

# Perioperačný manažment dlhodobo antikoagulovaných pacientov

doc. MUDr. Ján Staško, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD.<sup>2</sup>, MUDr. Miroslav Mýtnik, PhD.<sup>3</sup>,  
prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a MFN, Martin

<sup>2</sup> I. chirurgická klinika JLF UK a MFN, Martin

<sup>3</sup> Chirurgická klinika FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Význam perioperačného manažmentu pacientov, ktorí vyžadujú dočasné prerušenie dlhodobej antikoagulačnej liečby kvôli chirurgickému alebo invazívnemu výkonu, neustále stúpa. Pri perioperačnom antikoagulačnom manažmente je potrebné zvážiť dve hlavné riziká: a) riziko tromboembólie pre pacienta po prerušení perorálnej antikoagulačnej liečby a b) riziko krvácania, ktoré je spojené s chirurgickým alebo invazívnym výkonom. Článok sa zaoberá praktickými protokolmi perioperačného antikoagulačného manažmentu, tzv. premostujúcej liečby, ktoré boli vypracované na základe hodnotenia tromboembolického rizika pacienta.

**Kľúčové slová:** perioperačný manažment, antikoagulancia, heparín, rizikové faktory, trombóza, krvácanie.

## The perioperative management of patients on long-term anticoagulant therapy

The perioperative management of patients who require temporary interruption of oral anticoagulant therapy because of surgery or other invasive procedures is a topic of strong importance. The two main issues that need to be considered in the perioperative anticoagulant management are as followed: a) the patient's risk of thromboembolic event when anticoagulant therapy is interrupted and b) the risk of bleeding that is associated with the surgery or procedure. This review explores management protocols of the perioperative anticoagulation, so called bridging therapy, that were prepared according to assessment of the patient's thromboembolic risk

**Key words:** perioperative management, anticoagulants, heparin, risk factors, thrombosis, bleeding.

Vask. med., 2010, 2 (1): 24–27

## Úvod

Perioperačné vysadenie orálneho antikoagulancia sa spája so **zvýšeným rizikom tromboembolických komplikácií**. Na **minimalizáciu perioperačného trombotického rizika** boli vypracované režimy s použitím heparínu (nízkomolekulového – LMWH alebo nefrakcionovaného – UFH), aby sa skrátol čas, počas ktorého je pacient nechránený pred tromboembolizmom (TE).

Takáto tzv. **premostujúca liečba** s LMWH alebo UFH **môže znížiť až o 70 % riziko TE**, ktoré vzniká v čase po prerušení orálnej antikoagulačnej liečby (1). Súčasne však **môže** liečba heparínom **zvýšiť riziko krvácania**, ktoré môže byť fatálne v 9 – 13 % (2). Odporúčania American College of Chest Physician (ACCP) z roku 2008 (3) a ďalšie preto stratifikovali skupiny pacientov podľa rizika trombózy a krvácania a presnejšie definovali pravidlá premostujúcej liečby.

**Premostujúca liečba** je všeobecne **akceptovaná iba u pacientov s vysokým rizikom TE**. U pacientov s nízkym alebo stredným rizikom TE metódy perioperačného antikoagulačného manažmentu varujú od minimalistickej stratégie s prerušením orálnej antikoagulačnej liečby bez podania heparínu až po agresívnu premostujúcu liečbu s terapeutickými dávkami LMWH. Zdá sa, že nedávno publikovaná prospektívna

multicentrická štúdia (4), ktorá predstavila **nový individualizovaný premostujúci protokol s lepším pomerom účinnosti a bezpečnosti premostujúcej liečby** pre ambulantných pacientov, by mohla **zlepšiť perioperačnú antikoagulačnú stratégiu** najmä v skupine pacientov s vysokým rizikom TE.

## Stratifikácia výkonov podľa rizika

### Perioperačné rizikové faktory pre tromboembolizmus (TE)

Medzi **rizikové faktory pre perioperačný TE** patria:

- vlastné riziko spojené so základným ochorením, kvôli ktorému sa začala dlhodobá antikoagulačná liečba:
  - venózne TE (VTE)** – pri podávkovaní antikoagulácie počas 4 – 5 dní „premostujúcej liečby“ je riziko recidívy venózneho TE až 70 % (5). Bez adekvátnej antikoagulačnej liečby sa riziko opakovanej venóznej trombózy počas prvých 3 mesiacov odhaduje na 50%. U pacientov s anamnézou opakovanej venóznej trombózy, s vrodenu alebo získanou trombofiliou je jednoročné riziko opakovaného TE asi 15 % (5);

- artériový TE (ATE)** – u pacientov s mechanickou srdcovou chlopňou je riziko TE závislé na pozícii chlopne (mitrálna > aortálna) a pridružených rizikách (predsieňová fibrilácia, predchádzajúca tromboembolická príhoda, dysfunkcia ľavej komory, viac chlopní, hyperkoagulačný stav). U pacientov s predsieňovou fibriláciou, ktorí by boli po prerušení liečby warfarínom neadekvátne antikoagulovaní 4 – 5 dní, je odhadovaný výskyt tromboembolickej mozgovej príhody v perioperačnom období od 0,026 % do 0,25 % (6);
- trombofília spojená s chirurgickým výkonom**. Riziko pľúcnej embólie enormne narastá až na 6,4 % v prvých 2 týždňoch po operačnom výkone. Na rozdiel od venózneho TE nie je v súvislosti s operačným výkonom dokázané zvýšené riziko artériového TE (5);
- možný hyperkoagulačný stav po vysadení warfarínu** (rebound hypercoagulability).

## Stratifikácia pacientov podľa rizika TE

Podľa rizika TE možno pacientov rozdeliť na **dve skupiny**:

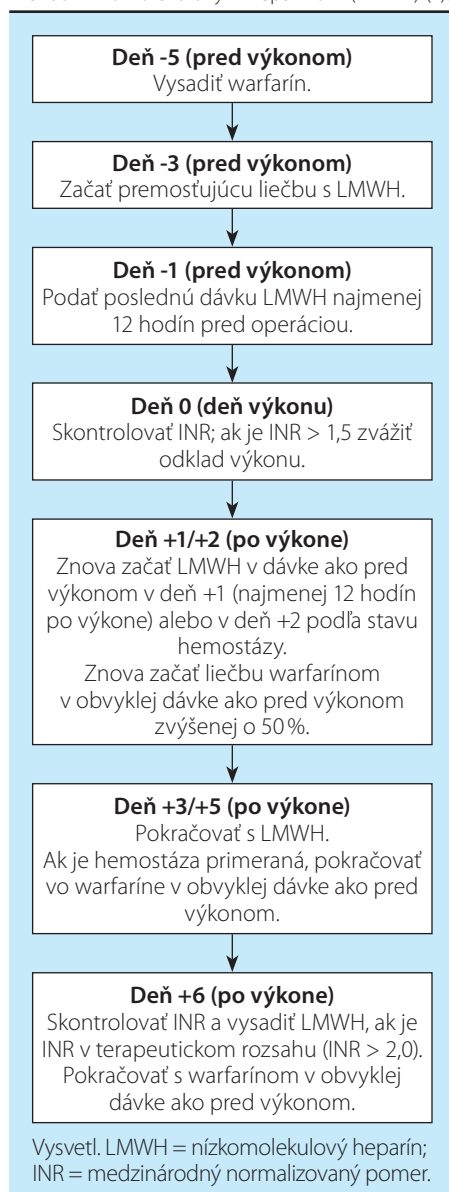
**Tabuľka 1.** Predpokladaný výskyt tromboembolizmu a zníženie rizika premostujúcou antikoagulačnou liečbou (5).

indikácia	výskyt bez antikoagulácie (%)	zníženie rizika pri liečbe (%)
akútny VTE 1. mesiac	40	80
akútny VTE 2. – 3. mesiac	10	80
rekurentný VTE	15 †	80
AF bez náhrady chlopne	4,5 †	66
AF bez náhrady chlopne a prekonaný TE	12 †	66
mechanická chlopňa	8	75
akútny ATE 1 mesiac	15	66

Vysvetl.: VTE = venózný tromboembolizmus; AF = predsieňová fibrilácia; ATE = artériový tromboembolizmus; † = ročný výskyt.

- **pacienti s vysokým rizikom TE** (> 10%) (2, 7) – VTE pred ≤ 3 mesiacmi, ATE srdcového pôvodu pred ≤ 1 mesiacom, mitrálna mechanická srdcová chlopňa (starší model), nedávno zavedená mechanická chlopňa

**Schéma 1.** Perioperačný antikoagulačný manažment s nízkomolekulovým heparínom (LMWH) (4).



(< 3 mesiace), rekurentný VTE na celoživotnej liečbe warfarínom, hyperkoagulačný stav s prekonaným idiopatickým VTE alebo opakovaným ATE (≥ 2), predsieňová fibrilácia s mechanickou chlopňou alebo prekonaným ATE, intrakardiálny trombus (potvrdený echokardiograficky);

- **pacienti s nízkym rizikom TE** (< 5%) (2, 7) – VTE > 3 mesiacmi, ATE srdcového pôvodu pred > 1 mesiacom, predsieňová fibrilácia bez prítomnosti mechanickej chlopne, aortálna mechanická srdcová chlopňa (novší model), latentné cerebrovaskulárne ochorenie (napr. ateroskleróza karotíd) bez opakovaných embolizácií alebo tranzitórnych ischemických atakov.

### Stratifikácia výkonov podľa rizika krvácania

Podľa rizika krvácania možno **stratifikovať výkony** nasledovne (1, 8, 9, 10):

- **vysoké riziko** – ortopedické operácie (artroplastiky bedrového a kolenného kĺbu, operácie pre fraktúry femuru), polypektómia, laminektómia, neurochirurgické operácie, biopsia obličky, veľké brušné a hrudné operácie, transuretrálna resekcia prostaty, endoskopická sfinkterektómia, cievne operácie, operácie nádorov, operácie trvajúce > 1 hodinu;
- **nízke riziko** – extrakcia zubov, operácia katarakty, implantácia kardiostimulátora, artrocentéza, hernioplastika, hemoroidektómia, kožné výkony a endoskopie tráviaceho traktu aj s odberom biopsií (nie s polypektómiou).

### Premostujúce režimy

Prerušenie liečby warfarínom vedie k postupnému zníženiu hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Podávanie LMWH v liečbe a profylaxii TE v značnej miere

nahradilo UFH. Doposiaľ nie sú k dispozícii žiadne kontrolované štúdie porovnávajúce LMWH a UFH pri perioperačnej premostujúcej liečbe.

Úprava koagulačného stavu je dôležitá aj z hľadiska možnosti použitia anestézie. Iba pacienti s normokoagulačným potenciálom (INR < 1,5) môžu byť operovaní v spinálnej, alebo v epidurálnej anestézii. Pacienti s vyšším INR musia byť riešení v celkovej anestézii, čo pri ich závažnej polymorbidite zvyšuje celkovo ich perioperačné riziko záťaž.

### Premostujúci režim pri vysokom riziku TE

#### Premostujúci režim pri vysokom riziku TE

(3, 4, 9, 10) sa vzťahuje na nasledovné situácie:

- TE v predchádzajúcich 3 mesiacoch;
- recidivujúce (2 a viac) artériové alebo venózne TE príhody;
- fibrilácia predsiení s anamnézou tranzitórneho ischemického ataku (TIA), alebo náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) alebo s intrakardiálnym tromбом;
- známy trombofilný stav – defekt proteínu C (PC), defekt proteínu S (PS), defekt antitrombínu, FV Leiden – homozygotná forma, antifosfolipidový syndróm a pod.).

#### Schéma premostujúceho režimu pri vysokom riziku TE:

1. 5 dní pred výkonom vysadiť warfarín (t. j. vysadiť 5 dávok warfarínu);
2. 3 dni pred výkonom nasadiť plnú terapeutickú alebo subterapeutickú dávku LMWH (pri INR < 2,0);
3. 12 – 24 hodín pred výkonom vysadiť LMWH, pred poslednou dávkou LMWH posúdiť riziko krvácania (v poslednej dávke LMWH podať 50 % celkovej dennej dávky LMWH);
4. v deň výkonu skontrolovať INR, malo by byť < 1,5;
5. približne 12 – 24 hodín po výkone 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 večer v 1. pooperačný deň po obnovení p. o. príjmu (takéto rozhodnutie je ovplyvnené 48 – 72 hodín trvajúcim oneskorením účinku antagonistov vitamínu K);
7. 3 – 5 dní po začatí podávania warfarínu pravidelne monitorovať INR, vysadiť LMWH, ak hodnota INR dosiahne 2 dni po sebe ≥ 2,0. Najnovšia prospektívna štúdia (4) odporúča pri vysokom riziku TE nie terapeutické, ale len

**subterapeutické dávky** (70 j/kg s. c. každých 12 hod.) z dôvodu optimálneho pomeru nízkeho rizika krvácania a účinnej prevencie TE pri uvedenom dávkovaní LMWH.

### Premostujúci režim pri vysokom riziku TE pri mechanických náhradách chlopni

**Premostujúci režim pri vysokom riziku TE pri mechanických náhradách chlopni** (3, 9, 10) sa vzťahuje na náhradu trikuspidálnej, mitrálnej chlopne alebo aortálnej chlopne, ktorá je asociovaná s:

- fibriláciou predsiení;
- dysfunkciou ľavej komory (LK) (ejekčná frakcia – EF < 30 %);
- anamnézou TE;
- hyperkoagulačným stavom.

Novšie a lepšie koncipované štúdie s premostujúcou liečbou pomocou LMWH, napr. REGIMEN a ďalšie (4, 11, 12, 13) dokázali priateľný výskyt krvácania a výrazné zníženie TE u pacientov s mechanickými náhradami srdcových chlopni (< 1 %). Nové ACCP 2008 preto odporúčajú na rozdiel od ACCP 2004 aj pri mechanických náhradách srdcových chlopni premostujúcu liečbu s LMWH s vyššou silou odporúčania než liečbu s použitím UFH (3).

**Premostujúci režim s LMWH pri mechanických náhradách chlopni** je rovnaký ako vyššie uvedený pri vysokom riziku TE.

### Postup premostujúceho režimu s UFH pri mechanických náhradách chlopni je nasledovný (9, 10):

1. 5 dní pred výkonom vysadiť warfarín (t. j. vysadiť 5 dávok warfarínu);
2. 3 dni pred výkonom (alebo ak je INR < 2,0) začať s kontinuálnym podávaním UFH, udržiavať aPTT 2-násobne predĺžené;
3. 6 hodín pred výkonom vysadiť UFH;
4. v deň výkonu skontrolovať INR, malo by byť < 1,5;
5. približne 6–12 hodín po výkone po posúdení pooperačného rizika krvácania nasadiť UFH a pokračovať v liečbe UFH, kým je INR < 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 (takéto rozhodnutie je ovplyvnené 48–72 hodín trvajúcim oneskorením účinku antagonistov vitamínu K);
7. 3–5 dní po začatí podávania warfarínu pravidelne monitorovať INR, vysadiť UFH,

ak hodnota INR dosiahne 2 dni po sebe  $\geq 2,0$ .

### Premostujúci režim pri vysokom riziku TE – plánovanej operácii s vyššou profylaktickou dávkou LMWH

**Premostujúci režim pri vysokom riziku TE – plánovanej operácii s vyššou profylaktickou dávkou LMWH** (3, 9, 10) sa vzťahuje na nasledovné situácie:

- cerebrovaskulárne ochorenie s opakovanými ( $\geq 2$ ) NCMP alebo TIA bez rizikových faktorov pre kardiálny embolizmus;
- fibrilácia predsiení bez anamnézy TE, ale s mnohopočetnými ( $\geq 2$ ) rizikami pre kardiálny embolizmus – vek nad 75 rokov, diabetes mellitus, hypertenzia, infarkt myokardu, kardiálna insuficiencia/dysfunkcia LK (EF < 30 %), chlopňová chyba;
- novší typ mechanickej náhrady mitrálnej chlopne;
- starší typ mechanickej náhrady aortálnej chlopne;
- VTE prekonaný v predchádzajúcich 3–6 mesiacoch.

### Schéma premostujúceho režimu pri vysokom riziku TE – plánovanej operácii s vyššou profylaktickou dávkou LMWH je nasledovná:

1. 5 dní pred výkonom vysadiť warfarín (t. j. vysadiť 5 dávok warfarínu);
2. 3 dni pred výkonom nasadiť vyššiu profylaktickú dávku LMWH;
3. 12 hodín pred výkonom vysadiť LMWH, pred poslednou dávkou LMWH posúdiť riziko krvácania;
4. v deň výkonu skontrolovať INR, malo by byť < 1,5;
5. približne 8–12 hodín po výkone nasadiť vyššiu profylaktickú dávku LMWH po posúdení pooperačného rizika krvácania;
6. warfarín začať podávať 2. deň po výkone (so zreteľom na riziko krvácania po výkone);
7. 3–5 dní po začatí podávania warfarínu pravidelne monitorovať INR, vysadiť LMWH, ak hodnota INR dosiahne 2 dni po sebe  $\geq 2,0$ .

### Premostujúci režim pri nízkom riziku TE

**Premostujúci režim pri nízkom riziku tromboembolizmu** (3, 9, 10) sa vzťahuje na nasledovné situácie:

- epizóda venózneho TE v predchádzajúcich > 6 mesiacoch;
- cerebrovaskulárne ochorenie (aterosklerotické zmeny bez anamnézy TIA a NCMP);

- fibrilácia predsiení bez TE.

### Premostujúci režim pri nízkom riziku TE spočíva v troch krokoch:

1. 5 dní pred výkonom vysadiť warfarín;
2. v deň výkonu kontrola INR, malo by byť < 1,5;
3. v deň výkonu znova nasadiť warfarín.

### Potreba rýchleho zrušenia účinku warfarínu (urgentný výkon)

Zvláštne okolnosti, ako napr. urgentný chirurgický výkon, môžu vyžadovať alternatívnu stratégiu – **zrušenie účinku warfarínu**, ktoré môže byť v dvoch moduloch:

- **rýchle zrušenie účinku warfarínu do 4–24 hodín** (9, 10, 14) – podať  $\leq 5$  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 GI-Te. Dávka 10 mg vitamínu K kompletne zruší účinok warfarínu, preto sa odporúčajú nižšie dávky, ak je treba len čiastočnú korekciu INR. Ak je po 24 hodinách hodnota INR stále vysoká, možno podanie vitamínu K zopakovať;
- **rýchle zrušenie účinku warfarínu do 1 hodiny** (9, 10, 14) – podať koncentrát protrombínového komplexu 25–50 j/kg pomaly i. v. ako bolus (1 ml/min.). Čerstvá zmrazená plazma (10–15 ml/kg) sa používa jedine v prípade, ak koncentrát protrombínového komplexu nie je k dispozícii.

### Záver

- **Premostujúca liečba** musí byť u každého pacienta **aplikovaná individuálne** a musí byť „ušitá na mieru“. Vyžaduje starostlivý výber pacientov indikovaných na premostujúcu liečbu vrátane individuálneho zváženia opätovného začatia 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 liečenie UFH, pričom treba monitorovať aPTT každých 6 hodín. UFH sa vysadí 6 hodín pred operáciou.

- Je dokázané, že **mnohí pacienti** môžu podstúpiť **stomatologické zákroky, operáciu katarakty a diagnostickú endoskopiu bez prerušenia antikoagulačnej liečby.**

### Literatúra

**1.** Douketis JD. Perioperative Anticoagulation Management in Patients Who are Receiving Oral Anticoagulant Therapy: a Practical Guide for Clinicians. *Thromb Res* 2003; 108: 3–13.

**2.** Jaffer AK. Anticoagulation Management Strategies for Patients on Warfarin Who Need Surgery. *Cleveland Clin J Med* 2006; 73 (S1): S100–S105.

**3.** Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The Perioperative Management of Clinical Antithrombotic Therapy: Chest Physicians Evidence-Based American College Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: S299–S339.

**4.** Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. and for the Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized Low\_Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery: An Inception Cohort Management Study. *Circulation* 2009; 119: 2920–2927.

**5.** Kearon C, Hirsh J. Management of Anticoagulation before and after Elective Surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1506–1511.

**6.** Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 114: 700–752.

**7.** Jaffer AK. Issues in Anticoagulant Therapy: Recent Trials Start to Answer the Tough Questions. *Cleveland Clin J Med* 2005; 72: 157–163.

**8.** Ickx BE, Motte S. Perioperative management of oral anticoagulation. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2006; 8: 143–150.

**9.** Staško J, Mištuna D, Chudej J, et al. Premostujúca liečba a perioperačný manažment u dlhodobo antikoagulovaných pacientov. In: Štvrtinová et al. Venózný tromboembolizmus: prevencia, diagnostika, liečba. Herba, Bratislava 2009: 199–206.

**10.** Chudej J, Mištuna D, Staško J, et al. Premostujúca liečba (bridging therapy). *Medifórum – nekomerčné vzdelávacie centrum GSK* 2007: 8 s.

**11.** Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-

weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1246–1452.

**12.** Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-Arm Study of Bridging Therapy With Low-Molecular-Weight Heparin for Patients at Risk of Arterial Embolism Who Require Temporary Interruption of Warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658–1663.

**13.** Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin. Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164:1319–1326.

**14.** Gumulec J, Kessler P, Procházka V, et al. Krvácivé komplikácie antikoagulačnej liečby. *Vnitřní Lék* 2009; 55: 277–289.

### doc. MUDr. Ján Staško, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie

JLF UK a MFN

Kollárova 2, 036 45 Martin

stasko@jfm.uniba.sk



# BIRD

Bratislavské intervenčné  
rádiologické dni

## 2. endovaskulárne sympóziu

**SA USKUTOČNÍ V DŇOCH 9. – 10. APRÍLA 2010  
V KONFERENCEŇNÝCH PRIESTOROCH HOTELA TATRA V BRATISLAVE**

- priame prenosy z katetrizačnej sály
- interaktívna diskusia
- „State of the art“ intervenčnej a endovaskulárnej liečby
- panelové diskusie
- praktické workshopy
- multidisciplinárny prístup
- klinický manažment pacienta

podujatie usporiadajú:

Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiológie (ODIR) Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb (NÚSCH a.s.) a Pracovná skupina kardiovaskulárnej a intervenčnej rádiológie (PS KVIR) pri Slovenskej rádiologickej spoločnosti (SRS) pod záštitou generálneho riaditeľa NÚSCH a.s. Ing. Mongi Msolly, MBA

