

Příprava pacientů s antikoagulační léčbou k invazivním zákrokům

M. Brejcha¹, J. Gumulec², M. Penka³, D. Klodová¹, M. Wróbel¹, E. Bogoczová¹

¹ Hematologické oddělení, Onkologické centrum J. G. Mendela Nový Jičín, přednosta prim. MUDr. Martin Brejcha

² Hemato-onkologické a transfúzní centrum FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

³ Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Souhrn: Příprava pacientů s dlouhodobou antikoagulační terapií k invazivním zákrokům vyžaduje pečlivé posouzení možných krvácivých komplikací při ponechání antikoagulační léčby a rizika tromboembolické příhody při jejím přerušení. Riziko komplikací hodnotíme podle typu invazivního zákroku a základního onemocnění, kvůli kterému je antikoagulační léčba indikována. Výkony s nízkým rizikem krvácení (stomatologické, dermatologické a oftalmologické výkony, endoskopická vyšetření) nevyžadují zpravidla přerušení léčby, u výkonů s vysokým rizikem krvácení je nutno antikoagulační léčbu přerušit a dle rizika možných trombotických komplikací zahájit překlenovací léčbu nízkomolekulárním, popř. nefrakcionovaným heparinem. V případě nutnosti urgentního operačního zákroku se k úpravě koagulačních parametrů používá vitamin K, koncentrát protrombinového komplexu či čerstvě zmrazená plazma.

Klíčová slova: antikoagulační léčba – překlenovací léčba

Preparation of patients on anticoagulant treatment for invasive surgery

Summary: The management of warfarin therapy in patients undergoing surgery or other invasive procedures involves a balance between the risk of hemorrhage, and the risk of thrombosis. Risk of hemorrhage and the thrombosis depends on the type of procedure and on pre-existing conditions. Procedures with low risk of hemorrhage (dental, dermatologic or ophthalmologic procedures, endoscopy) can be provided with continuing anticoagulant therapy. Surgery with high hemorrhagic risk need stop warfarin and start bridging anticoagulant therapy, such as unfractionated heparin or low molecular weight heparin, prior and after surgery. In patients requiring emergency surgery, vitamin K, prothrombin complex concentrate or fresh frozen plasma can be used to improve coagulation.

Key words: anticoagulant therapy – bridging therapy

Úvod

Dlouhodobá antikoagulační terapie je indikována jako léčba a prevence žilní a arteriální tromboembolické nemoci [1–6]. V klinické praxi se s ní nejčastěji setkáváme u pacientů s chronickou fibrilací síní, žilním tromboembolismem a mechanickými srdečními chlopněmi [7,8]. Kromě pravidelného sledování účinnosti antikoagulační léčby je nedílnou součástí péče o tyto pacienty jejich příprava na operační či jiný invazivní zákrok. V těchto situacích balancujeme mezi rizikem krvácení při zachování antikoagulační terapie na straně jedné a rizikem tromboembolické nemoci při jejím vysazení na straně druhé. Před každým invazivním zákrokem je nutné posoudit riziko výkonu z hlediska obou možných komplikací [9]. V této souvislosti je důležitá skutečnost, že trvalá invalidita či

smrt je častější po arteriální trombóze (75%) než u žilního tromboembolizmu (4–10%) nebo velkém pooperačním krvácení (1–6%) [10]. Strategie přípravy pacientů k invazivním zákrokům vyžaduje vzájemné posouzení 3 okolností:

1. farmakokinetiky warfarinu k určení doby jeho vysazení
2. typu invazivního zákroku z pohledu rizika krvácení
3. zhodnocení rizika tromboembolické nemoci z pohledu základního onemocnění, pro které je antikoagulační léčba indikována

Farmakokinetika warfarinu

Účinek warfarinu je založen na jeho schopnosti zamezit redukci a působení vitaminu K při syntéze koagulačních faktorů II, VII, IX a X. Warfarin dosahuje plného účinku po 2–7 dnech, během nichž dochází k eliminaci

koagulačních faktorů již přítomných v cirkulaci. Warfarin je eliminován játerním metabolismem, kde je katalyzou rozložen na neaktivní metabolity, které jsou vylučovány do moči. Eliminační poločas warfarinu je 36–42 hod a jeho efekt odeznívá za 96–120 hod [11]. Pro bezpečné provedení většiny invazivních zákroků se doporučuje snížit hodnotu mezinárodního normalizovaného poměru (international normalized ratio – INR) pod 1,5, pro neurochirurgické zákroky je doporučováno INR 1,0 [9]. Pro dosažení těchto parametrů je třeba warfarin vysadit 4–5 dní před výkonem, tuto dobu je ovšem nutné prodloužit u pacientů s vyšším INR (nad 3–3,5) a u starších pacientů [12]. INR je nutné ještě zkontrolovat 1–2 dny před výkonem a při hodnotě INR $\geq$ 1,5 podat vitamin K 1–2 mg p.o. [9].

Tab. 1. Riziko žilní nebo tepenné trombózy po vysazení antikoagulační léčby. Podle ACCP 2008 (8th ed).

Indikace k antikoagulační léčbě		
mechanická srdeční chlopeč	fibrilace síní	žilní tromboembolizmus
Vysoké riziko		
mitrální chlopečová protéza	CHADS ₂ skóre 5–6	žilní tromboembolie v posledních 3 měsících
starší (kuličková nebo disková) aortální chlopečová protéza	CMP nebo TIA v posledních 3 měsících	závažná trombofilie (např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, antifosfolipidové protilátky nebo kombinace abnormalit)
chlopečenní náhrada + CMP nebo TIA v posledních 6 měsících	revmatická srdeční vada	
Střední riziko		
dvoulístá aortální chlopečová protéza (dvoukřídlá, bileaflet) + jedno další riziko (fibrilace síní, předchozí CMP či TIA, cukrovka, srdeční selhání, věk nad 75 let)	CHADS ₂ skóre 3–4	žilní tromboembolie v posledních 3–12 měsících méně závažná trombofilie (např. mutace faktoru V Leiden a faktoru II v heterozygotní formě) opakovaná žilní tromboembolie aktivní nádorové onemocnění (léčené v posledních 6 měsících nebo na paliativní léčbě)
Nízké riziko		
dvoulístá aortální chlopečová protéza (dvoukřídlá, bileaflet) bez dalšího rizika	CHADS ₂ skóre 0–2 bez předchozí CMP či TIA	žilní tromboembolie před více než 12 měsíci bez přidavných rizik

CHADS₂ skóre: srdeční selhání +1, hypertenze +1, věk nad 75 let +1, cukrovka +1, předchozí CMP nebo TIA +2, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Riziko krvácení

Riziko krvácivých komplikací je úzce spojeno s typem operace. Při retrospektivním zhodnocení krvácivých komplikací u 603 pacientů na antikoagulační léčbě, kdy většina pacientů neměla antikoagulační léčbu přerušenu, mělo krvácivé komplikace 9,5% pacientů [13]. Nejméně krvácení bylo při oftalmologických a ortopedických výkonech, nejvíce u výkonů nitrohrudních. Nejčastěji byly krvácivé komplikace v místě zákroku či v gastrointestinálním traktu a 2/3 z nich se objevily do 48 hod po operaci. Za zákroky s nízkým rizikem krvácení, které nevyžadují přerušování antikoagulační léčby, lze považovat stomatologické výkony, operace katarakty, artrocentézy, injekce měkkých tkání a endoskopii gastrointestinálního traktu [10]. Při extrakcích zubů je riziko krvácení u pacientů s antikoagulační léčbou minimální, pokud je INR v terapeutickém rozmezí [14]. Extrakce zubů je možné provádět bez přerušování antikoagulační léčby a ke zmírnění krvácení lze provést výplach úst kyselinou tranexanovou či kyselinou ε-aminokapronovou [15]. Malé

Tab. 2. Riziko žilní tromboembolické nemoci dle typu operačního zákroku. Podle ACCP 2008 (8th ed).

Riziko	Druh operačního zákroku	Průměrné riziko DVT bez tromboprofylaxe (%)
nízké	malý chirurgický zákrok u mobilních pacientů	< 10
střední	většina výkonů všeobecné chirurgie, gynekologické nebo urologické výkony	10–40
vysoké	náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, fraktura proximální části femuru nebo operace páteře	40–80

riziko klinicky závažného krvácení při operaci katarakty prokázaly četné studie [16–18]. Z dlouhodobého hlediska nebyla nijak ovlivněna zraková ostrost, výkony byly pouze spojeny s vyšším rizikem malých krvácivých komplikací: subkonjunktiválním krvácením a hyphémou (krvácení do přední komory oka). Antikoagulační léčbu není nutné přerušovat ani u malých dermatologických zákroků (např. excize bazaliomu, névů) [19]. Dle doporučení American Society of Gastrointestinal Endoscopy není nutné přerušování antikoagulační léčby při gastroskopii, sigmoideoskopii

a koloskopii, a to ani v případech, kdy je plánováno provedení biopsie [20].

Riziko tromboembolie

Riziko tromboembolické nemoci po přerušování antikoagulační léčby závisí na charakteru základního onemocnění, pro které je antikoagulační léčba indikována [9,21]. Pacienty lze rozdělit na vysoce, středně a nízké rizikové (tab. 1). Do vysokého rizika spadají např. nemocní s žilní tromboembolickou nemocí prodělanou v posledních 3 měsících, závažnou trombofilii nebo pacienti s chronickou fibrilací

Tab. 3. Dávkování nízkomolekulárního heparinu při překlenovací léčbě.

Nízkomolekulární heparin	Profylaktická dávka			Terapeutická dávka	
dalteparin (Fragmin®)	5 000 IU/24 hod			100 IU/kg/12 hod 200 IU/kg/24 hod	
enoxaparin (Clexane®)	40 mg/24 hod			1 mg/kg/12 hod 1,5 mg/kg/12 hod	
nadroparin (Fraxiparine®)	t. hm. kg	do 3. dne	do 4. dne	t. hm. kg	dávka/12 hod
	< 50	0,2 ml	0,3 ml	50–59	0,5 ml
	50–69	0,3 ml	0,4 ml	60–69	0,6 ml
	≥ 70	0,4 ml	0,6 ml	70–79	0,7 ml
				80–89	0,8 ml
				90–99	0,9 ml
				≥ 100	1,0 ml

t. hm. – tělesná hmotnost

síní či chlopenní náhradou spojenou s prodělanou cévní mozkovou příhodou či tranzitní ischemickou atakou v posledních 3, resp. 6 měsících. V rámci komplexního zhodnocení rizik je nutné posoudit i riziko tromboembolizmu z pohledu samotného operačního zákroku. Toto riziko závisí na rozsahu a typu operace, věku pacienta (tab. 2). Mezi nejvíce rizikové výkony se řadí náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu, fraktura proximální části femuru nebo operace páteře.

Překlenovací léčba heparinem

K překlenutí doby po vysazení warfarinu může být použit nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin – UFH) či nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin – LMWH). V našich podmínkách je v současné době používán téměř výhradně LMWH. Jeho výhodou je snadná podkožní aplikace bez nutnosti laboratorní monitorace, která umožňuje ambulantní přípravu bez nutnosti hospitalizace. Podání LMWH jako překlenovací léčby je spojeno s malým rizikem krvácivých komplikací [22]. K překlenutí („bridging“) doby, kdy je warfarin vysazen, je LMWH podáván v profylaktické či léčebné dávce (tab. 3) v závislosti na riziku tromboembolické nemoci [21]. V případě vysokého rizika je doporučována léčebná dávka, v případě středního léčebná či profylaktická dávka a v případě nízkého rizika profylaktická dávka či LMWH

není podáván vůbec. Poslední dávka se aplikuje 24 hod před výkonem v případě léčebné dávky (50 % celkové denní dávky) a 12 hod před výkonem v případě profylaktické dávky (100 % běžné dávky). Po výkonu se s léčbou začíná za 12 hod u profylaktické dávky a za 24 hod u dávky léčebné (v případě rizika krvácení až za 48–72 hod a mezitím je podávána profylaktická dávka). Pokud již není riziko krvácivých komplikací, zahajuje se současně i aplikace warfarinu (zpravidla večer či ráno po výkonu) a LMWH je podáván až do dosažení cílového INR > 2,0.

Urgentní provedení výkonu

V případě urgentních operačních výkonů je u pacientů s antikoagulační léčbou základním krokem podání vitamínu K v dávce 2,5–5 mg i.v. či p.o. [23,24]. V případě, že výkon musí být proveden do 12 hod, je nutné kromě vitamínu K podání čerstvě zmražené plazmy (15–20 ml/kg) nebo koncentráту protrombinového komplexu (25–50 IU/kg). Výhodou podání plazmy jsou nižší náklady, u pacientů s kardiovaskulárním postižením je však nutno vzít v úvahu možné objemové přetížení. Koncentrát protrombinového komplexu umožňuje okamžitou úpravu koagulačních poměrů, nevýhodou je vyšší cena a potenciální riziko tromboembolických komplikací, zvláště u pacientů s cirhózou, kardiomyopatií, rakovinou, pacientů po resuscitaci a šoku [25]. Jsou-li k úpravě

koagulačních parametrů použity čerstvě zmražená plazma nebo koncentráty faktorů, je vždy nutné současné podání vitamínu K. Plazma či koncentráty upraví koagulační parametry, ale neeliminují zcela efekt antikoagulační léčby, který přetrvává, dokud není warfarin plně endogenně metabolizován či neutralizován vitamínem K.

V závislosti na míře rizika lze dle doporučení 8. konference ACCP – The American College of Chest Physicians z roku 2008 a The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) z roku 2004 provádět přípravu k invazivním zákrokům následovně:

Příprava pacientů s nízkým rizikem krvácení (malé stomatologické, dermatologické a oftalmologické zákroky)

- Nepřerušovat antikoagulační léčbu v případě, že hodnota INR je 2–3.
- Při extrakcích zubů je možné provést výplach úst kyselinou tranexanovou či kyselinou aminokapronovou.

Příprava pacientů s vysokým rizikem krvácení, tj. nutností vysadit warfarin

- Vysazení warfarinu 5 dní před invazivním zákrokem.
- 2 dny po vysazení warfarinu zahájit překlenovací léčbu LMWH v profylaktické nebo léčebné dávce v závislosti na riziku tromboembolie (viz níže).

- INR zkontrolovat 1 den před výkonem a v případě hodnoty INR $\geq 1,5$ podat malou dávku vitamínu K perorálně (1–2 mg).

Překlenovací léčba pacientů po vysazení warfarinu

- Aplikace nízkomolekulárního heparinu se zahajuje 2 dny po vysazení warfarinu.
- Dávka LMWH závisí na riziku tromboembolie:
 - **nízké riziko:** profylaktická dávka nebo žádná překlenovací léčba
 - **střední riziko:** terapeutická nebo profylaktická dávka
 - **vysoké riziko:** terapeutická dávka
- Poslední dávku LMWH podat 24 hod před výkonem v případě léčebné dávky (podává se 50% celkové denní dávky) a 12 hod před výkonem v případě profylaktické dávky (100% běžné dávky).
- Po výkonu zahájit aplikaci LMWH za 12 hod v případě profylaktické dávky a za 24 hod v případě léčebné dávky (u výkonů s vysokým rizikem krvácení začít s léčebnou dávkou až za 48–72 hod a mezitím podávat profylaktickou dávku).
- Nasazení warfarinu 12–24 hod (večer či následující den) po výkonu ve stejné dávce, jakou pacient bral dříve, v případě krvácivých komplikací se nasazení warfarinu odloží do doby, kdy riziko pomine.
- LMWH se vysadí po dosažení INR $> 2,0$.

Urgentní výkony

- Při nutnosti provedení výkonu do 12 hod je doporučeno podání čerstvě zmražené plazmy (15–20 ml/kg) nebo protrombinového koncentrátu (25–50 IU/kg) a současně podání vitamínu K (2,5–5,0 mg) i.v. či p.o.
- U výkonů, které mohou být provedeny až za 18–24 hod podání vitamínu K (2,5–5,0 mg) i.v. či p.o.

Závěr

Příprava pacientů s antikoagulační léčbou k invazivním zákrokům vyžaduje komplexní zhodnocení rizika mož-

ných krvácivých a trombotických komplikací. Dle míry rizika se následně zvolí adekvátní strategie přípravy k výkonu. Je vhodné, aby na každém pracovišti byl vypracován doporučený postup překlenovací léčby, který by měl vycházet z aktuálních mezinárodních doporučení.

Literatura

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 381–453.
2. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 1: 454–545.
3. Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 546–592.
4. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP et al. Antithrombotic therapy for non-ST segment elevation acute coronary syndromes. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 670–707.
5. Goodman SG, Menon V, Cannon CP et al. Acute-ST segment elevation myocardial infarction. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 708–775.
6. Salem DN, O'Gara PT, Madias Ch et al. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 593–629.
7. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1995; 108 (Suppl): 231S–246S.
8. Becker RC, Ansell J. Antithrombotic therapy: an abbreviated reference for clinicians. Arch Intern Med 1995; 155: 149–161.
9. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 1997; 336: 1506–1511.
10. Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients on oral anticoagulants: a systematic review. Arch Intern Med 2003; 163: 901–908.
11. Penka M. Perorální antikoagulační léčba. Int Med pro praxi 2003; 4: 3–6.
12. White RH, McKittrick T, Hutchinson R et al. Temporary discontinuation of war-

farin therapy: changes in the international normalized ratio. Ann Intern Med 1995; 122: 40–42.

13. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risk and recommendations. Br J Haematol 2003; 123: 676–682.

14. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med 1998; 158: 1610–1616.

15. Patatanian E, Fugate SE. Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction. Ann Pharmacother 2006; 40: 2205–2210.

16. Mc Mahon LB. Anticoagulants and cataract surgery. J Cataract Refract Surg 1988; 14: 569–571.

17. Robinson GA, Nylander A. Warfarin and cataract extraction. Br J Ophthalmol 1989; 73: 702–703.

18. Roberts CW, Woods SM, Turner LS. Cataract surgery in anticoagulated patients. J Cataract Refract Surg 1991; 17: 309–312.

19. Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. Dermatol Surg 1997; 27: 756–758.

20. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2002; 55: 775–779.

21. Douketis J, Berger PB, Dunn AS et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 299–339.

22. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Arch Intern Med 2004; 164: 1319–1326.

23. Dezzee KJ, Shimeall WT, Douglas KM et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytodione (vitamin K): a meta-analysis. Arch Intern Med 2006; 166: 391–397.

24. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Med J Aust 2004; 181: 492–497.

25. Pindur G, Mörsdorf S. The use of prothrombin complex concentrates in the treatment of hemorrhages induced by oral anticoagulation. Thromb Res 1999; 95 (4 Suppl 1): S57–S61.

prim. MUDr. Martin Brejcha
www.onkologickecentrum.cz
e-mail:

martin.brejcha@onkologickecentrum.cz

Doručeno do redakce: 2. 2. 2009