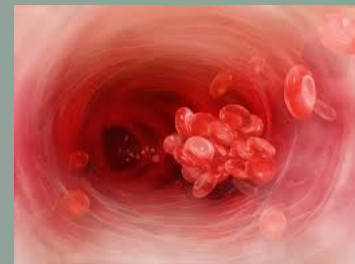


KOMPROMISY V PERIOPERAČNÍ ANTITROMBOTICKÉ LÉČBĚ

*TROMBOTICKÉ
KOMPLIKACE NEBO
KRVÁCENÍ ???*



Martina
Dosedělová
ARO NMSKB
PL MONSE

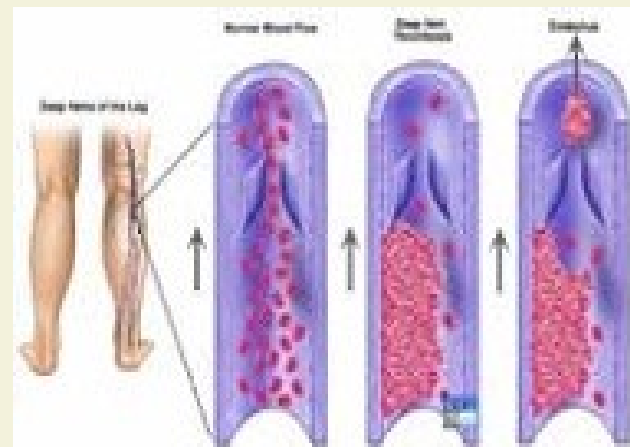
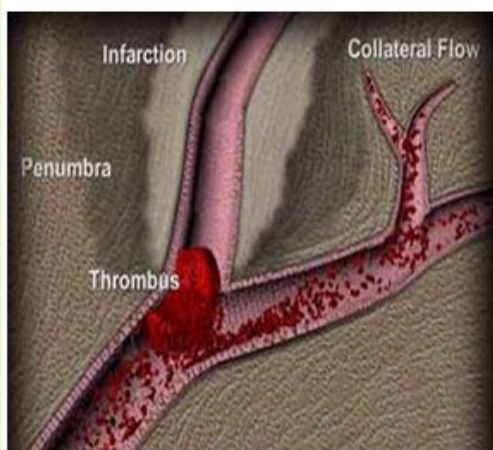
PROČ A JAK TOTO TÉMA?

- **Trombóza a výskyt závažných onemocnění s ní spojených, význam prevence prokázáný v posledních desetiletích**
- **Nárůst počtu operovaných pacientů s vyšším rizikem trombózy (polymorbidní, geriatricí, trombofilie, stenty apod.)**
- **Složitost problematiky**
- **Malá atraktivita tématu**
- **Nedodržování doporučených způsobů v prevenci TEN**
- **Nedostatek silných dat (EBM) týkajících se perioperačního managementu u některých přípravků**

ORIENTACE V PROBLÉMU

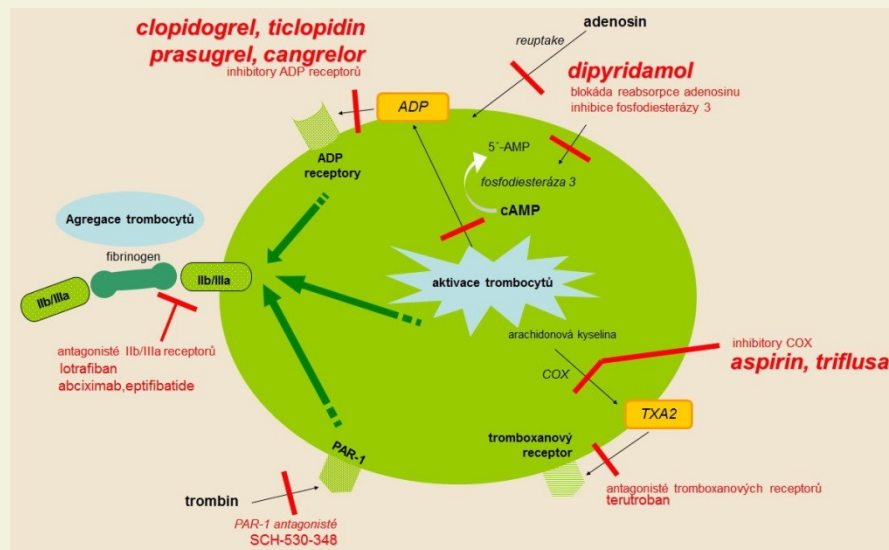
- **Antiagregační - protidestičková léčba**
- **Antikoagulační léčba**
- **Trombolytická léčba**

arteriální vs venózní TE



ANTIAGREGANCIA

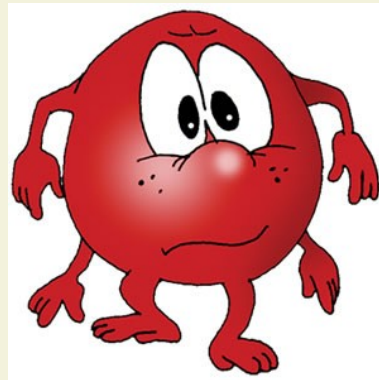
ŽIVOTNOST TROMBOCYTU 7-10 DNŮ



- **ASA – kys. acetylsalicylová**
- *acetylace COX 1 , efekt 7-10 dnů*
- **Klopigogrel**
- *ireverzibilní antagonista ADP rec. , efekt 7-10 dnů*
- **Tiklopidin**
- **Dipyridamol**

PROTIDESTIČKOVÁ (ANTIAGREGAČNÍ) LÉČBA

- **Prevence a léčba arteriálního uzávěru**
- **Prevence CMP u nerevm. fibrilace síní s CHA_2DS_2 -VASc score 1-2**



- **Primární prevence – efekt nejistý, nutno zvažovat riziko krvác. komplikací**
- **Sekundární prevence ASA, klopidogrel**
Duální antiagregace – PCI (2-4 týdny), BMS (4-6 týdnů), DES (12 měsíců)

PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA PERIOPERAČNÍ OPATŘENÍ

- Perioperačně se zvyšují prozánětlivé a protrombotické podmínky , riziko AKS stoupá až 3 x po 8-11 dnech od vysazení ASA (zejména u sekund. prevence)
- Je - li indikováno vysazení protidestičkové léčby, nutno min 7-10 dní před výkonem
- *Nedostatek dat ze studií – vysazení či ponechání protidestičkové léčby nutno zvažovat individuálně*





OPATŘENÍ – JEDNOTLIVÉ SKUPINY

- ICHHS či jiné KV onemocnění :

ASA vysazovat jen tehdy, pokud riziko krvácení vyšší rizika vzniku aterotromb. příhody !

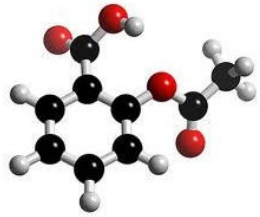
- Střední až vysoké riziko KV příhod – u nekardiální operace nepřerušovat ASA
- Nízké riziko KV příhod – ASA lze přerušit

- Koronární stenty – BMS odložit výkon min 6 týdnů DES min 6 měsíců (lépe 12 měs.) po zavedení, pak vysadit klopidogrel

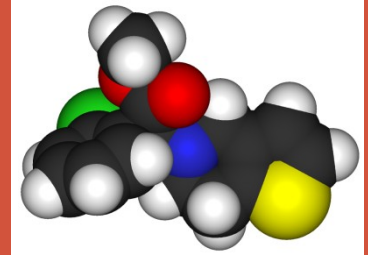
U akutní operace protidest. léčbu nepřerušovat!

- Primární prevence – ASA či klopidogrel lze vysadit





ASA X KLOPIDOGREL



- **S výjimkou intrakraniální chirurgie a TUR prostatektomie nezvyšuje ASA v perioperačním období riziko závažných krvácivých komplikací a nezvyšuje mortalitu**
- **Klopidogrel zvyšuje chirurg. krvácení a potřebu krevních derivátů, ale nezvyšuje morbiditu a mortalitu**
- **Duální léčba zvyšuje riziko krvácivých komplikací, doporučeno vysadit klopidogrel nejméně 5, lépe 10 dní před operací**
- **Podávání ASA a klopidogrelu doporučeno zahájit za 24 h po chirurgickém zákroku**

KLOPIDOGREL – PRESKRIPČNÍ OMEZENÍ

-
- 1. 12. 2013 preskripce přípravku TROMBEX® uvolněna pro PL !!!
- **prevence aterotrombotických příhod u dospělých:**
 - po IM, po iCMP nebo s prokázanou ICHDK
 - u pacientů s AKS bez ST elevace včetně pacientů, kteří po PCI podstupují implantaci stentu, v kombinaci s ASA
 - u pacientů s akutním IM s ST elevací v kombinaci s ASA u konzervativně léčených pacientů vhodných pro trombolytickou léčbu
 - u pacientů s fibrilací síní, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro cévní příhody, nemohou být léčeni antagonisty vitamínu K a mají nízké riziko krvácení, pro prevenci aterotrombotických a tromboembolických příhod
- **75 mg, nyní bez doplatku pacienta**

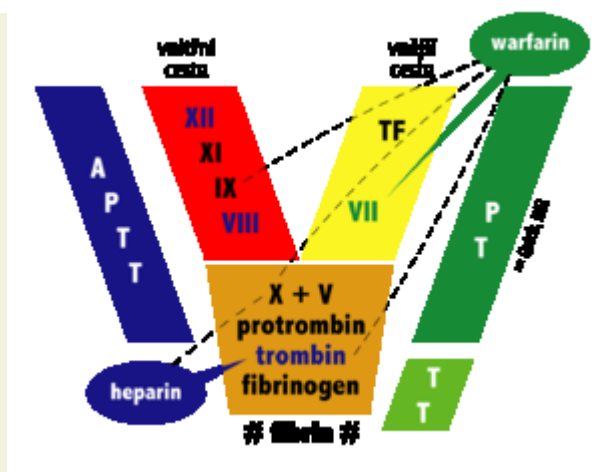
KLOPIDOGREL – OBDOBÍ HRAZENÉ LÉČBY

- **Doba hrazené léčby v jednotlivých indikacích**
 - **ICHS (sekundární prevence po IM) - neomezeně***
 - **ICHDK - neomezeně***
 - **iCMP (sekundární prevence) neomezeně***
 - **AKS – bez ST (včetně implementace intrakoronárních stentů) 12 měsíců**
 - **PCI + potahovaný stent 9 měsíců**
 - **PCI + nepotahovaný stent 1 měsíc**

** při alergii, intoleranci, necitlivosti na ASA, u iCMP (vč. TIA) i po proběhlé iCMP při terapii ASA*

ANTIKOAGULANCIA

TROMBIN – FIBRINOGEN – FIBRIN



■ Warfarin

- *snížení tvorby prokoagul. f. závislých na vit. K, efekt dle INR*

■ Hepariny

- *nepřímá inhibice trombinu*

■ Dabigatran

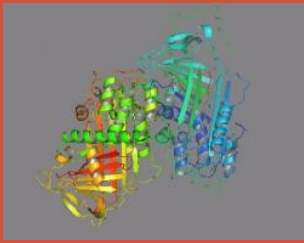
- *přímá inhibice trombinu*

■ Rivaroxaban, apixaban

- *přímá inhibice faktoru Xa*

■ Fondaparinux

- *nepřímá inhibice faktoru Xa*



ANTIKOAGULANCIA HEPARINY

- Nefrakcionované
- Nízkomolekulární (LMWH)

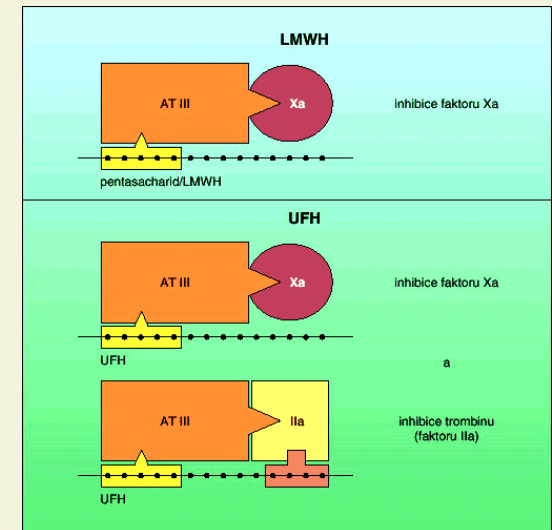
Nadroparin (Fraxiparine) – poločas 3,5 h

Enoxaparin (Clexane) – poločas 4 h

Dalteparin (Fragmin) – poločas 3,5 h

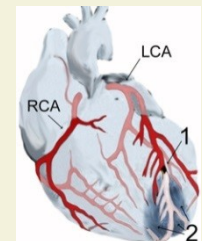
Bemiparin (Zibor) – poločas 5-6 h

NEZAMĚŇOVAT V PRŮBĚHU LÉČBY



ANTIKOAGULANCIA LMWH - INDIKACE

- Léčba žilní tromboembolické nemoci (TEN)
- Profylaxe žilní TEN v perioperačním období
- Náhrada warfarinu u invazivních výkonů
- Antitrombotická léčba v graviditě
- Antitrombotické zajištění během hemodialýzy
- Prevence žilní TEN u vybraných interních diagnóz
- Léčba nestabilní AP a non-Q IM



DÁVKOVÁNÍ LMWH

Indikace	FRAXIPARINE Nadroparin calcicum 9500 IU anti-Xa/ml	FRAXIPARINE Forte Nadroparin calcicum 19000 IU anti-Xa/ml	CLEXANE Enoxaparin natricum 10000 IU anti- Xa/ml	CLEXANE Forte Enoxaparin natricum 15000 IU anti- Xa/ml	ZIBOR Bemiparinum natricum 25000 IU anti- Xa/ml	FRAGMIN Dalteparin natricum
Tromboprophylaxe u nižšího rizika VTE	0,3 ml 1 x denně s.c.		0,2 ml 1 x denně s.c.		2500 IU 1x denně s.c.	2500 IU 1x denně s.c.
Tromboprophylaxe u vyššího rizika VTE (velké ortoped. operace, operace malignit ad.)	<50 kg 0,3 ml 50-69 kg 0,4 ml ≥70 kg 0,6 ml 1 x denně s.c.		0,4 ml 1 x denně s.c.		3500 IU 1 x denně s.c.	5000 IU 1x denně s.c.
Léčba VTE	<50 kg 0,4 ml 50-59 kg 0,5 ml 60-69 kg 0,6 ml 70-79 kg 0,7 ml 80-89 kg 0,8 ml 90-99 kg 0,9 ml ≥100 kg 1,0 ml 2 x denně s.c.	<50 kg 0,4 ml 50-59 kg 0,5 ml 60-69 kg 0,6 ml 70-79 kg 0,7 ml 80-89 kg 0,8 ml 90-99 kg 0,9 ml ≥100 kg 1,0 ml 1 x denně s.c.	0,01 ml/kg 2 x denně s.c.	0,01 ml/kg 1 x denně s.c.	<50 kg 0,2 ml 50-70 kg 0,3 ml 70-100 kg 0,4 ml ≥100 kg 115 IU/kg 1 x denně s.c.	<45 kg 7500 IU 46-56 kg 10000 IU 57-68 kg 12500 IU 69-82 kg 15000 IU ≥83 kg 17500 IU 1 x denně s.c. <hr/> Ev. 100 IU /kg 2x denně s.c.

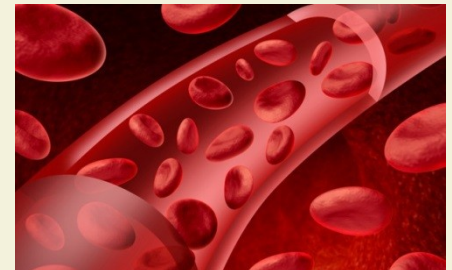
LMWH MANAGEMENT



- **Monitoring léčby** – stanovení hladiny anti Xa 3-4 hodiny od poslední aplikace LMWH
terap. rozmezí 0,2 – 0,4 resp. 0,6-1,0 anti Xa IU ml
- u renální insuficience, v graviditě, u dětí
- **Krvácivé komplikace** – protamin 1 mg na 100 IU LMWH podaného v posledních 8 hodinách, při život ohrožujícím krvácení u předávkování LMWH rekombinantní f VIIa
- **HIT** – nejčastěji 5-10 den od zahájení léčby, ale při opakovaném podávání LMWH i dříve
- **nutná kontrola KO každý 2-3 den mezi 4-14 dnem podávání LMWH**
- při poklesu trombo pod $100 \times 10^9/l$ či polovinu původ. počtu konzultace hematologa

LMWH KONTRAIKAKACE

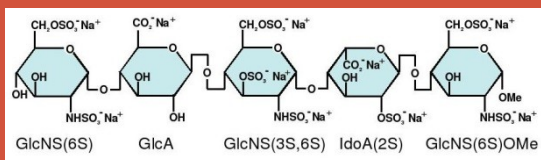
- Přecitlivělost
- Trombocytopenie po LMWH anamn.
- Aktivní krvácení či zvýšené riziko u poruch krevní srážlivosti (s výjimkou DIC nezpůsobené heparinem)
- Organická poškození se sklonem ke krvácení (aktivní GIT vřed)
- CMP s krvácením
- Těžké poškození ledvin - Cl. Kr. pod 30 ml/min u léčby TEN, NAP a nonQ IM
- U léčebných dávek LMWH KI lokoregionální anestézie



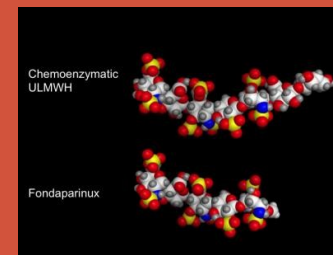
LMWH PRESKRIPČNÍ OMEZENÍ P

■ Nízkomolekulární hepariny v ambulantní péči jsou hrazeny:

1. **zahájení léčby hluboké žilní trombózy potvrzené vyšetřením nebo při silném klinickém podezření na HŽT, a to v monoterapii nebo spolu s warfarinem do dosažení jeho terapeutického účinku (INR 2, 0) nebo při nutnosti ambulantního převedení z warfarinu na nízkomolekulární hepariny (tzv.překlenovací léčba)**
2. **v prevenci srážení krve v mimotělním oběhu, HD, HF**
3. **prevence žilního tromboembolizmu v perioperačním období - 10 dní po vysoce rizikových operacích (TEP kyčle, kolene, operaci zlomeniny horního konce femoru, rozsáhlé operace malignit) 28 dní**
4. **antikoagulační léčba v průběhu gravidity a šestinedělí či před plánovanou transplantací srdce**
5. **v prevenci a HŽT při prokázaném vrozeném či získaném hyperkoagulačním stavu, u nichž je nedostatečný efekt perorálních antikoagulancií či nemožnost nebo kontraindikace tato antikoagulancia podat**
6. **u zvýšeného rizika TEN a indikaci k zahájení léčby warfarinem z jiných indikací (fibrilace síní aj.) k potlačení prvotního prokoagulačního působení warfarinu po 2-3 dny či do dosažení terap. účinku (INR 2,0)**



FONDAPARINUX



Velký ortopedický nebo břišní výkon - 2,5 mg pooperačně 1 x d. s.c. ,podat 6 h po výkonu 5 až 9 dní, při vyšším riziku (operace kyčle) až dalších 24 dnů

Interní onemocnění 2,5 mg 1 x d. s.c. Th 6 -14 dnů ověřena KH

Léčba tromboflebitidy 2,5 mg 1 x d. s.c

**Tromboflebitida DK min.5 cm, verif. USG nebo jiným objekt. vyšetř.
Th 30-45 dnů u pacientů s vysokým rizikem TEN**

Při nutnosti invazivního zákroku nepodávat fondaparinux v průběhu 24 hodin před výkonem, znovu začít podávat nejdříve 6 hodin po zákroku



FONDAPARINUX

PRESKRIPČNÍ OMEZENÍ P



■ Ambulantní péče- hrazen v prevenci VTE u dospělých pacientů:

- 1) závažnější ortopedický zákrok** na DK (zlomenina kyčle, závažnější operace kolena nebo TEP) 5 až 9 dnů po operaci, u zlomeniny kyčle 24 dnů navíc 1 týdnů iniciální profylaxe
- 2) břišní operace**, při vysokém riziku TE (operaci zhoubného nádoru v břišní dutině apod) 5 až 9 dnů po operaci
- 3) interní onemocnění**, při vysokém riziku TE a imobilizaci při akutní chorobě (srdeční nedostatečnost, akutní respirační onemocnění, akutní infekce nebo zánětlivé onemocnění)
6-14 dnů

Omezení na odbornosti: NEMÁ

WARFARIN - INDIKACE

- Prevence a léčba venózní TEN
- Prevence CMP u FiS s $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 1$

Skóre $CHA_2DS_2-VAS_c$

C - srdeční selhání

H - hypertenze

A - věk nad 75


D - diabetes mellitus

S - CMP či TIA anamn.

V - cévní onemocnění

A - věk 65-74

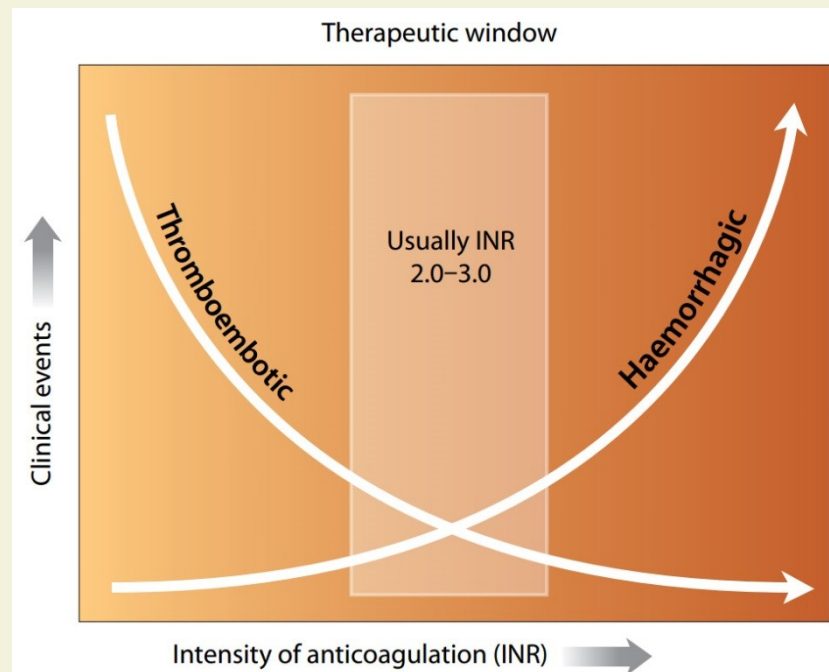
Sc - ženské pohlaví



	Bodů
městnavé srdeční selhání/dysfunkce LK	1
hypertenze	1
věk > 75 let	2
diabetes mellitus	1
CMP/TIA/tromboembolismus	2
vaskulární postižení	1
věk 65-74 let	1
ženské pohlaví	1
vaskulární postižení - anamnéza infarktu myokardu, ischemické choroby dolních končetin, aortálního plátu	

WARFARIN DÁVKOVÁNÍ

Monitoring INR k cílové hodnotě – terapeutickému rozmezí



- Variabilita dávkování
- Pomalé x rychlé zahájení warfarinizace

WARFARIN INTERAKCE



- **Nelékové**
- **Lékové**

Salicyláty, NSA, coxiby, fenylbutazon, paracetamol ve vyšších dávkách, kombinace s barbituráty

Antibiotika

Cotrimoxazol, makrolidy (krom azitromycinu a spiramycinu), doxycyklin, tetracykliny

Antidepresiva

SSRI zvyšují účinek, kontrolovat INR po týdnu od nasazení
PPI + H2 blok.

Omeprazol + cimetidin zvyšují účinek, vhodný pantoprazol

KI PODÁVÁNÍ WARFARINU

- Těhotenství
- Krvácivé stavy
- Závažná jaterní insuficience
- Nekontrovaná hypertenze
- Nedávné nitrolební krvácení či predispozice
- Sklon k častým kolapsům
- Operace CNS či oka
- Predispozice ke GIT krvácení nebo krvácení do MC
- Infekční endokarditida nebo krvácení do perikardu
- Nedostatečná compliance (demence, psychozy, alkohol)
- Hypersenzitivita



PŘÍPRAVA WARFARINIZOVANÝCH PACIENTŮ PŘED INVAZIVNÍM VÝKONEM

- Nízké bazální riziko TE – W vysadit 5 dní před výkonem
- Střední a vysoké bazální riziko TEN – W vysadit 5 dní před výkonem, za 2 dny INR, pokud pod 2, zahájit LMWH (stř. riziko profylakticky, vysoké terapeuticky)

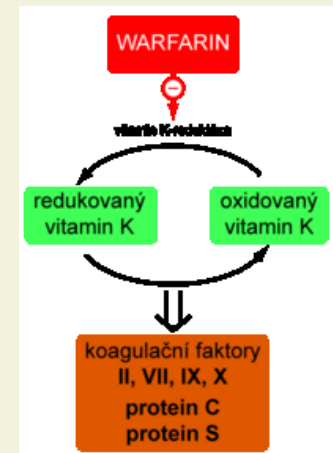


- 1 den před výkonem INR, pokud vyšší než 1,5, lze podat Kanavit 1 mg p.o.



POOPERAČNÍ WARFARINIZACE

- Nasazení W 12 - 24 h po výkonu
- INR za 2-3 dny
- Vysazení LMWH při INR více než 2



KDY NENÍ POTŘEBA WARFARIN VYSAZOVAT A LZE UDRŽET TERAUPETICKÉ INR???

- Extrakce zubů



- Operace katarakty



- Punkce kloubu



- Malá kožní excize



- Gastroskopie



- Kolonoskopie (CAVE – riziko zvýšení INR při přípravě, nutná opak. kontrola INR)



NOVÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA DABIGATRAN, RIXAROXABAN, APIXABAN

- **Prevence VTE u pacientů postupující elektivní náhradu kyčel. či kolen. kloubu**



- **Prevence CMP a systém. embolie u nevalvulární FiS s jedním či více RF**



- **Léčba HŽT a prevence recidivující HŽT a PE po akutní HŽT (pouze RIVARO)**

NOVÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA PERIOPERAČNĚ

Dabigatran -vysazení před výkonem dle ren. fcí

Vysoké riziko krvácení 2-4 dny před výk (CrCl nad 80 2 dny, 50-80 3 dny, 30-50 4 dny)

Běžné riziko krvácení 24h – 3 dny před výk (CrCl nad 80 24 h, 50-80 1-2 dny, 30-50 2-3 dny)

LMWH 24 h po poslední dávce dabigatranu

Rivaroxaban, apixaban - vysazení 24 h před výkonem

LMWH v době, kdy měla být další dávka rivaro či api

- **Přechod zpět na NPA** - 0-2 h před plánovanou další dávkou LMWH, první dávka 12 – 24 h po operaci

APTT, HEMOCLOT (modif trombin čas) - dabi

ANTI Xa – rivaro, api



NOVÁ PERORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA PRESKRIPTČNÍ OMEZENÍ

- Primární prevence VTE u dospělých pacientů s elektivní operativní totální náhradou kyčelního (28-35 dní) nebo kolenního kloubu (10-14 dní)
- Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu
- Léčba a sek. prevence HŽT (rivaro)



- Preskripce omezena na odbornosti: INT, NEU, KAR/DKAR, HEM, ANG (+ ORT, CHI u rivaro)

STRATIFIKACE BAZÁLNÍHO RIZIKA TE



■ Vysoké riziko

Fibrilace síní - CHADS₂-VAS_c 5-6 , výskyt CMP či TIA v posledních 3 měsících, revmatické postižení srd. chlopní

VTE - výskyt v posledních 3 měsících, těžká trombofilie

■ Střední riziko

Fibrilace síní- CHADS₂ 3-4

VTE - lehčí trombofilie, recidivující projev TEN anamn., aktivní malignita (léčené v posl. 6 měsících)

■ Nízké riziko

Fibrilace síní CHADS₂ 0-2

VTE - stav po příhodě více než 12 měsíců při absenci jiných RF

Pozn. umělé chlop. náhrady - o riziku rozhoduje special. kardiol. pracoviště

ENDOSKOPIE GIT V NMSKB - OPATŘENÍ

- **Antiagregancia** -nevysazujeme
- **LMWH** – nejsou KI výkonu
- **Warfarin** – je-li INR v terap. rozmezí, diagnostický výkon provádíme, terapeutický vč. biopsie nikoli, nutno převést na LMWH

V případě nejasnosti ohledně typu výkonu konzultovat endoskopistu, který výkon provádí, přístup se může případ od případu lišit



KAZUISTIKA

- Žena 45 let, vrozená trombofilie (mutace protrombinu, deficit prot. S, heterozygot), bez antitromb. léčby. Bez dalších chrn. onemocnění.
- Suakutní uzávěr a.poplitea l. sin, vs. při opakovaných traumatizacích kolene při sportu, bez jakýchkoli známek AS končet. tepen
- Proveden FP bypass žilní náhradou na pracovišti cévní chirurgie FN
- Po výkonu ASA 100 mg denně
- Dimise 6 poop. den, v propouštěcí zprávě doporučeno konzultovat angiologa pro doporučení další th.
- OTÁZKA - JAK ZAJISTIT DALŠÍ PROFYLAXI ???

SOUHRN – NEJDŮLEŽITĚJŠÍ INFO !!!!!

OBECNĚ

- Zásadní význam předoperačního stanovení rizika TE (důsledné předoperační vyšetření) x krvácení (chirurg)
- Pozor na paušální přístup – nutná individualizace
- V případě složitějších případů vyjádření specialisty – kardiologa, neurologa, angiologa, hematologa

KONKRÉTNĚ

- ASA – pokud možno nevysazovat, pokud nutno vysadit, co nejrychleji nasadit znovu
- clopidogrel – od 1.12. uvolněna preskripce pro PL
- nové přípravky – sledovat nové info, ev názor specialisty

DĚKUJI ZA POZORNOST

■ Zdroje:

Léková databáze SUKL

Doporučené postupy SVL a ČSSTH

- **www.svl.cz**

- **www.csth.cz**

- **Antithrombotic and thrombolytic therapy Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)**

Materiály fy Sanofi

Obrázky : www.google.com

