



PREMOS UJÚCA LIE BA (bridging therapy)

I. vydanie, 2007

„*Docendo discimus*“
Seneca

Medifórum - nekomer né vzdelávacie centrum GSK

Všetky práva sú vyhradené. Žiadna časť tejto publikácie nesmie byť reprodukováná, uchovávaná vo vyhradenom systéme alebo prevedená do inej podoby bez predchádzajúceho súhlasu vzdelávacieho centra Medifórum.

Medifórum

GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava, www.gsk.sk

Tel.: 02/4826 1111, fax: 02/4826 1110

PREMOS UJÚCA LIE BA (bridging therapy)

Manažment prevencie perioperačného tromboembolizmu u pacientov na dlhodobej perorálnej antikoagulačnej terapii, ktorí vyžadujú krátkodobé prerušenie liečby warfarínom pred plánovaným invazívnym zákrokom.

I. vydanie, 2007

Autorský kolektív:

MUDr. Juraj Chudej
doc. MUDr. Dušan Mištuna PhD.
doc. MUDr. Ján Staško, PhD.
h. doc. MUDr. Miroslava Dobrotová, PhD.
prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Schválené Výborom odbornej pracovnej skupiny
Slovenskej spoločnosti hemostázy a trombózy (2007)

Zoznam použitých skratiek

PAT	- perorálna antikoagulačná terapia
TE	- tromboembolizmus
VTE	- venózný tromboembolizmus
LMWH	- nízkomolekulový heparín
UFH	- nefrakcionovaný heparín
INR	- International normalized ratio
aPTT	- aktivovaný parciálny tromboplastínový čas
PC	- proteín C
PS	- proteín S
FV	- koagulačný faktor 5
GIT	- gastrointestinálny trakt
TIA	- tranzitórny ischemický atak
NCMP	- náhla cievna mozgová príhoda
K	- avá komora
EF	- ejekčná frakcia
ZP	- prvá zmrazená plazma

Upozornenie:

Toto odporúčanie presahuje rámec SPC.

Úvod



Na zníženie rizika rozsiahleho krvácania spojeného s invazívnymi zákrokmi u pacientov na dlhodobej perorálnej antikoagulačnej terapii (PAT) sa odporúča prerušenie liečby warfarínom. Toto perioperačné vysadenie warfarínu sa spája so zvýšeným rizikom tromboembolických komplikácií (TE). Na minimalizáciu tohto rizika boli vyvinuté režimy s použitím heparínu (LMWH alebo UFH), aby sa skrátila doba, počas ktorej je pacient „nechránený“. Najzávažnejším rizikom premošujúcej liečby je krvácanie.

Stratifikácia zákrokov pod a rizika

Riziko perioperačného TE sa spája s niekoľkými faktormi:

1. Vlastné riziko spojené so základným ochorením, kvôli ktorému bola začatá antikoagulačná liečba.
2. Trombofília spojená s chirurgickým zákrokom. Chirurgické zákroky zvyšujú riziko VTE aktiváciou viacerých trombogénnych faktorov.
3. Možný hyperkoagulačný stav po vysadení warfarínu („rebound hypercoagulability“).

Stratifikácia zákrokov podľa rizika krvácania:

1. Vysoké riziko - ortopedické operácie (artroplastiky bedrového a kolenného kĺbu, operácie pre fraktúry femuru), polypektómia, laminektómia, neurochirurgické operácie, veľké brušné a hrudné operácie, biopsia obličky, transuretrálna resekcia prostaty, endoskopická sfinkterektómia, cievne operácie, operácie tumoru, operácie trvajúce >1 hodinu
2. Nízke riziko - extrakcia zubov, operácia katarakty, implantácia kardiostimulátora, artrocentéza, hernioplastika, hemoroidektómia, kožné zákroky a GIT endoskopie (aj s biopsiou)

Dôležitým faktorom pre voľbu antikoagulačnej stratégie je kvantifikácia dôsledkov perioperačného TE a krvácania.

Prerušenie liečby warfarínom vyúsťuje v postupný pokles INR. Podávanie LMWH v liečbe a prevencii TE do značnej miery nahradilo UFH. Neexistujú žiadne kontrolované štúdie porovnávajúce LMWH a UFH pri perioperačnej prenosnej liečbe.

Premos ujúce režimy



I. Vysoké riziko TE

a) VTE

- fibrilácia predsieni s anamnézou TIA alebo NCMP alebo s intrakardiálnym trombom
- recidivujúce (2 a viac) arteriálne alebo venózne TE príhody
- TE v predchádzajúcich 3 mesiacoch
- známy trombofilný stav - deficit PC, deficit PS, deficit antitrombínu, FV Leiden, homozygotná forma, antifosfolipidový syndróm a pod.

1. 4 dni pred zákrokom vysadi warfarín
2. 2 dni pred zákrokom nasadi plnú terapeutickú dávku LMWH (pri INR<2)
3. 12 hodín pred zákrokom vysadi LMWH
4. v de zákroku skontrolova INR, malo by by <1,5
5. približne 6-12 hodín po zákroku nasadi plnú terapeutickú dávku LMWH po posúdení poopera ného rizika krvácania
6. warfarín nasadi po posúdení poopera ného rizika krvácania z opera nej rany, ak je riziko krvácania minimálne, možno za a v 1. poopera ný de po obnovení p.o. príjmu. (Toto rozhodnutie je ovplyvnené 48-72 h trvajúcim oneskorením ú inku antagonistov vitamínu K.)
7. 3-5 dní po za atí podávania warfarínu pravidelne monitorova INR, vysadi LMWH, ak hodnota INR dosiahne $\geq 2,0$

b) Vysoké riziko TE u mechanických náhrad chlopní

Náhrada trikuspidálnej/mitrálnej chlopne alebo aortálnej chlopne asociovaná s:

- fibriláciou predsieni
- dysfunkciou K (EF <30%)
- anamnézou TE
- hyperkoagula ným stavom

U pacientov s mechanickými náhradami chlopní bol UFH štandardným liekom vo by pri premos ujúcej terapii. Prvé štúdie s premos ovacou lie bou LMWH odhalli zvýšené riziko TE u tehotných žien s mechanickými náhradami srdcových chlopní. (Z dôvodu nedostatokých komparatívnych štúdií dáva American College

of Cardiology/American Heart Association svoje najvyššie odporúčania (Ia) liečbe UFH a liečbe LMWH odporúčaniami (Ib.)

1. 4 dni pred zákrokom vysadí warfarín
2. 2 dni pred zákrokom (pri $INR < 2$) začať s kontinuálnym podávaním UFH, pri udržiavaní aPTT 55-70 sekúnd
3. 6 hodín pred zákrokom vysadí heparín
4. v deň zákroku skontrolovať INR, malo by byť $< 1,5$
5. približne 6-12 hodín po zákroku nasadiť UFH, po posúdení pooperačného rizika krvácania a pokračovať v liečbe tým $INR \geq 2,0$
6. warfarín nasadiť po posúdení pooperačného rizika krvácania z operačnej rany. Ak je riziko krvácania minimálne, možno začať v 1. pooperačnom deň po obnovení p.o. príjmu. (Toto rozhodnutie je ovplyvnené 48-72 h trvajúcim oneskorením účinku antagonistov vitamínu K.)
7. 3-5 dní po začatí podávania warfarínu pravidelne monitorovať INR, vysadiť UFH, ak hodnota INR dosiahne $\geq 2,0$

II. Vysoké riziko TE - plánovaná operácia s vyššou profylaktickou dávkou LMWH

- cerebrovaskulárna choroba s opakovanými (2 a viac) mozgovými príhodami alebo tranzitórnymi ischemickými atakami bez rizikových faktorov pre kardiálny embolizmus
- novšia mechanická (chlopňová) náhrada Mi chlopne
- staršia mechanická náhrada Ao chlopne
- fibrilácia predsieni bez anamnézy kardiálneho embolizmu, ale s mnohými (2 a viac) rizikami pre kardiálny embolizmus
- venóznym tromboembolizmus opakovane prekonaný pred viac ako 3 až 6 mesiacmi

1. 4 dni pred zákrokom vysadí warfarín
2. 2 dni pred zákrokom nasadiť vyššiu profylaktickú dávku LMWH
3. 12 hodín pred zákrokom vysadí LMWH
4. v deň zákroku skontrolovať INR, malo by byť $< 1,5$
5. približne 6-8 hodín po zákroku nasadiť vyššiu profylaktickú dávku LMWH
6. warfarín začať podávať 2. deň po zákroku (so zreteľom na riziko krvácania po zákroku)
7. 3-5 dní po začatí podávania warfarínu pravidelne monitorovať INR, vysadiť LMWH, ak hodnota INR dosiahne $> 2,0$.

III. Nízke riziko TE

1. 4 dni pred zákrokom vysadí warfarín
2. v de zákroku - kontrola INR, malo by by <1,5
3. po zákroku - znova nasadí warfarín.

Potreba rýchleho zrušenia ú inku warfarínu (urgentný zákrok)



a) Rýchle zrušenie ú inku warfarínu do 4-24 h:

Podá ≤ 5 mg Vitamínu K p.o. alebo $\leq 2,5$ mg v pomalej i.v. injekcii. Vzhľadom na takmer úplnú absorpciu je p.o. podanie vitamínu K takmer rovnako výhodné ako i.v. podanie s len nepatrným oneskorením ú inku zapríčineným trvaním absorpcie v GITe.

Dávka 10 mg vitamínu K kompletne zruší ú inok warfarínu, preto sa odporujú nižšie dávky, ak je treba len čiastočnú úpravu INR. Ak je po 24 hodinách hodnota INR stále vysoká, možno podanie vitamínu K zopakovať.

b) Rýchle zrušenie ú inku warfarínu do 1 h:

Podá koncentrát protrombínového komplexu 25-50 j./kg ako pomalý i.v. bolus (1 ml/min). Prvá zmrazená plazma (10-15 ml/kg) sa používa jedine v prípade, že koncentrát protrombínového komplexu nie je k dispozícii.

Záver a upozornenia



Premosujúca liečba musí byť u každého pacienta aplikovaná individuálne a „ušíť na mieru“. Vyžaduje starostlivý výber pacientov indikovaných na premosujúcu liečbu vrátane individuálneho zváženia opätovného zahájenia p.o. antikoagulačnej liečby po zákroku. Pri voľbe premosujúcej liečby treba prihliadať aj na stratifikáciu operačných zákrokov podľa rizika TE komplikácií.

Z praktických dôvodov je premosujúca liečba LMWH vylúčená u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 150 kg. Riziko predávkovania stúpa s rastúcou telesnou hmotnosťou, pretože vzťah medzi distribuovaným objemom LMWH a hmotnosťou nie je lineárny. Pacienti ťažší ako 150 kg by mali byť prijatí na hospitalizáciu a liečení UFH, pričom monitorujeme aPTT každých 6 hodín. UFH sa vysadí 5 hodín pred operáciou.

Existujú dôkazy, že mnohí pacienti môžu podstúpiť stomatologické zákroky, operáciu katarakty a diagnostickú endoskopiю bez prerušenia antikoagulačnej liečby.

