

# Krvarenja u oku u bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji varfarinom

Sonja Stastny, Nenad Vukojević, Tomislav Jukić, Igor Petriček, Mirna Zlatar, Vitomir Arsić

Klinika za očne bolesti KBC-a Zagreb

**SAŽETAK** Krvarenje u oku vrlo je česta pojava u bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji. Najčešće je povezano s terapijom varfarinom, kao jednim od najčešće primjenjivanih oralnih antikoagulansa. Spontana krvarenja povezana s oralnom primjenom antikoagulansa najčešće nastaju u sklopu povećanoga venskoga tlaka npr. zbog energičnog vježbanja, kašljanja, povraćanja, kihanja, snažnog trljanja oka, naprezanja, dok do produljenih krvarenja dolazi u bolesnika koji su podvrgnuti očnoj kirurgiji. U većini slučajeva liječenje hematoma vjeđa, supkonjunktivalnog krvarenja i akutnog odignuća stražnje staklovine, nije potrebno, dok krvarenja u prednju očnu sobicu, krvarenja u staklovinu, preretinalna i intraretinalna krvarenja najčešće zahtijevaju liječenje jer u tim slučajevima postoji opasnost oštećenja vidne funkcije.

**KLJUČNE RIJEČI** oko; antikoagulantna terapija; supkonjunktivalno krvarenje; hifema; očna kirurgija; varfarin

Peroralni antikoagulantni lijekovi danas su široko primjenjivani lijekovi.<sup>1</sup> Oralni antikoagulantni lijekovi učinkoviti su u primarnoj i sekundarnoj prevenciji venskih tromboembolija, u prevenciji sustavne embolizacije u bolesnika s umjetnim srčanim valvulama.<sup>1,2</sup> Učinkoviti su u liječenju plućne embolije bez znakova šoka, akutnoj emboliji perifernih arterija, liječenju tromboze dubinskih vena. Isto tako, antikoagulantna se terapija može primjenjivati u DIK-u, akutnom infarktu miokarda, dilatativnoj kardiomiopatiji, koronarnom premoštenju te kod moždanog udara.

Oralni antikoagulansi su derivati vitamina K.<sup>3</sup> Najčešće primjenjivani oralni antikoagulansi su derivati kumarina, od kojih se najčešće rabi varfarin. Sam varfarin je jedini od pripravaka koji se može davati parenteralno, ali se većinom daje peroralno. Na dozu oralnih antikoagulansa utječe niz fizioloških i patoloških čimbenika, npr. unos vitamina K prehranom i sadržaj vitamina K u organizmu, druge bolesti, kao i istodobna primjena drugih lijekova.<sup>4,5</sup>

Najčešća nuspojava antikoagulantnih lijekova jest krvarenje zbog predoziranja ili neke od interakcija s drugim lijekovima ili zbog određenog stanja bolesnika. Učestalost i jakost krvarenja mogu se smanjiti brižnim praćenjem bolesnika i određivanjem protrombinskoga vremena (PV-a) i INR-a.

Treba naglasiti da danas na tržištu postoji i nova skupina oralnih antikoagulansa, to su oralni izravni inhibitori trombina – dabigatrin eteksilat te oralni inhibitor čimbenika Xa – rivaroksaban i apiksaban.<sup>3,6-9</sup> Oni su značajni zato jer uz njihovu primjenu nije potrebno

rutinski nadzirati koagulaciju te će u budućnosti oralni inhibitori trombina i čimbenika Xa dovesti u pitanje dominantnu ulogu varfarina u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti.

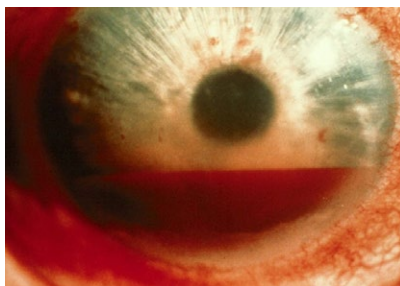
## SPONTANA KRVARENJA U OKU U BOLESNIKA NA ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI

**Hematom gornje i donje vjeđe.** To su nakupine krvi izvan krvnih žila, u potkožnom tkivu. Takvi hematomi, koji nastaju u rahlim tkivima, mogu se pokretati pod utjecajem sile teže te se često nazivaju i sliježećim hematomima. U bolesnika koji uzimaju oralnu antikoagulantnu terapiju, najčešće nastaju spontano, posebice ako bolesnici imaju još i pridruženi povišeni arterijski tlak. Obično prolaze spontano za tjedan do 10 dana, te uglavnom nije potrebna nikakva terapija, ako je hematom opsežniji mogu se primijeniti heparinske masti.

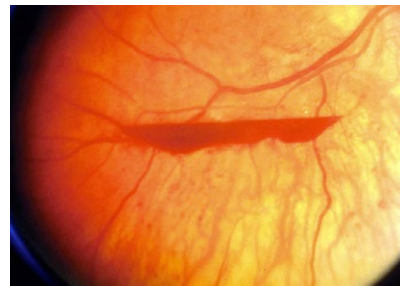
**Supkonjunktivalno krvarenje (*hyposphagma*).** Supkonjunktivalno krvarenje nalazi se između spojnice i bjeloočnice.<sup>10</sup> Spojnica je tanka membrana koja prekriva unutrašnju površinu vjeđa te bjeloočnicu i sadržava brojne krhke krvne žilice koje imaju nutritivnu i oksidacijsku ulogu i koje lako mogu puknuti. Kad se to dogodi, krv odlazi u prostor između spojnice i bjeloočnice. Supkonjunktivalno krvarenje je čest razlog dolaska bolesnika u hitnu oftalmološku ambulantu zbog dramatičnog izgleda, ali najčešće je to bezbolno i sasvim bezopasno stanje. Može se usporediti s modricom na koži i, iako se nešto češće pojavljuje u starijih osoba, može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Većinom je unilateralno te ne



SLIKA 1. Supkonjunktivalno krvarenje



SLIKA 2. Krvarenje u prednju očnu sobicu



SLIKA 3. Preretinalno krvarenje

utječe na vidnu oštrinu. Najčešće prolazi spontano za 10 do 14 dana i ne uzrokuje nikakve smetnje. U nekim slučajevima bolesnici se mogu žaliti na osjećaj nelagode pa je u tim slučajevima uobičajeno propisati mirovanje, vitamin C peroralno i lokalno Potassium-U kapi 3 puta na dan tijekom 14 dana (slika 1).<sup>10,11</sup>

#### Krvarenje u prednju očnu sobicu (*hyphema*).

Hifema je pojava krvi u prednjoj očnoj sobici. Ovisno o visini samog stupca krvi u prednjoj očnoj sobici, može uzrokovati povišenje očnoga tlaka i ozbiljno smanjenje vidne oštrine. U slučaju povišenja očnoga tlaka zahtijeva primjenu antiglaukomske terapije, ležanje na povišenom uzglavlju te redovite kontrole oftalmologa. Zbog ozbiljnosti stanja i ovisno o stanju bolesnika, ponekad je potrebna i hospitalizacija te kirurško liječenje (slika 2).<sup>12</sup>

**Krvarenje u staklovinu (*haemophthalmus*).** Krvarenje u staklovinu, ovisno o intenzitetu, također je ozbiljnije stanje koje se može očitovati smanjenom vidnom oštrinom, zamagljenjem vida te flotirajućim mutninama. Sami antikoagulantni lijekovi mogu uzrokovati spontano krvarenje u staklovinu, ali isto tako mogu u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji produljiti vrijeme krvarenja, što je uzrokovano nekim drugim patološkim stanjem, npr. krvarenje u bolesnika koji boluju od proliferativne dijabetičke retinopatije. Važno je istaknuti povezanost rivaroksabana sa spontanom krvarenjem u staklovinu te povećan rizik za krvarenje u prijelaznom razdoblju pri prelasku s klasičnih oralnih antikoagulantnih lijekova na rivaroksaban.<sup>13</sup>

**Akutno stražnje odignuće staklovine.** Pokazana je povećana incidencija odignuća stražnje staklovine s krvarenjem u staklovinu u bolesnika koji uzimaju pripravke acetilsalicilne kiseline, klopidogetrel ili varfarin. Očni simptomi očituju se zamagljenjem vida, mušicama te bljeskovima. U dijagnostici, uz pregled očne pozadine pomaže i UZV pregled. Budući da se krv spontano resorbira, u većini je slučajeva potrebno samo praćenje.<sup>13</sup> Bolesnicima se preporučuje mirovanje, odnosno suzdržavanje od težih fizičkih aktivnosti.

**Intraretinalna krvarenja.** Intraretinalna krvarenja češća su u bolesnika s nekom već preegzistirajućom očnom patološkom promjenom, npr., mrežnične vaskularne bolesti, kao što su dijabetička retinopatija, arterijska hipertenzija, u bolesnika koji već dulje vrijeme primaju antikoagulantnu terapiju te u starijih bolesnika.

U navedenih bolesnika moguća je, iako rijetko, i

pojava subretinalnih, preretinalnih te peripapilarnih krvarenja oko papile vidnoga živca (slika 3).<sup>14</sup>

#### UPORABA ANTIKOAGULANTNIH LIJEKOVA U BOLESNIKA KOJI SU PODVRGNUTI OČNOJ KIRURGIJI

Mnogi bolesnici koji su podvrgnuti zahvatima u sklopu očne kirurgije primaju antikoagulantnu terapiju. Primjena antikoagulantne terapije i sama manipulacija tijekom zahvata u očnoj kirurgiji, mogu povećati rizik za krvarenje.<sup>15,16</sup> No, s druge strane neuporaba navedenih lijekova tijekom zahvata može povećati rizik za moždani udar, infarkt miokarda te tromboemboliju.

#### Antikoagulantni lijekovi i operacija katarakte.

Operacija katarakte jedna je od najčešćih operacija u oftalmologiji te jedna od najčešće izvođenih operacija uopće. Kataraktu većinom imaju ljudi starije životne dobi, koji već imaju neku pridruženu sustavnu bolest, kao npr. koronarnu arterijsku bolest, hipertenziju, šećernu bolest. Takvi bolesnici imaju povećan rizik za suprakoroidalno krvarenje. Operacija katarakte izvodi se, u većini slučajeva, u lokalnoj anesteziji i metodom ultrazvučne fakoemulzifikacije te je rizik za krvarenje pri takvoj vrsti zahvata sveden na minimum. No, u manjem broju slučajeva kirurzi se odlučuju za klasični pristup operaciji katarakte, ekstrakapsularnu operaciju (ECCE), pri kojoj postoji povećan rizik za krvarenje. Zbog toga se, prema današnjim spoznajama, preporučuje ukidanje oralne antikoagulantne terapije tri do pet dana prije same operacije te se terapija varfarinom, dan prije i dan nakon operacije, ukida i uvode se pripravci niskomolekularnoga heparina.<sup>17-19</sup>

**Antikoagulantni lijekovi i vitreoretinalna kirurgija.** Sama vitreoretinalna kirurgija zbog manipulacija s retinom ima i sama po sebi mnogobrojne komplikacije u smislu krvarenja. No, prema današnjim spoznajama ne preporučuje se ukidanje antikoagulantne terapije tijekom zahvata u vitreoretinalnoj kirurgiji, iako su do sada u literaturi opisane određene komplikacije. Od komplikacija važno je istaknuti: krvarenje u staklovinu, subretinalno krvarenje tijekom konvencionalne operacije odignuća mrežnice te postoperativno hemoragično koroidalno odignuće.<sup>20-22</sup>

#### Antikoagulantna terapija u kirurgiji glaukoma.

U bolesnika na antikoagulantnoj terapiji, podvrgnutih

kirurškim zahvatima u sklopu operacije glaukoma, posebice trabekulotomije, opisan je povećan rizik za krvarenje. Do sada su opisane pojave suprakoroidalnoga krvarenja, krvarenja u supkonjunktivalni filtracijski mjehurić i krvarenja u prednju očnu sobicu.<sup>23,24</sup>

**Okuloplastična kirurgija, refraktivna kirurgija i kirurgija strabizma.** Do sada nisu opisani povećani rizici za očna krvarenja vezani uz navedene kirurške procedure u bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji.<sup>25,26</sup>

U bolnicama u Republici Hrvatskoj uobičajena je klinička praksa prije svakoga očnog kirurškog zahvata u bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji tri dana prije zahvata prekinuti primjenu oralne antikoagulantne terapije. Isto tako, svakoga bolesnika prije operacije pregleda anesteziolog te je, večer prije kirurškoga zahvata i dan nakon zahvata indicirana supkutana antikoagulantna terapija niskomolekularnim heparinom, nakon čega se u terapiju ponovno uvodi oralna antikoagulantna terapija.

## ZAKLJUČAK

Antikoagulantni su lijekovi danas široko primjenjivani lijekovi za liječenje i prevenciju tromboembolijskih stanja. Zbog pojave krvarenja kao jedne od njihovih najvažnijih nuspojava, potrebno ih je primjenjivati s posebnim oprezom. Određena krvarenja u oku mogu izgledati prilično dramatično, ali su bezbolna i sasvim bezopasna stanja koja ne utječu znatnije na vidnu funkciju, kao npr. supkonjunktivalno krvarenje. S druge strane, pojava krvarenja u prednjoj očnoj sobici ili krvarenje u staklovinu i krvarenja na stražnjem dijelu oka, mogu biti znatno ozbiljnija i znatno utjecati na vidnu funkciju.

Liječnici i bolesnici koji primjenjuju oralnu antikoagulantnu terapiju moraju biti upoznati s mogućnošću krvarenja te, u slučaju pojave krvarenja, bolesnika uputiti na pregled oftalmologu kako bi se spriječile moguće neželjene posljedice na vidnu funkciju.

## Ocular hemorrhage in patients on oral anticoagulant warfarin therapy

Sonja Stastny, Nenad Vukojević, Tomislav Jukić, Igor Petriček, Mirna Zlata, Vitomir Arsić

Department of Ophthalmology, University Hospital Center Zagreb, Croatia

**SUMMARY** Ocular hemorrhage is very common in patients receiving oral anticoagulant therapy. It is usually associated with warfarin therapy, which is the most frequently used oral anticoagulant. Spontaneous bleeding associated with oral administration of anticoagulants occur mostly due to the increased venous pressure, due to e.g. vigorous exercise, coughing, vomiting, sneezing, strong rubbing of an eye, or strain. Prolonged bleeding occurs in patients undergoing ophthalmic surgery. In most cases, treatment of eyelid hematoma, subconjunctival hemorrhage and acute posterior vitreous detachment is not necessary. Bleeding in the anterior chamber and bleeding in vitreous (preretinal and intraretinal) usually requires treatment, due to the risk of damage to visual function.

**KEY WORDS** anticoagulants; eye; hyphema; ophthalmic surgery; subconjunctival hemorrhage; warfarin

### LITERATURA

1. Ferreira JL, Wipf JE. Pharmacologic Therapies in Anticoagulation. Med Clin North Am. 2016 Jul;100(4):695-718.
2. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism: evidence from major clinical trials. Semin Hematol. 2014 Apr;51(2):121-30.
3. Riva N, Ageno W. Pros and cons of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Semin Thromb Hemost. 2015 Mar;41(2):178-87.
4. Sawicka-Powierza J, Rogowska-Szadkowska D, Oltarzewska AM, Chlabicz S. Factors influencing activity of oral anticoagulants. Interactions with drugs and food. Pol Merkur Lekarski. 2008 May;24(143):458-62.
5. Ewen S, Rettig-Ewen V, Mahfoud F, et al. Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy. Clin Res Cardiol. 2014 Mar;103(3):173-82.
6. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. J Intern Med. 2014 Jan;275(1):1-11.
7. Abe J, Umetsu R, Kato Y, et al. Evaluation of Dabigatran- and Warfarin-Associated Hemorrhagic Events Using the FDA-Adverse Event Reporting System Database Stratified by Age. Int J Med Sci. 2015 Mar 28;12(4):312-21.
8. Gehrie E, Tormey C. Novel oral anticoagulants: efficacy, laboratory measurement, and approaches to emergent reversal. Arch Pathol Lab Med. 2015 May; 139(5):687-92.
9. Saraf K, Morris PD, Garg P, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): clinical evidence and therapeutic considerations. Postgrad Med J. 2014 Sep;90(1067):520-8.
10. Leiker LL, Mehta BH, Pruchnicki MC, Rodis JL. Risk factors and complications of subconjunctival hemorrhages in patients taking warfarin. Optometry. 2009 May;80(5):227-31.
11. Groomer AE, Terry JE, Westblom TU. Subconjunctival and external hemorrhage secondary to oral anticoagulation. J Am Optom Assoc. 1990 Oct;61(10):770-5.
12. Dharmasena A, Watts GM. Bilateral spontaneous hyphaema: case report and review of literature. J Thromb Thrombolysis. 2013 Oct;36(3):343-5.
13. Witmer MT, Cohen SM. Oral anticoagulation and the risk of vitreous hemorrhage and retinal tears in eyes with acute posterior vitreous detachment. Retina. 2013 Mar;33(3):621-6.
14. Bopp S. Subretinal hemorrhage. Natural course and staging. Ophthalmology. 2012 Jul;109(7):635-43.
15. Kent TL, Custer PL. Bleeding complications in both anticoagulated and nonanticoagulated surgical patients. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2013 Mar-Apr; 29(2):113-7.
16. Mukherjee R, Kiire CA, Ruparelia N, et al. Managing antiplatelet and anticoagulant drugs in patients undergoing elective ophthalmic surgery. Authors' response. Br J Ophthalmol. 2014 Aug;98(8):1136-7.
17. Kara-Junior N, Santhiago MR, Almeida HG, et al. Safety of warfarin therapy during cataract surgery under topical anesthesia. Arq Bras Oftalmol. 2015 May-Jun; 78(3):173-4.
18. Barequet IS, Sachs D, Shenkman B, et al. Risk assessment of simple phacoemulsification in patients on combined anticoagulant and antiplatelet therapy. J Cataract Refract Surg. 2011 Aug;37(8):1434-8.
19. Kobayashi H. Evaluation of the need to discontinue antiplatelet and anticoagulant medications before cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2010 Jul;36(7):1115-9.
20. Ryan A, Saad T, Kirwan C, et al. Maintenance of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy for vitreoretinal surgery. Clin Experiment Ophthalmol. 2013 May-Jun;41(4):387-95.
21. Oh J, Smiddy WE, Kim SS. Antiplatelet and anticoagulation therapy in vitreoretinal surgery. Am J Ophthalmol. 2011 Jun;151(6):934-939.e3.
22. Chandra A, Jazayeri F, Williamson TH. Warfarin in vitreoretinal surgery: a case controlled series. Br J Ophthalmol. 2011 Jul;95(7):976-8.
23. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Glaucoma Surgery and Anticoagulant Therapy--Reply. JAMA Ophthalmol. 2015 Nov;133(11):1365.
24. Grzybowski A. Glaucoma Surgery and Anticoagulant Therapy. JAMA Ophthalmol. 2015 Nov;133(11):1364-5.
25. Esparaz ES, Sobel RK. Perioperative management of anticoagulants and antiplatelet agents in ophthalmic surgery. Curr Opin Ophthalmol. 2015 Jul;26(5):422-8.
26. Kemp PS, Larson SA, Drack AV. Strabismus surgery in patients receiving warfarin anticoagulation. J AAPOS. 2014 Feb;18(1):84-6.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Sonja Stastny, dr. med.  
Klinika za očne bolesti, KBC Zagreb, Rebro; Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
E-mail: vranduk@yahoo.com; Telefon: +385 1 2388 430