

Perioperační překlenutí perorální antikoagulační léčby u pacientů vyžadujících operační výkon

doc. MUDr. Věra Krčová, CSc., MUDr. Antonín Hluší

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Příprava pacientů na dlouhodobé antikoagulační léčbě k nejrůznějším invazivním výkonům vyžaduje pečlivé zvážení možných komplikací spojených s chirurgickým výkonem i se základním onemocněním, pro které je perorální antikoagulační léčba indikována. Z chirurgického hlediska jsou obávané krvácivé komplikace, stran základního onemocnění naopak recidiva tromboembolické nemoci. Správná příprava vyžaduje multioborovou spolupráci. Výkony s nízkým rizikem krvácení nevyžadují přerušení antikoagulační léčby, naopak u operací s vysokým rizikem krvácivých komplikací je nutno perorální antikoagulační léčbu přerušit a u vysoce rizikových pacientů s tromboembolickými komplikacemi příslušné období překlenout pomocí aplikace nízkomolekulárního heparinu.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, warfarin, invazivní výkony, překlenovací léčba.

Perioperative bridging of peroral anticoagulant therapy in patients requiring surgery

Patients receiving chronic anticoagulation therapy pose a clinical challenge when therapy needs to be interrupted for surgical or invasive procedures. The management of warfarin therapy in patients undergoing surgery or other risk of hemorrhage needs to evaluate risk of thrombotic or hemorrhagic complications. Procedures with the low risk of hemorrhage can be provided with continuing of anticoagulation therapy. In the other hand, surgery with high risk of haemorrhage need stopping warfarin and starting bridging anticoagulant therapy with unfractionated heparin or mostly in our conditions with low molecular heparin prior and after surgery. Periprocedural treatment of patients undergoing long-term anticoagulant therapy requires a competent evaluation of individualized risks versus benefits.

Key words: anticoagulant therapy, warfarin, invasive procedures, bridging therapy.

Med. Pro Praxi 2010; 7(4): 161–162

Úvod

V současnosti se stále častěji setkáváme s nemocnými na dlouhodobé perorální antikoagulační léčbě (warfarin), u kterých je indikován chirurgický nebo jiný invazivní výkon. Mezi nejčastější indikace antikoagulační terapie patří kardiovaskulární onemocnění a žilní tromboembolické komplikace. V našich podmínkách klinické praxe jde o chronickou fibrilaci síní s embolickými projevy do CNS a periferních cév, chlopenní mechanické náhrady, hlubokou žilní trombózu, plicní embolii a závažné trombofilní stavy. Vedení antikoagulační léčby je v dnešní době při velkém množství léčených pacientů převáděno do ordinací specialistů a praktických lékařů. Správná terapie vyžaduje pravidelné laboratorní kontroly zajišťující udržení léčby v účinném a bezpečném rozmezí (INR 2–3) a zejména předpokládá náležitou edukaci pacientů.

V případě operačního výkonu je nutno posoudit jeho riziko z hlediska krvácení na jedné straně a riziko tromboembolické nemoci při vysazení antikoagulační léčby na straně druhé. Strategie přípravy posuzuje:

1. Typ invazivního výkonu z pohledu rizika krvácení a základního onemocnění pro které je antikoagulační léčba indikována.
2. Z hlediska farmakokinetiky warfarinu určit dobu jeho vysazení před výkonem.

3. Posoudit operační výkon z pohledu naléhavosti operace (do 12 hodin) či možného odložení (18–24 hodin).

Warfarin

Warfarin dnes představuje jediný kumarinový derivát používaný k dlouhodobé nebo celoživotní antikoagulační terapii. Patří k často předepisovaným medikamentům. Po nasazení dosahuje plného účinku za 2–7 dnů, kdy dochází k poklesu koagulačních faktorů (FII, FVII, FIX, FX a koagulačních inhibitorů PC, PS). Je metabolizován v játrech za účasti cytochromu P450 – izoenzym CYP2C9, který je zodpovědný za řadu lékových interakcí. Poločas metabolizace warfarinu je udáván 36–42 hodin. Efekt odeznívá většinou za 3–5 dnů po vysazení. Pro klinické využití warfarinu jsou typické četné interakce s řadou medikamentů, složkami potravy a ovlivnění přidruženými chorobnými stavy. Existuje široká interindividuální variabilita metabolizace kumarinů, která v odpovědi na určité dávkování způsobuje v počátcích při předávkování krvácení, naopak při profylaktické dávce je aplikace neúčinná. V současnosti jsou známy dva hlavní geny (genotyp CYP2C9 a VKORC 1), které se podílejí na variabilitě potřebné dávky. Všechny tyto faktory je vždy nutno zohlednit při sledování nemocného

a eventuálně od nich odvodit dávkování léčby a frekvenci kontrol.

Posouzení rizika krvácení

Riziko krvácení je úzce spojeno s typem operačního výkonu. V literatuře je uváděno nejmenší riziko krvácení u oftalmologických výkonů a naopak největší při nitrohrudních operacích. Nízká rizika krvácení nevyžadují přerušení antikoagulační léčby.

Posouzení rizika tromboembolické nemoci

Riziko manifestace tromboembolických komplikací je závislé na charakteru základního onemocnění, pro které byla antikoagulační léčba indikována, na typu a oblasti operačního výkonu, na věku pacienta a na přidružených faktorech (tabulka 1).

Překlenutí léčby heparinem během perioperačního období je stále diskutováno. V našich podmínkách po vysazení warfarinu je běžně používán LMWH, jehož výhody jsou všeobecně známy (snadná podkožní aplikace, předplněná stříkačka s určenou dávkou preparátu, není nutné monitorování, nízký výskyt trombopenie). Použití v ambulantní praxi, bez rizika velkého krvácení. Umožňuje předoperační přípravu těchto pacientů terénním lékařům.

Postupy v období
chirurgického výkonu
Ponechání antikoagulační léčby

U pacientů s nízkým rizikem krvácení – jednoduché stomatologické výkony, operace katarakty, dermatologické intervence, artrocentézy a endoskopická vyšetření gastrointestinálního traktu.

- antikoagulační léčba se nepřerušuje při hodnotách INR 2–3
- při zubních extrakcích doporučen výplach antifibrinolytiky (kyselina tranexamová, aminokapronová) a lokální stavění krvácení je doporučováno použitím tkáňového lepidla

Přerušení antikoagulační léčby
bez překlenutí heparinem

Tento postup nutno zvážit po individuálním posouzení rizika tromboembolie, krvácení, charakteru a délky operačního výkonu (nízké riziko). V případě nízkého rizika je aplikována profylaktická dávka LMWH nebo bezfarmakoterapie jen s mechanickou prevencí (cvičení, kompresivní punčochy aj.).

Přerušení antikoagulační léčby
a překlenutí výkonu heparinem

K překlenutí „bridging“ doby po vysazení warfarinu je v dnešní době běžně používán nízkomolekulární heparin (LMWH), který je podáván buď v profylaktické nebo v léčebné dávce v závislosti na riziku tromboembolické nemoci (tabulka 2).

Léčebná dávka se používá u extrémně rizikových pacientů z hlediska indikace antikoagulační léčby (mechanické chlopenní náhrady, čerstvá tromboembolická komplikace v tepenném i žilním řečišti). V případě léčebné dávky poslední aplikace 24 hod před výkonem, u profylaxe 12 hod před výkonem.

- vysazení warfarinu 5 dnů před invazivním zákrokem
- dva dny po vysazení zahájení překlenovací léčby LMWH v profylaktické nebo léčebné dávce v závislosti na riziku TEN
- standardní profylaktická dávka LMWH u středního rizika TEN
- vyšší profylaktická dávka LMWH u vysokého rizika TEN
- kontrola INR den před výkonem s cílem dosažené hodnoty INR < 1,3 (1, 5)
- po výkonu pokračovat v profylaktické heparinizaci (běžně za 12 hod)

Po provedeném výkonu převedení zpět na warfarin v původní dávce dle individuálního

Tabulka 1. Rozdělení pacientů dle rizika tromboembolických komplikací

Riziko žilní tromboembolické nemoci dle typu operačního zákroku (dle ACCP 2008, 8 th ed)		
Riziko	Druh operace	Průměrné riziko HŽT bez prevence (%)
nízké	malý chirurgický výkon u mobilních, mladých pacientů bez rizikových faktorů	< 10
střední	většina výkonů všeobecné chirurgie, gynekologické nebo urologické výkony	10–40
vysoké	náhrady kyčelních nebo kolenních kloubů, fraktura proximálních částí femuru nebo operace páteře, anamnéza TEN, malignity, závažné trombofilní stavy	40–80

Tabulka 2. Dávkování LMWH při překlenovací léčbě

LMWH	profylaxe	terapeutická dávka
Dalteparin (Fragmin)	5 000 IU/24 h	100 IU/kg/12 h, 200 IU/kg/24 h
Enoxaparin (Clexane)	40 mg/24 h	1 mg/kg/12 h, 1,5 mg/kg/24 h
Nadroparin (Fraxiparine)	dle hmotnosti à 24 h	dle hmotnosti à 12 h
	< 50 kg – 0,2 ml	50–59 kg – 0,5 ml
	50–69 kg – 0,3 ml	60–69 kg – 0,6 ml
	> 70 kg – 0,4 ml	70–79 kg – 0,7 ml
	... atd. dle firemního návodu	

*v profylaxi se dávka Fraxiparinu od 4. pooperačního dne zvyšuje (< 50 kg – 0,3 ml, 50–69 kg – 0,4 ml, > 70 kg – 0,6 ml)

posouzení s ohledem na riziko krvácivých projevů a chirurgických komplikací. LMWH se vysazuje až po dosažení hodnoty INR > 2 dvakrát po sobě.

Urgentní výkony

V případě nutnosti provedení urgentního operačního zákroku do 12 hod je nutné stanovení aktuální hodnoty INR. V případě zákroku s vyšším rizikem krvácení je nutné snížení INR < 1,5. K dosažení tohoto cíle se používá infuzí čerstvě zmražené plazmy (10–20 ml/kg) nebo podání protrombinového koncentrátu (25–50 IU/kg) Protromplex, současně podání vitamínu K p. o. nebo i. v. u výkonů, které je možno odložit, lze často vystačit pouze s podáním vitamínu K v nižších dávkách (2,5–5 mg).

Závěr

Příprava pacientů na dlouhodobé antikoagulační terapie vyžaduje nutnou spolupráci chirurgických oborů a ošetřujících lékařů, kteří pacienta připravují k výkonu. Mnohé je na bedrech právě terénních lékařů, kteří tyto chronicky nemocné na trvalé warfarinizaci ošetřují. Předpokládá se zhodnocení rizika krvácení a tromboembolických komplikací a informace o provedeném výkonu. Proto byly vypracovány doporučené překlenovací postupy, které vycházejí z mezinárodních guidelines. Očekávají se výsledky dvou studií „bridging“ terapie u těchto nemocných.

Literatura

1. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low molecular heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. Arch Intern Med 2004; 164: 1319–1326.
2. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients on oral anticoagulants: systematic review. Arch Intern Med 2003; 163: 901–908.
3. Syed M, Jafri. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. American Heart Journal 2004; 147(1): 1–15.
4. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risk and recommendations. Br J Haematol 2003; 123: 676–682.
5. Hirsch J, et al. Executive summary. American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice. Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 718–1078.
6. Geerts WH, Berquist 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kessler P. Farmakogenetika warfarinu. Vnitř. Lék., 2006; 52: 31–34.
10. Brejcha M, et al. Příprava pacientů s antikoagulační léčbou k invazivním zákrokům. Vnitř. Lék. 2009; 55(3): 272–275.
11. Jack Hirsh Guidelines for Antithrombotic Therapy (Eight edition) 2008 BC. Decker Inc. Hamilton.

doc. MUDr. Věra Krčová, CSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
krcovav@fnol.cz