



PREMOSTŤUJÚCA LIEČBA (bridging therapy)

I. vydanie, 2007

„*Docendo discimus*“
Seneca

Medifórum - nekomerčné vzdelávacie centrum GSK

Všetky práva sú vyhradené. Žiadna časť tejto publikácie nesmie byť reprodukováaná, uchovávaná vo vyhľadávacom 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

PREMOSTUJÚCA LIEČBA (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 ratioň
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
ĽK	- ľavá komora
EF	- ejekčná frakcia
ČZP	- čerstvá 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 premostujúcej liečby je krvácanie.

Stratifikácia zákrokov podľa 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 premostujúcej liečbe.

Premostujúce režimy



I. Vysoké riziko TE

a) VTE

- fibrilácia predsiení 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 vysadiť warfarín
2. 2 dni pred zákrokom nasadiť plnú terapeutickú dávku LMWH (pri INR<2)
3. 12 hodín pred zákrokom vysadiť LMWH
4. v deň zákroku skontrolovať INR, malo by byť <1,5
5. približne 6-12 hodín po zákroku nasadiť plnú terapeutickú dávku LMWH po posúdení pooperačného rizika krvácania
6. warfarín nasadiť po posúdení pooperačného rizika krvácania z operačnej rany, ak je riziko krvácania minimálne, možno začať v 1. pooperačný 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 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 predsiení
- dysfunkciou ĽK (EF <30%)
- anamnézou TE
- hyperkoagulačným stavom

U pacientov s mechanickými náhradami chlopní bol UFH štandardným liekom voľby pri premostujúcej terapii. Prvé štúdie s premostovacou liečbou LMWH odhalili zvýšené riziko TE u tehotných žien s mechanickými náhradami srdcových chlopní. (Z dôvodu nedostatočných komparatívnych štúdií dáva American College

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

1. 4 dni pred zákrokom vysadiť 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 vysadiť 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 kým INR \geq 2,0
6. warfarín nasadiť po posúdení pooperačného rizika krvácania z operačnej rany. Ak je riziko krvácania minimálne, možno začať v 1. pooperačný 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 predsiení bez anamnézy kardiálneho embolizmu, ale s mnohopočetnými (2 a viac) rizikami pre kardiálny embolizmus
- venóznym tromboembolizmus opakovane prekonaný pred viac ako 3 až 6 mesiacmi

1. 4 dni pred zákrokom vysadiť warfarín
2. 2 dni pred zákrokom nasadiť vyššiu profylaktickú dávku LMWH
3. 12 hodín pred zákrokom vysadiť 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 vysadiť warfarín
2. v deň zákroku - kontrola INR, malo by byť <1,5
3. po zákroku - znova nasadiť warfarín.

Potreba rýchleho zrušenia účinku warfarínu (urgentný zákrok)



a) Rýchle zrušenie účinku warfarínu do 4-24 h:

Podat' ≤ 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 účinku zapríčineným trvaním absorpcie v GIte.

Dávka 10 mg vitamínu K kompletne zruší účinok warfarínu, preto sa odporúčajú 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 účinku warfarínu do 1 h:

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

Závěrečné upozornenia



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

Z praktických dôvodov je premostujúca liečba LMWH vylúčená u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 150 kg. Riziko predávkovania stúpa s rastúcou telesnou hmotnosťou, pretože vzťah medzi distribučným objemom LMWH a hmotnosťou nie je lineárny. Pacienti ťažší ako 150 kg by mali byť prijatí na hospitalizáciu a liečeni 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 endoskopiou bez prerušenia antikoagulačnej liečby.



Medifórum - nekomerčné vzdelávacie centrum spoločnosti GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava, www.gsk.sk
Tel.: 02/4826 1111, fax: 02/4826 1110