panašių darbų – esant kraujavimui iš virškinimo trakto vidutinė hospitalizacijos trukmė šiame tyrime buvo 11,4±6,8 d., kitų tyrėjų duomenimis - 10-11 d. ar 12,9±19,1 d. [1,2], įvykus hematurijai atitinkamai 10,2±4,8 d. vs 9 d. [18]. Iš-tikus hemoraginiam insultui hospitalizacija buvo ženkliai ilgesnė nei kituose tyrimuose (23,3±18,2 d. vs 13,1±15,2 d. ar 15 d.) [18,19]. Tik vidinio kraujavimo grupėje hospitalizacija buvo trumpesnė (15,4±10,3 d. vs 18 d.). Bendra hospitalizacijos trukmė įvykus kraujavimui šiame tyrime lyginant su kitų autorių publikuojamais rezultatais užėmė tarpinę poziciją: šiame darbe nustatyta 11,8±8,7 d. trukmė, tuo tarpu kituose tyrimuose šis rodiklis svyruoja nuo 8,9±9,8 d. iki 13±10 d. [19,20]. Gautus trukmės skirtumus galima paaiškinti tuo, jog į šį tyrimą buvo įtraukti ir tie pacientai, kuriems varfarino perdozavimas buvo ne tiesioginė hospitalizacijos priežastis, o papildoma komplikacija, ilginanti hospitalizaciją dėl kitų priežasčių. Šią prielaidą patvirtina tai, jog šiame tyrime nekraujavusių pacientų hospitalizacijos dienų skaičius buvo ženkliai didesnis nei kituose tyrimuose – 9,1±4,6 d. vs 4,7±8,8 d. [19]. Be to, į šį tyrimą skaičiuojant vidutinę hospitalizacijos trukmę nebuvo įtraukti pacientai vyresni nei 80 metų amžiaus.

Iš visų kraujavusių pacientų, net 92 (35,4%) patyrė hemoraginį insultą arba kraujavimą iš virškinimo trakto, o šios kraujavimo lokalizacijos susijusios su didele gydymo kaina. Be to, net 31,3% visos imties pacientų patyrė didįjį

kraujavimą, o tai beveik dvigubai didina hospitalizacijos išlaidas vienam pacientui lyginant su pacientais, nepatyrusiais kraujavimu [19].

Šiame tyrime taip pat nustatytas ženkliai didesnis gydymo komponentų sunaudojimas kraujavusiems pacientams, mažiau skiriantis tik vitamino K injekcijų sunaudojimui. Šis rezultatas atkartojo kitose studijose gautus rezultatus, kur didesnis gydymo komponentų sunaudojimas lėmė ženkliai didesnes išlaidas gydant pacientus [18,19,21,22]. Mažesni vitamino K sunaudojimo skirtumai tarp kraujavusių ir nekraujavusių galima paaiškinti tuo, jog vitaminas K paprastai skiriamas profilaktiškai, kai yra viršijamas INR terapinis indeksas, nepaisant to, ar yra kraujavimas, tuo tarpu kiti gydymo komponentai skiriami tik pasireiškus agresyvesniems kraujavimo reiškiniams, todėl jų sunaudojimas mažesnis, o skirtumas tarp grupių didesnis. Lyginant pacientus, patyrusius didį kraujavimą, su likusia imties dalimi, vidutinis gydymo komponentų sunaudojimo skirtumas dar didesnis: pacientų su didžiuoju kraujavimu gydymui vidutiniškai sunaudota $2,8 \pm 2,4$ eritrocitų masės vienetai, be didžiojo kraujavimo - $0,03 \pm 0,18$. Šviežiai šaldytos plazmos (ŠŠP) sunaudojimas atitinkamai skyrėsi $1,1 \pm 1,9$ vnt. vs. $0,3 \pm 0,8$ vnt. Iš šio rezultato akivaizdu, kad didysis kraujavimas yra pagrindinė kraujo komponentų sunaudojimo priežastis, tuo tarpu pacientai su mažu kraujavimu arba be kraujavimo tokį gydymą gavo labai retai. Lyginant šiuos rezultatus su RE-LY duomenų baze, eritrocitų masės vienetų sunaudojimas buvo labai panašus ($3,0 \pm 2,0$), tačiau RE-LY nustatė ženkliai didesnę ŠŠP sunaudojimą ($4,0 \pm 2,0$) [20]. Pastarąjį skirtumą galėjo nulemti skirtingos ŠŠP paskyrimo indikacijos Lietuvoje ir JAV (RE-LY tyrimas), bei skirtingas ŠŠP atsargų kiekis atitinkamose ligoninėse. Tuo tarpu žmogaus protrombino kompleksas šiame tyrime skirtas dažniau nei RE-LY duomenimis – $5,6\%$ vs $1,2\%$ [20]. Atsižvelgiant į tai, jog pagal gautus duomenis žmogaus protrombino komplekso preparatų bei eritrocitų masės vienetų sunaudojimas kasmet auga, o ŠŠP sunaudojimas išlieka stabilus, galima prognozuoti, jog ateityje šie skirtumai gali didėti. Be to, tai reiškia, kad išlaidos varfarino sukkelto kraujavimo padariniams gydyti taip pat sudarys vis didesnę finansinę naštą.

Išvados

Dėl vitamino K antagonistų perdozavimo įvykęs kraujavimas reikšmingai ilgina hospitalizacijos trukmę. Įvykusios komplikacijos taip pat susijusios su didesniu gydymo poreikiu. Pastaraisiais metais varfarino perdozavusių pacientų vis daugėja, todėl didėja gydymo priemonių sunaudojimas. Trombocitopenija - ilgesnės hospitalizacijos prognostinis faktorius, o anemija - ilgesnės hospitalizacijos ir didesnės gydymo poreikio tikimybės prognostinis faktorius.

Literatūra

1. Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation*. 1991;84(2):469-81.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.2.469>
2. Wol PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-88.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, van de Werf F. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206-1214.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
4. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893–900.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00007>
5. Andis Seilis, Elma Gailīte, editor. *Baltic Statistics on Medicines 2013-2015*. 2nd edition. Riga: Dardedze hologrāfija SIA; 2016.
6. Lane DA, Lip GY. Maintaining therapeutic anticoagulation: the importance of keeping "within range." *Chest*. 2007;131:1277-9.
<https://doi.org/10.1378/chest.07-0273>
7. van Walraven C, Oake N, Wells PS, et al. Burden of potentially avoidable anticoagulant-associated hemorrhagic and thromboembolic events in the elderly. *Chest*. 2007;131:1508-15.
<https://doi.org/10.1378/chest.06-2628>
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
10. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.025>
11. Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *Journal of Medical Economics*. 2014;17(8):587-598.
<https://doi.org/10.3111/13696998.2014.923891>

12. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e44S–88S.
13. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S–94S.
14. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylek EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S–75S.
15. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006;296:1858–66.
<https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1858>
16. Hamby L, Weeks WB, Malikowski C. Complications of warfarin therapy: causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Eff Clin Pract* 2000; 3: 179–84.
17. Ghate SR, Biskupiak J, Ye X, Kwong WJ, Brixner DI. All-cause and bleeding related health care costs in warfarin treated patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm* 2011; 17:672–84.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2011.17.9.672>
18. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, Pannach S, Kuhlisch E, Schellong SM. Hospitalization for vitamin K antagonist related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost* 2013; 11:651–9.
<https://doi.org/10.1111/jth.12148>
19. Ghate SR, Biskupiak J, Ye X, Kwong WJ, Brixner DI. All-cause and bleeding-related health care costs in warfarin treated patients with atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm* 2011;17(9):672-84.
<https://doi.org/10.18553/jmcp.2011.17.9.672>
20. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S. Management and Outcomes of Major Bleeding during Treatment with Dabigatran or Warfarin. *Circulation*. 2013;128(21):2325-32.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332>
21. Kim MM, Metlay J, Cohen A. et al. Hospitalizations costs associated with warfarin related bleeding events among oldest community dwelling adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;10(7):731-36.
<https://doi.org/10.1002/pds.1953>
22. Kim MH, Lin J, Hussein M, Kreilick C, Battleman D. Cost of atrial fibrillation in United States managed care organizations. *Adv Ther*. 2009;26(9):847-57.
<https://doi.org/10.1007/s12325-009-0066-x>

HOSPITALIZATION AND TREATMENT ANALYSIS AFTER VITAMIN K ANTAGONISTS OVERDOSE P. Šerpytis, S. Glaveckaitė, M. Lizaitis

Key words: vitamin K antagonists, warfarin overdose, hospitalization length, bleeding treatment.

Summary

Aim of the study – to find risk factors for longer hospitalization and additional treatment for patients with vitamin K antagonist overdose and to describe how hospitalization length and treatment quantities change after bleeding occurs. Methods. Following information about patients with vitamin K antagonists (warfarin) overdose was analysed: bleeding risk factors, overdose outcomes, hospitalization length, bleeding treatment. Results. 116 (77,3%) patients with bleeding and 48 (43,5%) without bleeding needed additional treatment for bleeding and/or following complications. ($p < 0,001$). Patients with bleeding event needed more red blood cell units ($p < 0,001$), fresh frozen plasma units ($p < 0,001$), vitamin K ($p = 0,03$). These differences are even bigger in group with major bleeding event ($p < 0,001$). Previously diagnosed anaemia is a risk factor for additional treatment need during hospitalization ($p < 0,001$). Average hospitalization length was longer for patients with anaemia ($p = 0,05$), thrombocytopenia ($p = 0,05$) or liver disease history ($p = 0,04$), hospitalization length was significantly longer for patients with bleeding event ($p = 0,003$), $11,8 \pm 8,7$ days and $9,1 \pm 4,6$ days respectively. The average hospitalization length for patients with haemorrhagic stroke was $23,3 \pm 18,2$ days. Conclusions. Vitamin K antagonists overdose requires additional treatment and longer hospitalization: average hospitalization length is 3 days longer after bleeding occurs, and red blood cell units consumption has grown 10 times over five years.

Correspondence to: mindaugas.lizaitis@gmail.com

Gauta 2017-05-30