

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA DOAK LIJEKOVA – PRIMJERNIK PRIKAZA SLUČAJEVA

IVANA ČELAP

KLINIČKI ZAVOD ZA KEMIJU, KBC SESTRE MILOSRDNICE

Slučaj 1

Muškarac u dobi od 83 godine zaprimljen je u hitnu kiruršku službu zbog bolova u desnoj nozi.

Deset dana ranije dijagnosticirana okluzija arterija nogu.

MSCT angiografija - potpuna okluzija desne poplitealne arterije, tibijalne arterije posterior i fibularne arterije te djelomičnu prohodnost desne tibijalne arterije anterior. Lijevo se prikazalo aneurizmatско proširenje zajedničke femoralne arterije, okluzija većeg dijela površinske femoralne arterije i lijeve poplitealne arterije u kojoj se prikazuje trombozirana aneurizma.

Pacijent je liječen konzervativno, utopljavanjem uz antitrombotsku terapiju.

Otpušten je s liječenja sa zaključkom da nema mogućnosti za operativno i endovaskularno liječenje te je u terapiju uveden aspirin (100 mg) i rivaroksaban (2 x 2,5 mg).

Slučaj 1 - nalazi

Pacijent je zadnju dozu rivaroksabana uzeo na dan primitka u hitnu službu, a tada je uvedena terapija niskomolekularnim heparinom.

Sljedeći dan (dan prije operativnog zahvata) izmjerena je koncentracija rivaroksabana u plazmi.

Pretraga:	Očekivane vrijednosti:	Primitak	24h nakon zadnje doze DOAK
rivaroksaban (ng/mL)	ACS, 2,5mg: MK: 9 (4-18), VK: 47 (13-123)	/	47
kreatinin (μmol/L)		194	154
eGFR (mL/min/1,73m ²)		27	36
DOASENSE FXa (negativan)	negativan	/	negativan
DOASENSE FIIa (negativan)	negativan	/	negativan
ClotPro FIIa (s) (< 90 s)	< 90 s	/	80
ClotPro FXa (s) (< 90 s)	< 90 s	/	71

Slučaj 1 - zaključak

Zbog uvođenja terapije niskomolekularnim heparinom, moguće su lažno povišene koncentracije rivaroksabana u plazmi, što potvrđuju kvalitativni rezultati određivanja prisutnosti anti-FXa inhibitora u urinu pomoću DOASENSE test trakica kao i analiza uzorka pune krvi na uređaju ClotPro, koji su pokazali da kod pacijenta nisu prisutne mjerljive koncentracije inhibitora FXa (rivaroksabana).

U ovakvim slučajevima predlaže se mjeriti koncentraciju lijekova inhibitora FXa u plazmi neposredno prije primjene sljedeće doze niskomolekularnog heparina kako bi se izbjegla interferencija i dobivanje lažno pozitivnih rezultata.

Slučaj 2

Pacijentica stara 74 godine s više komorbiditeta (arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, osteoartritis, osteoporoza, post-COVID stanje) zaprimljena je u hitni bolnički prijem zbog sinkope te slabosti desne strane tijela, spušenog kuta usana, otežanog govora i glavobolje, koji su se razvili tijekom rutinskog kliničkog pregleda kod reumatologa.

Kompjuterizirana tomografija (CT) - intracerebralni hematom veličine 4,2 cm uz prisutnost krvi u moždanim komorama. CT angiografija nije pokazala znakove arteriovenske malformacije ili aneurizme.

Kronična terapija: amiodaron, torasemid, bisoprolol-hidroklorotiazid, leflunomid, pantoprazol, kalcitriol i kalcijev citrat, te rivaroksaban (1 x 20 mg).

Visoke koncentracije rivaroksabana u plazmi - konzultiran klinički farmakolog koji je uputio na daljnje farmakogenetičko testiranje.

Slučaj 2 - nalazi

Pretraga	Rezultat	Očekivane vrijednosti
rivaroksaban kod primitka	902 ng/mL	NVAF, 20mg: MK: 44 (12 - 137), VK: 249 (184 - 343)
rivaroksaban 24h nakon ukidanja lijeka	45 ng/mL	
rivaroksaban 48h nakon ukidanja lijeka	0 ng/mL	
CYP 3A4*22	*1/*1	*1/*1
CYP 3A5*3	*3/*3	*1/*1

Slučaj 2 - zaključak

Farmakogenetička analiza je pokazala da je pacijentica intermedijarni metabolizator lijekova koji su supstrati CYP3A enzima.

Istodobna primjena lijekova koji se metaboliziraju istim putem (amiodaron i rivaroksaban) u ovom slučaju je pokazala snažnu farmakokinetičku interakciju.

Amiodaron kao inhibitor P-gp-a povećava koncentraciju rivaroksabana u plazmi što može rezultirati neželjenim antikoagulacijskim učinkom (krvarenjem).

Inicijalne studije nisu pokazale klinički značajne neželjene učinke istodobne primjene amiodarona i rivaroksabana (mogućnost manjih krvarenja), ali noviji dokazi idu u prilog izbjegavanja istodobne primjene ovih lijekova.

Slučaj 3

Muškarac u dobi od 88 godina hospitaliziran je zbog ponavljajućih simptoma cerebralne ishemije tijekom nekoliko dana, a ishemija mozga potvrđena je nalazom CT-a.

Prije hospitalizacije bolesnik je uzimao dabigatran (2 x 110 mg) zbog perzistentne atrijske fibrilacije.

Pacijentu su izmjerene vršne i minimalne koncentracije dabigatrana u krvi te je zbog niskih koncentracija pacijentu promijenjena terapija te je uveden rivaroksaban (1 x 20 mg).

Pretraga		1. dan	2. dan	3. dan	6. dan
dabigatran (ng/mL)	vršna koncentracija	35	16	19	/
	minimalna koncentracija	34	< 5	14	/
rivaroksaban (ng/mL)	vršna koncentracija	/	/	/	215
	minimalna koncentracija	/	/	/	30
Fibrinogen (g/L)	vršna koncentracija	2,8	/	/	4,2
	minimalna koncentracija	2,6	/	/	4,0
PV (%)	vršna koncentracija	49	52	51	128
	minimalna koncentracija	49	49	51	131
INR	vršna koncentracija	1,2	1,2	1,2	0,9
	minimalna koncentracija	1,2	1,2	1,2	0,9
APTV (s)	vršna koncentracija	45	38	33	26
	minimalna koncentracija	36	35	30	25
TV (s)	vršna koncentracija	145	30	33	15
	minimalna koncentracija	108	30	28	14
D-dimeri (mg/mL FEU)	vršna koncentracija	/	0,35	0,35	
	minimalna koncentracija	/	0,34	0,30	
Kreatinin (μ mol/L)		74		73	
eGFR (mL/min/1,73m ²)		76		79	

Slučaj 3 - zaključak

Trajno niska koncentracija DOAK u krvi tj. nemogućnost postizanja terapijskih vrijednosti rezultira neodgovarajućim antikoagulacijskim učinkom i posljedično trombotičkim komplikacijama.

Nužno je kvantitativno određivanje koncentracije DOAK lijekova u specifičnim kliničkim situacijama s ciljem donošenja daljnjih kliničkih odluka i poboljšanja skrbi o pacijentu.

Slučaj 4

Muškarac u dobi od 89 godina primljen je u hitnu službu u somnolentnom stanju, s izrazito niskim krvnim pritiskom.

Pacijentu je naknadno dijagnosticirana disekcija abdominalne aorte.

Zbog otežanog kontakta nije se mogao dobiti podatak o lijekovima koje pacijent uzima.

Niske vrijednosti PV/INR - kumarinska terapija?

Prije operativnog zahvata adekvatna hemostaza pokušala se postići primjenom vitamina K i pripravaka svježe smrznute plazme.

Slučaj 4 - nalazi

Pretraga	1. mjerenje	2. mjerenje
dabigatran (ng/mL)	/	968
PV (%)	< 8	< 8
INR	> 5,3	> 5,3
APTV (s)	88	/
TV (s)	/	> 150
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	136	/
eGFR (mL/min/1,73m ²)	39	/
Hemoglobin (g/L)	101	/

Slučaj 4 - zaključak

Iako je pretraga trombinsko vrijeme hitna pretraga, u ovom slučaju nije bila zatražena u sklopu inicijalne obrade.

Rezultat PV/INR kod ovog pacijenta doveo do odgode kliničke odluke o primjeni lijeka koji neutralizira učinak dabigatrana (idarucizumab, *Praxbind*[®]).

U ovom slučaju, iznimno visoka koncentracija dabigatrana u krvi posljedica je akutnog zatajenja bubrega uzrokovanog disekcijom abdominalne aorte.

Slučaj 5

Iako je pretraga trombinsko vrijeme hitna pretraga, u ovom slučaju nije bila zatražena u sklopu inicijalne obrade.

Rezultat PV/INR kod ovog pacijenta doveo do odgode kliničke odluke o primjeni lijeka koji neutralizira učinak dabigatrana (idarucizumab, *Praxbind*[®]).

U ovom slučaju, iznimno visoka koncentracija dabigatrana u krvi posljedica je akutnog zatajenja bubrega uzrokovanog disekcijom abdominalne aorte.

Slučaj 5 - nalazi

Pretraga	Prijem	12h nakon primitka	3 dana nakon ukidanja DOAK terapije
Dabigatran (ng/mL)	> 1000	> 1000	12
Fibrinogen (g/L)	< 0,8	< 0,8	/
PV (%)	< 7	< 7	115
INR	> 5,5	> 5,5	1,0
APTV (s)	> 160	> 160	25
TV (s)	> 150	> 150	/
Kreatinin (μmol/L)	57	107	54
eGFR (mL/min/1,73m ²)	78	39	79

Slučaj 5 - zaključak

Ovaj slučaj prikazuje tešku intoksikaciju dabigatranom te je pacijentici ukinuta daljnja antikoagulacijska terapija.

Do sada je poznato da istodobna primjena levetiracetama i dabigatrana može smanjiti antikoagulacijski efekt dabigatrana, indukcijom i/ili kompeticijom P-gp-a.