

Periprocedurální péče, stavění krvácení a pravidla pro používání antitrombotik u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění

Společné stanovisko:

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České hepatologické společnosti ČLS JEP

České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

České hematologické společnosti ČLS JEP

České internistické společnosti ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

Prevence a léčba krvácení nebo trombózy je u pacientů s jaterní cirhózou spojena s řadou úskalí, zažitých představ a zavedených stereotypů. V odborné veřejnosti přetrvává falešné paradigma, že změny hemostázy provázející jaterní cirhózu mají apriori krvácivý charakter. Ve skutečnosti se spolu s jaterním onemocněním vyvíjí nová hemostatická rovnováha. Problém je, že je křehká a snadno se vlivem vnitřních pohnutek nebo vnějších zásahů bortí. Výsledkem může být krvácení stejně jako trombóza. K těmto neblahým důsledkům mohou přispět i neadekvátní lékařské intervence vedené ve snaze upravit patologické výsledky koagulačních testů nebo trombocytopenii. Předložené doporučení pro klinickou praxi bylo vypracováno s cílem poskytnout praktické pokyny pro interpretaci výsledků laboratorních vyšetření hemostázy a počtu destiček, resp. shrnout současné názory na hemostázu u jaterní cirhózy, pravidla úpravy trombocytopenie a změn v koagulačním systému před invazivními výkony a pravidla tromboprofylaxe u hospitalizovaných pacientů. Hlavním východiskem je doporučení Evropské asociace pro studium jater „Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis“.

Klíčová slova: cirhóza, krvácení, hemostáza, onemocnění jater, trombocytopenie.

Periprocedural care, bleeding control and rules for the use of antithrombotics in patients with haemostatic disorders in liver disease

Prevention and treatment of bleeding or thrombosis in patients with liver cirrhosis is associated with a number of pitfalls, perceived ideas and established stereotypes. A false paradigm persists in the professional community that changes in haemostasis accompanying liver cirrhosis are a priori bleeding. In fact, a new haemostatic balance develops along with liver disease. The problem is that it is fragile and easily disrupted by internal drives or external interventions. The result can be bleeding as well as thrombosis. Inadequate medical interventions conducted in an attempt to correct pathological coagulation abnormalities or thrombocytopenia may contribute to these unfortunate consequences. The present guideline for clinical practice was developed to provide practical guidelines for the interpretation of the results of laboratory tests of haemostasis and platelet count, to summarize current views on haemostasis in liver cirrhosis, rules for the correction of thrombocytopenia and changes in the coagulation system before invasive procedures as well as rules for thromboprophylaxis in hospitalized patients. The main starting point is the recommendation of the European Association for the Study of the Liver „Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis“.

Key words: cirrhosis, haemorrhage, haemostasis, liver diseases, thrombocytopenia.

Úvod

Prevence a léčba krvácení a/nebo trombózy u pacientů s jaterním onemocněním je spojena s řadou úskalí, zažitých představ a zavedených stereotypů, které ovlivňují rozhodování lékařů. Některé z těchto postupů se v klinické praxi široce uplatňují přes skutečnost, že jsou experty vnímány jako neúčinné.

Tyto pokyny vycházejí z doporučení Evropské asociace pro studium jater „Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis“ (1). Byly vypracovány jako přehled 1) odpovědí na časté otázky z klinické praxe, 2) současných názorů na hemostázu u jaterních onemocnění, 3) kontroverzí ohledně nutnosti úpravy trombocytopenie a abnormalit koagulačního systému u pacientů podstupujících invazivní zákroky a 4) pravidel farmakologické tromboprotekce u pacientů s jaterním onemocněním.

Text koresponduje s doporučením Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu „Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH“ (2) i s propracovaným doporučeným postupem „Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP“ (3).

Obtížně stavitelné krvácení u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou je často součástí terminálních komplikací tohoto onemocnění. Pokud u těchto pacientů není možná jaterní transplantace, má diagnosticko-terapeutická rozvaha respektovat etický aspekt péče na konci života (end-of-life care).

V předložené podobě jde o společné stanovisko České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, České hepatologické společnosti ČLS JEP, České gastroenterologické společnosti ČLS JEP, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, České internistické společnosti ČLS JEP a České angiologické společnosti ČLS JEP. Detailní informace jsou dostupné v originálním doporučení.

Význam laboratorního vyšetření pro predikci rizika periprocedurálního krvácení

Je u pacientů s jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy – protrombinový test (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT), počet trombocytů, fibrinogen – indikována úprava těchto testů transfuzními přípravky, plazmou nebo plazmatickými deriváty s cílem zabránit spontánnímu krvácení (viz tabulka číslo 1)?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy (PT, APTT, počet trombocytů, fibrinogen) se nedoporučuje pokoušet se tyto testy korigovat podáváním transfuzních přípravků, plazmy nebo plazmatických derivátů s cílem zabránit spontánnímu krvácení.

Predikují základní testy hemostázy (PT, APTT, počet trombocytů, fibrinogen) nebo viskoelastické metody krvácení u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým nebo vysokým rizikem krvácení (viz tabulka číslo 2)?

Stanovisko:

- PT ani APTT nepredikují post-procedurální krvácení u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky.
- Výsledky studií spolehlivě neprokazují souvislost mezi trombocytopenií, hypofibrinogenií nebo výsledky viskoelastických testů a rizikem krvácení po zákroku – přesto mohou existovat podskupiny pacientů, u kterých trombocytopenie souvisí s rizikem krvácení po zákroku a první dostupné důkazy naznačují, že viskoelastické testy by mohly pomoci tento problém řešit.

Tab. 1. Spontánní krvácivé příhody související s jaterní cirhózou podle závažnosti

Jiné než těžké krvácení
Kožní krvácení
■ Modřiny
■ Petechie nebo purpura
■ Ekchymózy
Slizniční krvácení
■ Krvácení z dásní
■ Epistaxe
■ Meno-metroragie
Krvácení ze zubních kořenů
Těžké krvácení
Rozsáhlé spontánní hluboké hematomy
Spontánní nitrolební krvácení
Spontánní hemoperitoneum
Krvácení do očníce

Tab. 2. Riziko hemoragických komplikací intervenčních výkonů u pacientů s cirhózou

Typ výkonu	Riziko krvácení (%)
Nízké riziko krvácení (< 1,5 %)	
Paracentéza	
■ 1 100 výkonů	0
■ 4 729 výkonů	0,2
Hrudní punkce	
■ 215 výkonů	0
Jícnová echokardiografie	
■ 24 výkonů	0
Perkutánní biopsie jater	
■ 68 276 výkonů	
■ 3 357 výkonů	0,06–0,69
Transjugulární biopsie jater	
■ 7 493 výkonů	0,07
Měření portosystémového tlakového gradientu (HVPG)	
■ 238 výkonů	0
Perkutánní ablace nádoru jater	
■ 1 843 výkonů	0,5
Vysoké riziko krvácení (≥ 1,5 %)	
Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie	
■ 2 620 endoskopických sfinkterotomií	3,5
■ 581 endoskopických balónkových dilatací striktur Vaterovy papily	1,9
Endoskopická polypektomie	
■ 814 výkonů	7,9 bezprostředních krvácení 1,2 opožděných krvácení
Endoskopické ligace jícnových varixů	
■ 886 procedur	2,8
Zubní extrakce	
■ 333 extrakcí	6,3 intraoperačních krvácení 6,3 postoperačních krvácení

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou nelze obecně indikovat použití základních koagulačních nebo viskoelastických testů k predikci rizika krvácení po výkonu – lze je použít k posouzení závažnosti onemocnění nebo stavu hemostázy jako vstupního měřítka pro vedení léčby v případě krvácení po výkonu.

Je u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým rizikem závažného krvácení indikováno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým rizikem krvácení není laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení indikováno.

Je u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s vysokým rizikem závažného krvácení indikováno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení?

Stanovisko:

- Existují slabé důkazy o tom, že by mělo být indikováno vyšetření počtu destiček k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem periprocedurálního krvácení. Nejsou k dispozici žádné spolehlivé údaje pro vyšetření koncentrace fibrinogenu.
- Vzhledem k tomu, že důkazy podporující využívání viskoelastických vyšetření k predikci periprocedurálního krvácení u pacientů s akutní dekompenzací jaterní cirhózy s nebo bez orgánového selhání jsou slabé, není možné je doporučovat ani od nich odrazovat.

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s vysokým rizikem krvácení mohou výsledky laboratorního vyšetření hemostázy sloužit k posouzení výchozího stavu a pomoci při rozhodování o dalším postupu v případě, že významné krvácení nastane.

Význam úpravy patologických výsledků laboratorních testů pro snížení intenzity periprocedurálního krvácení

Snižuje korekce prodlouženého PT infuzí plazmy u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se korekce prodlouženého PT pomocí plazmy ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení nedoporučuje.

Snižuje podávání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se nedoporučuje rutinní podávání PCC ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Snižuje úprava trombocytopenie transfuzí destičkových transfuzních přípravků nebo podání agonistů trombopoetinového receptoru (TPO-R) u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Stanovisko:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily, zda transfuze destičkových transfuzních přípravků nebo podání agonistů TPO-R snižuje míru klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se nedoporučuje transfuze destičkových přípravků nebo použití agonistů TPO-R, pokud je počet trombocytů vyšší než $50 \times 10^9/l$ nebo pokud lze krvácení řešit lokální hemostázou.
- U pacientů podstupujících vysoce rizikové zákroky, u nichž není možná lokální hemostáza a počet krevních destiček se pohybuje mezi $20\text{--}50 \times 10^9/l$, by se transfuze destičkových přípravků nebo podávání agonistů TPO-R neměly provádět rutinně, ale jejich podání zvažovat individuálně.
- U pacientů podstupujících vysoce rizikové zákroky, u nichž není možná lokální hemostáza a počet krevních destiček je velmi nízký ($< 20 \times 10^9/l$), by mělo být individuálně zvažováno podání transfuze destičkových přípravků nebo agonistů TPO-R.

Snižuje úprava získané hypofibrinogenemie podáním koncentráту fibrinogenu u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, se nedoporučuje rutinní korekce nedostatku fibrinogenu s cílem snížit míru klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Snižuje úprava anémie u pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, míru klinicky významného krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou je třeba vyvinout veškeré úsilí k optimalizaci koncentrace hemoglobinu cílenou léčbou nedostatku

železa, kyseliny listové, vitamínu B₆ nebo vitamínu B₁₂, zejména u pacientů, kteří mají podstupovat invazivní zákroky.

- Při invazivních zákrocích se nedoporučuje podávat profylaktickou transfuzi erytrocytárních transfuzních přípravků s cílem snížit riziko periprocedurálního krvácení.

Snižuje podávání antifibrinolytik, jako je kyselina tranexamová, u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, se nedoporučuje rutinní podávání kyseliny tranexamové ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Je u pacientů s jaterní cirhózou s abnormálními laboratorními testy – PT, APTT, koncentrace fibrinogenu, počet trombocytů – podstupujících profylaktickou ligaci jícnových varixů indikována úprava těchto testů transfuzními přípravky nebo koncentráty koagulačních faktorů s cílem zabránit krvácení?

Doporučení:

- U pacientů kompenzovanou jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy (PT, APTT, koncentrace fibrinogenu, počet trombocytů), kteří podstupují profylaktickou ligaci jícnových varixů, se podávání transfuzních přípravků nebo koncentrátů koagulačních faktorů s cílem zabránit krvácení po ligaci nedoporučuje.

Význam dalších periprocedurálních opatření pro snížení hemoragických komplikací

Má být u pacientů s jaterní cirhózou před invazivními zákroky přerušena protideštičková nebo antikoagulační léčba s cílem snížit míru klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou má být před invazivními výkony protideštičková nebo antikoagulační léčba upravována podle stejných pokynů jako u pacientů bez cirhózy jater.

Mají být u pacientů s jaterní cirhózou invazivní zákroky prováděny za specifických podmínek (např. zkušenými operátory, s využitím zobrazovacích metod) s cílem snížit riziko periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou se pro jaterní biopsii, zavedení centrální žilní kanyly a jugulární punkci pro provedení transjugulárního intrahepatálního portosystémového zkratu (TIPS) doporučuje použití zobrazovacích metod.

Mají být pacienti s jaterní cirhózou podstupující invazivní zákroky sledováni z hlediska krvácivých komplikací jinak než pacienti bez jaterní cirhózy?

Doporučení:

- Pacienti s jaterní cirhózou podstupující invazivní zákroky by měli být sledováni z hlediska krvácivých komplikací stejně jako pacienti bez cirhózy.

Péče o pacienty s aktivním krvácením

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů kromě vazoaktivní léčby a endoskopické terapie k zastavení krvácení indikována úprava změn hemostázy?

Doporučení:

- Pokud je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů dosaženo hemostázy pomocí léků snižujících portální hypertenzi a endoskopické léčby, není úprava poruch hemostázy indikována.
- V případě neúspěšné kontroly krvácení by mělo být rozhodování o úpravě hemostázy prováděno individuálně.
- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů by se kyselina tranexamová neměla používat.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii) indikována k zastavení krvácení úprava patologického PT, hypofibrinogenemie nebo trombocytopenie podáním plazmy, koncentráty fibrinogenu, PCC nebo transfuzí destičkových přípravků?

Stanovisko:

- Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící úpravu hemostázy u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale nikoli s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii).

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii) by se krvácení mělo řešit opatřeními snižujícími portální hypertenzi.
- V případě neúspěšné kontroly krvácení pomocí léků snižujících portální hypertenzi by mělo být rozhodování o úpravě hemostázy prováděno individuálně.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisejícím s portální hypertenzí indikována k zastavení krvácení úprava patologického PT, hypofibrinogenemie nebo trombocytopenie podáním plazmy, koncentráty fibrinogenu, PCC nebo transfuzí destičkových přípravků?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisícím s portální hypertenzí je třeba krvácení nejprve řešit prostředky lokální hemostázy a/nebo intervenčními radiologickými postupy.
- U pacientů, u nichž lokální opatření nevedou k zastavení krvácení, může odstranění ostatních přítomných prokrvácivých faktorů (selhání ledvin, infekce nebo sepse a anémie) zmírnit krvácení a úprava hemostatických abnormalit má být zvažována individuálně.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisícím s portální hypertenzí k zastavení krvácení indikováno podání antifibrinolytik, jako je kyselina tranexamová?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisícím s portální hypertenzí se nedoporučuje rutinní používání antifibrinolytik.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením lepší strategií stavění krvácení řídit výsledky viskoelastických vyšetření nebo rutinních koagulačních testů?

Stanovisko:

- Existují první důkazy, že využívání viskoelastických vyšetření je spojeno se sníženou spotřebou transfuzních přípravků a krevních derivátů u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z horní části gastrointestinálního traktu bez rozdílů v kontrole krvácení a úmrtnosti.

Doporučení:

- Vzhledem k výhodám snížení spotřeby transfuzních přípravků lze využívat viskoelastické testy, pokud jsou k dispozici – viz níže role rotační tromboelastometrie (ROTEM) pro stratifikaci rizika a léčbu krvácení u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění.

Jsou pacienti s jaterní cirhózou ohroženi venózní tromboembolickou nemocí (VTE), tzn. hlubokou žilní trombózou (DVT) a/nebo plicní embolií (PE)?

Stanovisko:

- Na základě klinických pozorování a laboratorních nálezů lze konstatovat, že u pacientů s jaterní cirhózou dochází k „rebalanci“ hemostázy a u těch, kteří nejsou kriticky nemocní, převládá spíše posun k hyperkoagulaci. Tromboprofylaxe je však u těchto pacientů nedostatečně využívána (4).

Lze u pacientů s jaterní cirhózou používat klinické skórovací systémy pro predikci VTE (DVT/PE)?

Doporučení:

- Klinické skórovací systémy, jako jsou „Padua prediction score“ (> 3 nebo ≥ 4) 5 nebo „IMPROVE score“ (≥ 4) 6 lze i u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou používat k predikci vysokého rizika vzniku DVT a/nebo PE.

Lze výsledky viskoelastických vyšetření nebo jiných laboratorních testů u pacientů s cirhózou používat k posuzování rizika VTE (DVT/PE)?

Doporučení:

- Používání viskoelastických testů nebo jiných laboratorních testů k posuzování rizika VTE (DVT/PE) u pacientů s jaterní cirhózou se nedoporučuje.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a vysokým rizikem DVT (DVT/PE) indikována tromboprofylaxe nízkomolekulárními hepariny (LMWH) nebo přímými antikoagulancii (DOAC)?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou s rizikem DVT/PE lze doporučit tromboprofylaxi pomocí LMWH, protože má přiměřený bezpečnostní profil, ale účinnost je podle dostupných dat nejasná.
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A a B s rizikem DVT/PE lze doporučit tromboprofylaxi pomocí DOACs, protože DOACs mají u těchto pacientů přiměřený bezpečnostní profil, ale údaje o účinnosti jsou stále omezené – u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh C se DOACs nedoporučují – viz tabulky číslo 3 a 4.
- Při rozhodování o tromboprofylaxi je vždy nutno zvážit i krvácivé riziko.

Lze při léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou použít warfarin nebo LMWH?

Doporučení:

- Warfarin by měl být při léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou používán s opatrností, protože tito pacienti mohou mít výchozí INR změněné a bezpečné terapeutické rozmezí INR u nich bývá nejisté.
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A jsou LMWH a warfarin rozumnou volbou. Dokud nebude k dispozici více údajů, doporučuje se pro léčbu DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a C LMWH.
- U podobných pacientů se současným selháním ledvin je léčbou volby nefrakcionovaný heparin (UFH).

Tab. 3. Úprava dávky přímých antikoagulantů (DOAC) při selhání ledvin nebo jater

DOAC				
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funkce ledvin				
Cr Cl > 50 ml/minutu	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Cr Cl 30–50 ml/minutu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
Cr Cl 15–30 ml/minutu	Kontraindikace léčby	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
Cr Cl < 15 ml/minutu	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby
Funkce jater				
Child-Pugh A	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Child-Pugh B	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Kontraindikace léčby
Child-Pugh C	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby

Cr Cl = clearance kreatininu

Tab. 4. Významné lékové interakce s DOACs

Léky frekventně využívané v hepatologii	Mechanismus interakce	DOAC			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Karvediol/(propanolol)	Inhibice P glykoproteinu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření
Simvastatin/atorvastatin	Inhibice P glykoproteinu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Chybí data	Chybí data	Chybí data
Inhibitory protonové pumpy	Snížená gastrointestinální adsorpce	-30 %	Nevýznamný vliv	Nevýznamný vliv	Nevýznamný vliv
Cyklosporin/takrolimus	Inhibice P glykoproteinu a CYP3A4	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření
Sirolimus/everolimus	Nepředpokládá se žádná relevantní interakce	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Sorafenib/nivolumab/ramucirumab/atezolizumab/bevacizumab	Nepředpokládá se žádná relevantní interakce	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření

Všechny DOACs jsou substráty P glykoproteinu (P-gp), efluxního transportéru, který se nachází ve střevní sliznici a reguluje vstřebávání léčiv. Induktory P-gp mohou snižovat plazmatické koncentrace DOACs (zvyšují riziko trombózy) a inhibitory P-gp mohou zvyšovat plazmatické koncentrace DOAC (zvyšují riziko krvácení).

Lze DOACs použít v léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou?

Doporučení:

- Dostupná data pro léčbu DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou naznačují, že u pacientů s cirhózou Child-Pugh A neexistují žádné zásadní obavy ohledně bezpečnosti DOACs. Vzhledem k možnosti akumulace by DOACs měly být používány s opatrností u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a u pacientů s clearance kreatininu pod 30 mL/min. Použití DOACs u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou Child-Pugh C se nedoporučuje.

Dostupné kalkulatory skórovacích systémů citovaných v textu

Child-Pugh <https://www.mdcalc.com/calc/340/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>

Padua prediction score <https://www.mdcalc.com/calc/2023/padua-prediction-score-risk-vte>

IMPROVE score <https://www.mdcalc.com/calc/10349/improve-risk-score-venous-thromboembolism-vte>

Role rotační tromboelastometrie (ROTEM) pro stratifikaci rizika a léčbu krvácení u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění

ROTEM poskytuje komplexní odhad koagulace a fibrinolýzy in vitro (7). Využívání ROTEM je u pacientů s jaterní cirhózou s aktivním krvácením z horní části gastrointestinálního traktu ve srovnání s izolovaným využíváním konvenčních koagulačních testů spojeno se sníženou spotřebou transfuzních přípravků a krevních derivátů bez rozdílů v kontrole krvácení a letality (1, 8, 9). Většina zkušeností s využíváním viskoelastických metod včetně ROTEM pochází od pacientů podstupujících transplantaci jater (10, 11).

ROTEM podobně jako ostatní in vitro testy nemůže posuzovat poškození cév a endotelu. V té souvislosti je třeba mít na paměti, že většina krvácivých příhod se u pacientů s jaterním onemocněním objevuje v důsledku portální hypertenze a/nebo lokálního poškození cév (např.

hematom v místě paracentézy nebo krvácení po jaterní biopsii) spíše než díky primární nebo sekundární poruše koagulace/fibrinolýzy (7).

Stratifikace rizika krvácení před invazivními zákroky a doporučení přípravy k výkonu

V indikovaných případech ROTEM významně doplní vyšetření krevního obrazu a základních koagulačních testů (PT, APTT, fibrinogen):

- U pacientů podstupujících výkon s nízkým rizikem krvácení (viz tabulka 2) není laboratorní vyšetření k predikci periprocedurálního krvácení indikováno (1).
- U pacientů podstupujících výkon s vysokým rizikem krvácení (viz tabulka 2) není obecně doporučeno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení, nicméně výsledky mohou sloužit k posouzení výchozího stavu a pomoci při rozhodování o dalším postupu v případě, že závažné krvácení nastane (1).
- U pacientů s osobní anamnézou krvácivých komplikací různých intervenčních výkonů má být postupováno individuálně.

U pacientů podstupujících vysoce rizikové výkon bez možnosti lokální hemostázy a s počtem destiček pod $50 \times 10^9/l$ a/nebo s $A5_{EX} < 35$ mm nebo $MCF_{EX} < 40$ mm a současně $A5_{FIB} \geq 9$ mm by mělo

být individuálně zvažováno podání agonistů TPO-R (avatrombopag po dobu 5 dnů v dávce podle počtu destiček se zahájením 10–13 dnů před plánovaným invazivním výkonem, ostatní dostupné přípravky jsou v režimu of-label) (1, 12, 13). Chybí-li čas pro rozvoj efektu agonistů TPO-R, je možné podat transfuzi destičkových přípravků (1–2 TU podle počtu destiček a tělesné hmotnosti pacienta těsně před výkonem nebo během operace) (1, 14).

Rutinní podávání PCC a/nebo koncentrátů fibrinogenu ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení se nedoporučuje (1). Profylaktické podávání plazmy ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení nebo erytrocytárních přípravků s cílem upravit anémii se nedoporučuje (zvyšují portální hypertenzi a podání plazmy a destičkových transfuzních přípravků riziko trombotických komplikací) (1, 14).

Monitorování aktivního krvácení

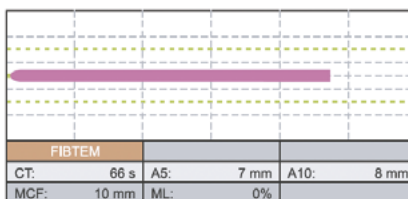
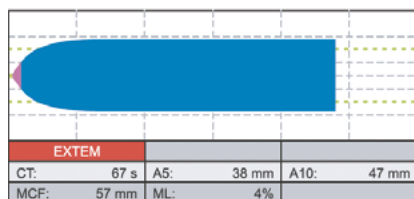
V indikovaných případech ROTEM významně doplní vyšetření krevního obrazu a základních koagulačních testů (PT, APTT, fibrinogen) – výhodné je srovnání s výsledky vyšetření před krvácením/výkonem:

- V případech neúspěšné kontroly krvácení z varixů vazoaktivní léčbou a endoskopickou terapií.

Schéma 1. Vybrané charakteristické nálezy ROTEM

Fyziologický nálezy:

CT_{EX} 24–82 s
 $A5_{EX}$ 33–52 mm
 MCF_{EX} 52–70 mm
 ML_{EX} nebo ML_{FIB} < 15 %
 $LI60_{EX}$ nebo $LI60_{FIB}$ > 85 %
 $A10_{FIB}$ 7–23 mm
 MCF_{FIB} 9–25 mm

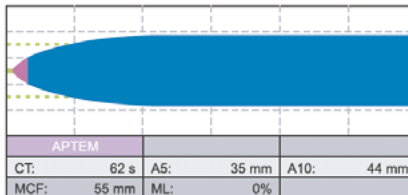
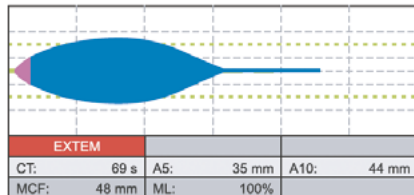


Terapie:

Tranexamová kyselina 0,5 g i.v.
 U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?
 Ne u krvácení z varixů
 a individuálně u krvácením, které nesouvisí s portální hypertenzí.

Hyperfibrinolýza:

$ML_{EX} \geq 15$ % nebo $ML_{FIB} \geq 10$ %
 během 60 minut ($LI60_{EX} \leq 85$ %);
 $APTEM$ potvrzuje účinek kyseliny tranexamové;
 FIBTEM má nejvyšší senzitivitu a specifitu k průkazu hyperfibrinolýzy

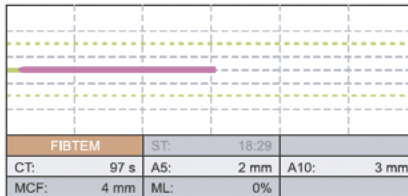
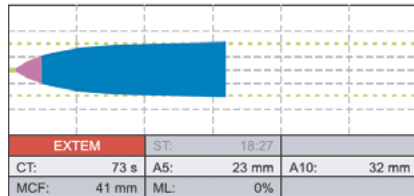


Terapie substitucí fibrinogenu:

Cíl: $A5_{FIB} \geq 10$ mm (14 mm)
 $A5/10_{FIB}$ 8–6 mm = i.v. 2–4 g
 $A5/10_{FIB}$ 6–4 mm = i.v. 4–6 g
 $A5/10_{FIB} \leq 3$ mm = i.v. 6 g nebo podle tabulky číslo 5
 U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?

Porucha polymerace fibrinu (hypofibrinogenemie nebo deficit FXIII nebo infuze koloidů):

$A5_{EX} < 35$ mm
 a
 $A5/10_{FIB} < 9$ mm

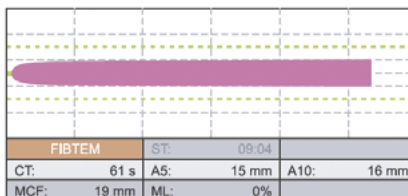
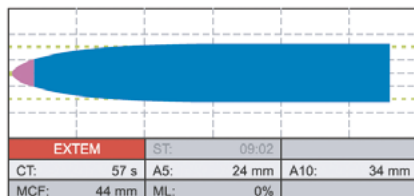


Terapie:

Při $A5_{EX} < 18$ mm a/nebo počtu destiček $20-50 \times 10^9/l$, resp. před výkonem bez možné lokální hemostázy a počtu destiček $< 20 \times 10^9/l$ je na zvážení transfuze 1–2 TU destičkového přípravku nebo včasné podání agonistů TPO-R

Trombocytopenie nebo těžká trombocytopenie:

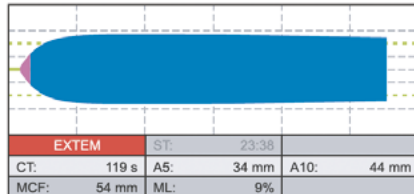
$A5_{EX} < 35$ mm nebo $MCF_{EX} < 40$ mm a $A5/10_{FIB} \geq 9$ mm



Terapie substitucí PCC:

$CT_{EX} > 81-100$ s = i.v. 7,5 IU/kg
 CT_{EX} 101–120 s = i.v. 15 IU/kg
 $CT_{EX} > 120$ s = i.v. 22,5 IU/kg
 U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?

Deficit koagulačních faktorů závislých na vitaminu K (cirhóza nebo warfarin): $CT_{EX} > 80$ s a/nebo $CT_{IN} < 240$ s



- V případech neúspěšné kontroly krvácení souvisejícího s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii).
- V případech neúspěšné kontroly krvácení nesouvisejícího s portální hypertenzí.

U pacientů s poruchou hemostázy při jaterním onemocnění a krvácením z horní části gastrointestinálního traktu mimo jícnové varixy je užitečnější při stavění krvácení postupovat podle výsledků monitorování ROTEM v kombinaci se standardními testy spíše než podle izolovaného monitorování standardních testů (krevní obraz, PT, APTT a fibrinogen) (8, 9).

Na výsledky testování generace trombinu zatím nelze ve strategii stavění krvácení u pacientů s poruchou hemostázy při jaterním onemocnění spoléhat (15–16).

Vybrané charakteristické nálezy ROTEM (1, 7, 10, 12, 13, 17–20) jsou uvedeny ve schématu 1 a odhad substituční dávky koncentráту fibrinogenu podle FIBTEM (10) v tabulce 5.

Panel autorů doporučeného postupu

Iniciátor a koordinátor: Gumulec J. (Ostrava – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP a Česká hematologická společnost ČLS JEP), **Členové panelu v abecedním pořadí:** Brůha R. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Bulíková A. (Brno – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Buffa D. (Ostrava – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Cyrany J. (Hradec Králové – Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP), Černý V. (Praha – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP), Česka

Tab. 5. Odhad substituční dávky koncentráту fibrinogenu podle FIBTEM

Cílové zvýšení A5/10FIBTEM v mm	Dávka fibrinogenu (mg/kg)	Koncentrát fibrinogenu (ml/kg)
2	12,5	0,6 (1 g na 80 kg)
4	25	1,2 (1 g na 80 kg)
6	37,5	1,9 (1 g na 80 kg)
8	50	2,5 (1 g na 80 kg)
10	62,5	3,1 (1 g na 80 kg)
12	75	3,8 (1 g na 80 kg)

Výpočet dávky fibrinogenu podle cílového zvýšení A5FIBTEM (A10FIBTEM) v mm – v případě závažného krvácení, vysokého plazmatického objemu (těhotenství, významná hemodiluce nebo objemové přetížení po transfuzích) a/nebo při nedostatku FXIII může být dosažené zvýšení A5FIBTEM (A10FIBTEM) nižší než vypočtené navýšení.

R. (Praha – Česká internistická společnost ČLS JEP), Dulíček P. (Hradec Králové – Česká hematologická společnost ČLS JEP a Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Fejfar T. (Hradec Králové – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Fraňková S. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Hirmerová J. (Plzeň – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Česká angiologická společnost ČLS JEP), Karetová D. (Praha – Česká angiologická společnost ČLS JEP), Malý R. (Hradec Králové – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Česká angiologická společnost ČLS JEP), Smejkal P. (Brno – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Tachecí I. (Hradec Králové – Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP), Urbánek P. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Václavík J. (Ostrava – Česká internistická společnost ČLS JEP), Vaničková K. (Brno – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP), Žák P. (Hradec Králové – Česká hematologická společnost ČLS JEP)

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022;76(5):1151–1184. e-pub ahead of print 20220315; doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.
2. Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, et al. Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):39–47. e-pub ahead of print 20211108; doi: 10.1111/jth.15562.
3. Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R, et al. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroent Hepatol.* 2017;71(2):105–116. doi: 10.14735/amgh2017105.
4. Roberts LN, Hernandez-Gea V, Magnusson M, et al. Thromboprophylaxis for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2022;20(10):2237–2245. e-pub ahead of print 20220810; doi: 10.1111/jth.15829.
5. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2450–2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
6. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140(3):706–714. e-pub ahead of print 20110324; doi: 10.1378/chest.10-1944.
7. Premkumar M, Kulkarni AV, Kajal K, Divyaveer S. Principles, Interpretation, and Evidence-Based Role of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Assays in Cirrhosis and Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):533–543. e-pub ahead of print 20210508; doi: 10.1016/j.jceh.2021.05.001.
8. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology.* 2020;71(1):235–246. doi: 10.1002/hep.30794.
9. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2016;63(2):566–573. e-pub ahead of print 20151209; doi: 10.1002/hep.28148.
10. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(4):297–322. e-pub ahead of print 20190517; doi: 10.4097/kja.19169.
11. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products – A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):39. e-pub ahead of print 20170413; doi: 10.1186/s13049-017-0378-9.
12. Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, et al. Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol.* 2020;2020:5421632. e-pub ahead of print 2020/02/13; doi: 10.1155/2020/5421632.
13. Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155(3):705–718. e-pub ahead of print 2018/05/21; doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.025.
14. von Meijenfeldt FA, van den Boom BP, Adelmeijer J, et al. Prophylactic fresh frozen plasma and platelet transfusion have a prothrombotic effect in patients with liver disease. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):664–676. e-pub ahead of print 20201225; doi: 10.1111/jth.15185.
15. Zanetto A, Campello E, Bulato C, et al. Whole blood thrombin generation shows a significant hypocoagulable state in patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2024;22(2):480–492. doi: 10.1016/j.jth.2023.10.008.
16. Lebreton A, Mandorfer M. Thrombin generation in cirrhosis: whole blood, whole truth? *J Thromb Haemost.* 2024;22(2):356–358. doi: 10.1016/j.jth.2023.11.001.

17. Hashir A, Singh SA, Krishnan G, Subramanian R, et al. Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anaesth.* 2019;63(1):21-25. doi: 10.4103/ija.IJA_334_18.
18. Giannini EG, Greco A, Marengo S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):899-902; quiz e109. e-pub ahead of print 2010/07/06; doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.018.
19. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000-1007. e-pub ahead of print 2008/04/25. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.009.
20. Lang T, von Depka M. Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy. *Haemostaseologie.* 2006;26(3 Suppl 1):S20-29.