

Farmakologická profylaxe krvácení při urologických výkonech

MUDr. Michal Balík, MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

Urologická klinika LF a FN v Hradci Králové

Stoupající počty urologických výkonů a rostoucí věk a nemocnost urologických pacientů zvyšuje rizika perioperačních krvácivých komplikací. Neexistuje jednoduché doporučení k prevenci krvácení. Postup by měl vycházet z aktuálního stavu pacienta a povahy konkrétního urologického výkonu. Nezřídka je třeba konzultace ambulantního specialisty – hematologa či angiologa. V práci představujeme přehled současných možností farmakologické profylaxe krvácení při urologických výkonech.

Klíčová slova: farmakologická, profylaxe, krvácení, urologie.

Pharmacological prophylaxis of bleeding in urological procedures

The rising number of urological procedures and the increasing age and morbidity of urologic patients increase the risk of perioperative bleeding complications. There is no simple recommendation to prevent bleeding. It should be based on the current state of the patient, who undergo the specific urological procedure. Often, consultation with a specialist (hematologist or angiologist) is useful. In this paper we present an overview of the current possibilities of pharmacological prophylaxis of bleeding during urological procedures.

Key words: pharmacologic, prophylaxis, bleeding, urology.

Úvod

Stoupající incidence urologických diagnóz, včetně těch onkologických, každý rok zvyšuje počty urologických výkonů. Zvyšuje se rozsah a radikalita výkonů, prodlužuje se průměrný věk dožití. Zvyšuje se také četnost a závažnost komorbidit urologicky operovaných nemocných. Současně se zvyšuje počet pacientů užívajících léky narušující hemostázu. Antikoagulační preparáty užívají pacienti s fibrilací síní pro snížení rizika ischemické mozkové příhody nebo po mechanické náhradě srdeční chlopně. Antiagregační látky (často v kombinaci) užívají dlouhodobě pacienti po implantaci cizích materiálů do krevního řečiště (např. koronární stenoty). To vše vede k výraznému zvyšování rizika krvácení v souvislosti s urologickou operativou. Masivní krvácení během a po urologické operaci je jednou z nejčastějších život ohrožujících kom-

plikací. Krvácení samotné může prostřednictvím hemodiluce, hypoperfuze a konsumpcie koagulačních faktorů v konečném důsledku způsobit tzv. „letální trias“ – koagulopatii, hypotermii a acidózu (1). Pomineme-li fatální důsledky, je snížení perioperačního a pooperačního krvácení důležité hned z několika dalších důvodů. Základním chirurgickým pravidlem je dobrý přehled v operačním poli. Krvácení snižující přehled může vést ke zvýšení rizika perioperačních komplikací a prodlužování délky výkonu. V konečném důsledku může zvyšovat riziko reoperace. Anémie vzniklá v důsledku krevních ztrát může vést k perioperačnímu srdečnímu selhání či akutní koronární příhodě, která až pětikrát zvyšuje riziko pooperační mortality do 30 dnů od výkonu (2). Podání krevní transfuze je spojeno se zvýšeným rizikem febrilní potransfuzní reakce, infekční komplikací po výkonu (3), je rizikem pře-

nosu infekčních onemocnění (HIV, hepatitidy B a C, ...) (4), či zhoršením onkologických výsledků vlivem imunokompromitace (5). V neposlední řadě je nutno zmínit rizika chyby lidského faktoru při podání krevních přípravků.

Předoperační zhodnocení rizik

V urologii využíváme široké spektrum operačních technik s různým rizikem perioperačního krvácení. Urologičtí pacienti vstupují na operační sál s velkým množstvím stavů ovlivňujících hemostázu. Naše rozhodování musí zásadně ovlivnit fakt, zda jde o akutní či plánovaný výkon. Proto doporučení pro farmakologickou profylaxi krvácení při urologických výkonech nelze jednoduše paušalizovat. Naopak je třeba hledat optimální postup při konkrétní operaci u konkrétního pacienta ve spolupráci s angiologem a hematologem.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Balík, michal.balik@fnhk.cz

Urologická klinika LF a FN v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Převzato z: Urol. praxi 2019; 20(1): 13–18

Článek přijat redakcí: 5. 11. 2018

Článek přijat k publikaci: 17. 12. 2018

Tab. 1. Stratifikace rizika perioperačního tromboembolismu (převzato z (6))

Stupeň rizika	Indikace antikoagulační terapie		
	Mechanická náhrada chlopně	Fibrilace síní (FIS)	Hluboká žilní trombóza (HŽT)
Vysoké riziko	protéza mitrální chlopně	CHADS2 5 a 6	HŽT do 3 měsíců
	kuličková nebo disková náhrada aortální chlopně	CMP/TIA do 3 měsíců	těžká trombofilie
	CMP (cévní mozková příhoda)/TIA (transitorní ischemická ataka) do 6 měsíců	revmatické postižení chlopní	
Střední riziko	dvojčipá náhrada aortální chlopně a další rizikový faktor (FIS, st.p. CMP/TIA, diabetes mellitus, hypertenze, věk nad 75 let)	CHADS2 3 a 4	HŽT 3–12 měsíců recidivující HŽT malignita nezávažná trombofilie
Nízké riziko	dvojčipá náhrada aortální chlopně bez dalšího rizikového faktoru	CHADS2 0–2	HŽT před > 12 měsíci

Hodnocení rizika tromboembolismu

Stratifikaci rizika perioperačního tromboembolismu popsal Douketis (6) (viz tabulka 1). Rizika cévní mozkové příhody při fibrilaci síní stratifikoval Gage (7) (viz tabulky 2 a 3).

Hodnocení rizika krvácení

Riziko perioperačního krvácení je dáno jednak charakterem výkonu (viz tabulka 4) a jednak pacientem samotným. Pacienti s vysokým rizikem perioperačního krvácení jsou pacienti s vrozenou či získanou poruchou hemostázy. Byly popsány skórovací systémy ke stratifikaci rizika perioperačního krvácení, například u pacientů s fibrilací síní (8) (viz tabulka 5). Skóre > 2 je spojeno s vyšším rizikem závažného krvácení.

Profylaxe u poruch hemostázy

Poruchy primární hemostázy

Pomineme-li vzácné vaskulopatie při vaskulitidách, vrozených poruchách pojivové tkáně a při nedostatku vitamínu C (v našich zeměpisných šířkách spíše v rámci poruch příjmu potravy), jedná se nejčastěji o poruchy počtu nebo funkce krevních destiček. Krvácivé komplikace se u těchto pacientů při chirurgických výkonech vyskytují ve 20 %, s významně vyšší tendencí ke krvácení u poruchy funkce (25 %), než u poruchy počtu destiček (13 %) (9).

Trombocytopatie

Von Willebrandova choroba je nejčastější vrozená koagulační porucha. Vzniká deficitem von Willebrandova faktoru (vWf), který vazbou na povrch krevních destiček stimuluje jejich agregaci a adhezi k poškozené cévní stěně. Dále je nosičem a stabilizátorem faktoru VIII (FVIII). Byla popsána i získaná forma při autoimunitním po-

stižení. Prevalence je 1 : 1 000, nicméně klinicky manifestní je každý desátý (tedy v populaci 1 : 10 000). Mírné formy zpravidla nevyžadují léčbu. U závažných forem, a zejména u výkonů s vysokým rizikem krvácení, se profylakticky podávají antifibrinolytika, desmopresin, případně jejich kombinace. Při nedostatečném efektu je nutno podat trombocytární náplavy.

Trombocytopenie

Jedná se o snížené množství trombocytů v krvi vlivem nerovnováhy mezi tvorbou a destrukcí trombocytů. Z klinického hlediska se trombocytopenie dělí podle závažnosti na lehkou ($150\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$), středně těžkou ($20\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$) a těžkou ($< 20 \times 10^9/\text{l}$). Léčba by měla být pokud možno kauzální, tedy řešit příčinu, která pokles počtu destiček vyvolala. Pokud to není možné, jsou podávány trombocytární koncentráty s cílem vrátit počet trombocytů minimálně nad $50 \times 10^9/\text{l}$.

Poruchy sekundární hemostázy

Vrozené

Riziko krvácení při chirurgickém výkonu je sníženo profylaktickým podáním chybějícího faktoru před plánovaným výkonem. Léčba je

Tab. 2. CHADS2 skóre pro riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní (převzato z (7))

Zkratka	Rizikový faktor	Skóre
Congestive	recentní srdeční selhání	1
Hypertension	hypertenze	1
Age	věk	1
Diabetes	diabetes mellitus	1
Stroke	CMP nebo TIA v anamnéze	2

Tab. 3. Riziko cévní mozkové příhody podle CHADS2 skóre (převzato z (7))

Celkové skóre	Adjustované riziko v % / rok	Rozmezí
0	1,9	(1,2–3,0)
1	2,8	(2,0–3,8)
2	4,0	(3,1–5,1)
3	5,9	(4,6–7,3)
4	8,5	(6,3–11,1)
5	12,5	(8,2–17,5)
6	18,2	(10,5–27,4)

však finančně náročná, a proto by operační léčba těchto pacientů měla být centralizovaná. V případě akutního krvácení a nedostupnosti substituce faktoru je život zachraňujícím zákrokem podání velkého množství plazmy.

Hemofilie A a B

Jedná se o vrozený nedostatek faktoru VIII (hemofilie A) a IX (hemofilie B). Dědičnost je gonozomálně recesivní, vázaná na X chromozom, klinicky se manifestuje tedy jen u chlapců v poměru 1 : 5 000. Plánované operační výkony by měly probíhat v centrech specializovaných na péči o hemofiliky v ranních hodinách a na začátku týdne (kvůli dostupnosti diagnostiky a zajištění faktorů) (10, 11).

Vzácné vrozené koagulační poruchy

Rare inherited coagulation disorders – RICD se v populaci vyskytují s nízkou prevalencí kolem 1 : 1 000 000 obyvatel. Alely pro

Tab. 4. Riziko krvácení operačních výkonů v urologii

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Cystoskopie bez biopsie Ascendentní pyelografie Zavedení stentu Optická uretrotomie	Uretroplastika Slingové operace Perkutánní nefrostomie Ureterorenoskopie Extrakorporální litotripse Pyeloplastika Nefrektomie Nefroureterektomie Adrenalektomie Biopsie prostaty Orchiektomie Cirkumcize Plastika hydrokély	Transuretrální resekce Perkutánní extrakce konkrementu Transvezikální prostatektomie Retroperitoneální lymfadenektomie Resekce tumoru ledviny Radikální prostatektomie Nefrektomie s trombektomií Radikální cystektomie Transplantace ledviny

Tab. 5. Stratifikace rizika perioperačního krvácení u fibrilace síní HAS-BLED (převzato z (8))

Zkratka	Rizikový faktor	Skóre
Hypertension	hypertenze	1
Abnormal	abnormální funkce jater/ledvin	1–2
Stroke	CMP nebo TIA v anamnéze	1
Bleeding	krvácivé projevy	1
Labile INR	kolísající INR (international normalized ratio)	1
Elderly	věk > 65 let	1
Drugs	současně užívaná antiagregancia či alkohol	1–2

vznik onemocnění jsou děděny recesivně, klinicky se manifestují zpravidla homozygoti. Nicméně sklon ke krvácení vykazují i někteří heterozygoti. Patří sem afibrinogenemie, která může být léčena koncentrátem fibrinogenu (Haemocomplettan P®) nebo kryoprecipitátem (obsahující kromě fibrinogenu ještě faktor VIII, von Willebrandův faktor a fibronektin). Dále deficit faktoru VII, pro který je k dispozici rekombinantní aktivovaný faktor VII (rfVIIa – Novoseven®) (12, 13).

Získané

Nejčastější příčinou získané poruchy sekundární hemostázy je jaterní insuficience. Mimo nedostatečné tvorby zejména vitamin K dependentních koagulačních faktorů v játrech je riziko krvácení potencováno asociovanou trombocytopenií a trombocytopatií. Za nižší počet krevních destiček je u jaterní insuficience zodpovědná zvýšená sekvestrace trombocytů ve slezině a snížená tvorba trombopoetinu v játrech. Jaterní selhání je dále považováno za hyperfibrinolytický stav. Profylaxe krvácení

u těchto pacientů vyžaduje kombinaci postupů pro zlepšení primární i sekundární hemostázy. Kromě parenterálního podávání vitaminu K (perorální podání při malabsorpci ztrácí smysl) se podává desmopresin zvyšující vWf a fVIII, plazma, případně koncentráty koagulačních faktorů (14, 15, 16).

Profylaxe u pacientů léčených léky ovlivňující srážení krve

Ročně je 10 % jedinců léčených léky ovlivňující srážení krve indikováno k operačnímu zákroku. Ten může být dle charakteru zákroku, typu a indikace antikoagulační či antiagregační terapie spojen s vyšším rizikem krvácení. Problematické léky ovlivňující hemostázu se podrobně věnuje ve své práci Belej (17). Perioperační rizika nových antikoagulancií probírá Heinc a spol. (18). Perioperační management pacientů na chronické antitrombotické terapii sumarizuje Ortel (19).

Zde si dovolíme tedy pouze stručný přehled:

Antiagregační preparáty

- acetylsalicylová kyselina (ASA) – Acylpyrin®, Aspirin®, Anopyrin®, Aggrenox®, Godasal®, Kardegic®
- inhibitory receptorů pro ADP
 - původní – ticlopidin (Apo-Tic®, Ticlid®, ...), clopidogrel (Plavix®)
 - nové – prasugrel (Efient®), ticagrelor (Brilique®)

Antikoagulační preparáty

- antagonistu vitaminu K – kumarin (Warfarin®)
- nefrakcionovaný heparin (UFH)
- nízkomolekulární heparin (LMWH) – nadroparin (Fraxiparin®), enoxaparin (Clexane®), ...
- nepřímý inhibitor fXa – fondaparín (Arixtra®)

- DOAC (direct oral anticoagulant drug), NOAC (new oral anticoagulant drug)

- přímé inhibitory fXa (aktivovaný faktor X) (xabany) – rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®)
- přímé inhibitory trombinu (gatran) – dabigatran (Pradaxa®)

Antiagregancia

Antiagregancia jsou látky potlačující primární hemostázu, tedy vznik destičkového trombu. Nejčastěji jsou užívány k sekundární prevenci ischemie myokardu (proti rozvoji akutního infarktu myokardu) a mozku (proti ischemické cévní mozkové příhodě). Jejich kombinace – tzv. duální antiagregace (ASA + blokátory ADP receptoru) se doporučuje zejména po implantaci cizorodých materiálů (např. koronárních stentů). Až 25 % pacientů užívajících antiagregační preparáty podstoupí během pěti let operační zákrok. U pacientů do 30 dní od akutní koronární příhody stoupá riziko perioperační mortality na 5 %. Vzhledem k vysokému riziku recidivy ischemické příhody se u výkonů s nízkým rizikem krvácení doporučuje kombinaci nevysazovat. U výkonů středního rizika krvácení se doporučuje pokud možno ponechat ASA. U výkonů s vysokým rizikem krvácení je třeba pečlivě zvážit postup ve spolupráci s kardiologem. Pokud je to možné, plánovaný zákrok odložit o šest měsíců, kdy klesá riziko na úroveň běžné populace.

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Podání 100 mg ASA denně působí irreverzibilní blokádu COX-1 ve všech trombocytech po celou dobu jejich existence (10–12 dní). K odeznění účinku dochází novotvořením trombocytů. Doporučená doba vysazení před plánovaným

Tab. 6. Charakteristiky antikoagulačních preparátů

Vlastnosti	Kumariny (Warfarin®)	UFH (Heparin®)	LMWH (Fraxiparin®, Clexane®)	Fondaparín (Arixtra®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Dabigatran (Pradaxa®)
Působení	K vitamin	fIIa, fXa	hlavně fXa	nepřímý ifXa	přímý ifXa	přímý ifXa	přímý ifXa	přímý inhibitor trombinu
Podávání	p.o.	s.c., i.v.	s.c.	s.c.	p.o.	p.o.	p.o.	p.o.
Dávkování	1x denně (INR)	kont. i.v.	1–2x denně	1x denně	1–2x denně	2x denně	1x denně	2x denně
Plný účinek	72–96 h	20 minut	2 h	2 h	2–4 h	2 h	3 h	3 h
Biologická dostupnost	95 %	variabilní	80–90 %	100 %	66 % nalačno 80–100 % s jídlem	50 %	62 %	6 %
Biologický poločas	40 h	1–1,5 h	4–7 h	17 h	5–13 h	9–14 h	10–14 h	12–17 h
Antidotum	vitamin K	protamin	± protamin	není	není	není	není	Praxbind®
Vylučování	ledviny	ledviny, RES	ledviny	ledviny	35 % ledvinami 65 % játry	27 % ledvinami	50 % ledvinami	80 % ledvinami
Monitoring	INR	aPTT	antiXa	antiXa	antiXa	antiXa	antiXa	Hemoclott®

výkonem je 7–10 dní. V případě urgentního výkonu s vysokým rizikem krvácení je potřeba zvážit podání trombocytárních náplavů.

Ticlopidin

Podání 250 mg 2× denně způsobuje irreverzibilní inhibici agregace destiček. Poměrně častý výskyt neutropenie, agranulocytózy či obecně pancytopenie vedl ke kompletnímu vytěsnění preparátů novějšími molekulami.

Clopidogrel

Clopidogrel irreverzibilně inhibuje vazbu ADP na destičkový receptor. Vysazení před plánovaným výkonem se doporučuje s předstihem 5–7 dní. Po představení nových účinnějších preparátů po roce 2007 jeho význam ustupuje.

Prasugrel

Užívá se 1× denně. Ve srovnání s clopidogrelem představuje lepší prevenci ischemických příhod po koronární intervenci u rizikových pacientů. Nicméně tento benefit je „vykoupen“ výskytem fatálních krvácivých příhod se stejnou incidencí, jako je pravděpodobnost odvrácení úmrtí na koronární příhodu. V případě urgentního výkonu s vysokým rizikem krvácení je potřeba zvážit podání trombocytárních náplavů nejlépe po 12 hodinách po posledním podání léku (20).

Ticagrelor

Užívá se 2× denně, což může způsobovat problémy s compliance pacientů, nicméně byla popsána nižší tendence ke krvácivým komplikacím. V případě urgentního výkonu je možno očekávat efekt podání trombocytárních náplavů již po šesti hodinách (21).

Antikoagulancia

Antikoagulancia jsou látky ovlivňující sekundární hemostázu bloádou koagulačních faktorů (viz tabulka 6). Nepřímá antikoagulancia (kumaryny) snižují produkci vitamin K dependentních faktorů v játrech. Přímá antikoagulancia inaktivují samotné antikoagulační faktory buď nepřímo aktivací antitrombinu III (hepariny a LMWH), nebo přímo bloádou trombinu (gatransy) nebo fXa (xabany). Není vhodné vydávat paušální doporučení o vysazení antikoagulační terapie při objednávání k výkonu, ale o nutné přípravě praktickým lékařem či ambulantním

specialistou – hematologem. Bez přerušení antikoagulační terapie lze provádět výkony v nízkém riziku krvácení (viz tabulka 4). Některé práce doporučují pouhé vysazení antikoagulační terapie na náhrady, protože bylo prokázáno vyšší riziko krvácení při užití překlenovací terapie než riziko tromboembolické příhody bez ní (22, 23).

Warfarin

Warfarin patří mezi nepřímá antikoagulancia, protože působí jako kompetitivní antagonistu vitamínu K, a tím blokuje tvorbu K dependentních koagulačních faktorů v játrech. Warfarin se nejčastěji užívá u mechanické náhrady srdeční chlopně (doživotně), u fibrilace síní a do tří měsíců po tromboembolické nemoci (TEN), u pacientů s vysoce rizikovým trombofilním stavem doživotně.

Plánovaný výkon

U výkonu středního a vysokého rizika krvácení se vysazuje Warfarin 5–7 dní před operací. Při poklesu INR pod 2 se zahajuje „přemostující“ (bridging) terapie profylaxe LMWH v dávce podle rizika TEN. Poslední dávka se podává nejpozději 12 hodin před výkonem. Za bezpečný se považuje pokles INR pod 1,5–1,25. V případě nedostatečného poklesu INR je možno podat perorálně vitamin K s odezvou v řádu 24–48 hodin. Nutno zopakovat, že je třeba přihlídnout ke konkrétnímu nemocnému se zvažováním rizika TEN a krvácení. V případě plánovaného výkonu je tedy lépe operační zákrok odložit. Převod zpět na Warfarin může být zahájen po pominutí rizik chirurgického krvácení. U výkonů se středním rizikem 1–5, pooperační den, u výkonů s vysokým rizikem za 7–10 dnů.

Urgentní výkon

V případě urgentního výkonu u warfarinovaného pacienta je třeba zjistit poslední dávku, dávkovací schéma a aktuální hodnotu INR. Lze pak odhadnout rychlost metabolismu Warfarinu. Pokud lze výkon odložit o 24 hodin, podává se intravenózně vitamin K. Vždy je ale třeba počítat s rizikem následného vzniku rezistence na léčbu při zpětném převádění na Warfarin. Chybějící koagulační faktory lze nejrychleji nahradit plazmou, eventuálně koncentrátem protrombinového komplexu (prothrombin complex concentrate – PCC – např. Prothromplex®, Ocplex®) v dávce 25–50 IU/kg. Po operaci se zahajuje LMWH v preventivní nebo vyšší preventivní

dávce dle charakteru výkonu a jeho průběhu s odstupem minimálně osm hodin po operaci. Převod zpět na Warfarin se zahajuje podobně jako po plánovaném výkonu.

LMWH

Nízkomolekulární hepariny snižují riziko pooperační tromboembolické příhody o 50 %, nicméně současně o 50 % zvyšují riziko peroperačního krvácení.

Plánovaný výkon

Pacienti v nízkém riziku TEN užívají profylaktickou dávku LMWH 1× denně zpravidla ve večerních hodinách, operace v takovém případě může proběhnout ideálně s odstupem 12 hodin. Ve středním riziku užívají vyšší profylaktickou dávku (polovinu terapeutické) zpravidla 1× denně, poslední dávka se podává večer před operací. Pacienti ve vysokém riziku TEN užívají terapeutickou dávku LMWH 2× denně. Večer před výkonem lze snížit dávku na profylaktickou. Znovunasazení LMWH se zpravidla zahajuje ve večerních hodinách po výkonu (nejdříve za osm hodin) po vyloučení rizika chirurgického krvácení. V případě přetrvávajícího rizika krvácení se redukuje dávka LMWH na profylaktickou, výjimečně lze večerní dávku vynechat. Další postup se řídí aktuálním klinickým stavem (24).

Urgentní výkon

Maximální riziko krvácení je u pacientů léčených LMWH 2–8 hodin po podání. V takovém případě je nutné odebrat hladinu antiXa a podat protamin sulfát, který neutralizuje cca 60 % aktivity antiXa. Zahajuje se dávkou 1 mg na 100 IU LMWH, dle vývoje je možné podat druhou dávku 0,5 mg na 100 IU LMWH za osm hodin. Při odstupu větším než 12 hodin po podání LMWH zpravidla není třeba zvláštních opatření. Znovunasazení LMWH pobíhá obdobně jako při plánovaném výkonu.

NOAC

Plánovaný výkon

Obecně se doporučuje vysazení 24 hodin před plánovaným výkonem nízkého a středního rizika krvácení, u vysokého rizika či významné renální insuficienci by mělo vysazení předcházet výkonu o 2–4 dny.

Urgentní výkon

Maximální riziko krvácení je prvních šest hodin po aplikaci. U gatranů se odebírá krev na aPTT (activated partial thromboplastin time) a Hemoclot®, jako antidotum lze podat idarucizumab (Praxbind®) v dávce 5 g i.v. U xabanů se testuje antiXa s korekcí na podávaný preparát a podává se koncentrát protrombinového komplexu (prothrombin complex concentrate – PCC – např. Prothromplex®, Ocplex®) v dávce 40–50 IU/kg. Po 12 hodinách od aplikace riziko krvácení významným způsobem klesá. Ve fázi testování jsou dvě antidota – Andexanet alfa – rekombinantní a inaktivovaná forma faktoru X, který má sloužit jako univerzální antidotum pro všechny inhibitory faktoru Xa (tedy xabany a LMWH). Dále Ciraparantag® (aripazin) je syntetická molekula, která inaktivuje přímé inhibitory faktoru Xa (xabany), přímé trombinové inhibitory (gatran) a hepariny (nefrakcionované i nízkomolekulární) i pentasacharidy. Opětovné zahájení podávání NOAC se řídí riziky chirurgického krvácení po výkonu – zpravidla možno zahájit léčbu 1–2 dny po výkonu. Překlenovací terapie LMWH zpravidla není nutná (25, 26, 27).

Profylaxe u výkonů se zvýšeným rizikem krvácení u jinak zdravých jedinců

Hemostatické látky

Rekombinantní aktivovaný faktor VII (RVIIa – Novoseven®)

Faktor VII je závislý na vitamínu K a je syntetizován v játrech. Po vazbě na tkáňový faktor je aktivován nejrychlejšími proteázami a aktivuje faktor X a IX koagulační kaskády. Novoseven® byl původně vyvinut pro nekontrolované krvácení u hemofilických pacientů. Off label byl používán v kardiologii, neurochirurgii, hepatální chirurgii a otevřené radikální prostatektomii. Jeho užití bylo spojeno s vyšším rizikem arteriální tromboembolické příhody, zejména u starších jedinců, a proto by neměl být užíván jako profylaxe k redukci krevních ztrát. Jeho vysoká cena ho diskvalifikuje z rutinního užívání k profylaxi krvácení při urologických výkonech (28, 29).

Desmopresin

Je analog vazopresinu, který zvyšuje hladiny faktoru VIII a von Willebrandova faktoru.

Na druhé straně mírně zvyšuje fibrinolytickou aktivitu po uvolnění tkáňového aktivátoru plasminogenu. V několika studiích nebyl prokázán efekt na snížení počtu podaných krevních transfuzí ani počtu reoperací. Podařilo se prokázat minimální efekt na redukci perioperační krevní ztráty. Sice nebylo prokázáno zvýšené riziko komplikací v souvislosti s podáním desmopresinu, nicméně pozitivní efekt byl přinejmenším diskutabilní (30). Cena za profylaxi se pohybuje do 100 Kč. Větší efekt byl, jak už bylo zmíněno výše, prokázán u primárních poruch hemostázy.

Fibrinogen

V randomizovaných studiích byl prokázán pozitivní efekt u pacientů s hypofibrinogemií u koronárního bypassu. Došlo k redukci pooperačního krvácení o 32 % bez zvýšení rizika pooperačních komplikací. Cena okolo osmi tisíc Kč za jeden g látky jej téměř jistě diskvalifikuje z rutinní profylaxe krvácení při urologických výkonech (31, 32).

Antifibrinolytika

Aprotinin

Aprotinin je širokospektrý inhibitor serinových proteáz, tedy i těch v koagulační kaskádě. Byl prokázán lepší efekt na prevenci peri- a pooperačního krvácení než u kyseliny tranexamové. Nicméně v roce 2008 byl stažen z trhu pro masivní nežádoucí účinky včetně zvýšení perioperační mortality při komplexních kardiologických výkonech (33).

Kyselina ε-aminocaproová (EACA)

EACA je syntetický inhibitor plasminu. Její použití je spojeno s hypotenzí, srdeční arytmií, myopatií a rhabdomyolýzou. Na našem trhu není registrována.

Kyselina tranexamová

Kyselina tranexamová je antifibrinolytikum využívané ke zmírnění krvácení. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě na volný plasminogen v plazmě (a to s vyšší afinitou než tkáňový aktivátor plasminogenu). Brání jeho konverzi na plasmin, který je zodpovědný za degradaci fibrinových polymerů. Výsledkem je pak vyšší stabilita fibrinové zátky v místě krvácení, a tím i nižší krevní ztráty (34, 35, 36). Užití kyseliny tra-

nexamové v průběhu nebo po skončení operace nepřináší zlepšení výsledků na rozdíl od podání před výkonem. Biologickým vysvětlením může být, že pokud se kyselina tranexamová naváže na plasminogen v časně fázi fibrinolytické kaskády (po zahájení výkonu), redukuje až 80 % aktivity tkáňového aktivátoru plasminogenu (37). Při urologických operacích, zejména na prostatě a ledvině, může docházet ke zvýšené konverzi plasminogenu na plasmin, který způsobuje hyperfibrinolýzu, jednak vyplavováním tkáňového aktivátoru plasminogenu z destrúované tkáně a jednak urokinázou přítomnou v moči (38). Hyperfibrinolýzu lze diagnostikovat rotační tromboelastometrií (ROTEM). V urologii bylo dosud publikováno jen málo prací hodnotících užití kyseliny tranexamové u transuretrální resekce prostaty, otevřené radikální prostatektomie a otevřené radikální cystektomie. Původní práce však pozitivní efekt ve smyslu snížení perioperačních a pooperačních krevních ztrát u transuretrální resekce prostaty nepotvrdily (39, 40). Rostoucí síla důkazů o prospěšnosti užití kyseliny tranexamové v kardiologii, neurochirurgii, traumatologii a ortopedii vedla k oprášení této myšlenky v urologii (41, 42, 43). Novější urologické práce však přinášejí slibné výsledky (44–47), včetně recentní metaanalýzy (48).

I přes padesátileté zkušenosti s užíváním kyseliny tranexamové v profylaxi a léčbě krvácení je stále třeba hledat odpovědi na následující otázky v urologii (49):

- Stále hledáme optimální dávku a dávkovací schéma u konkrétních výkonů.
- Není přesně definováno riziko tromboembolické příhody v souvislosti s profylaktickým podáváním kyseliny tranexamové.
- V urologii nejsou stanoveny rizika generalizovaných křečí, které byly pozorovány u vysokých dávek v kardiologii.

Závěr

S nárůstem věku a komorbidit urologických pacientů se zvyšuje množství rizikových faktorů spojených s operačním výkonem. Primární choroby nebo chronická léčba preparáty ovlivňujícími hemostázu patří k závažným faktorům. Pokud plánujeme operaci u takového nemocného, musíme vždy pečlivě zvažovat její indikaci. Provedení výkonu je spojeno s úpravou nebo úplným vysazením této léčby. V řadě případů je taková úprava

spojena s neúměrným rizikem tromboembolické či naopak krvácivé příhody, které nemůžeme akceptovat. V těchto případech je nutno přehodnotit indikaci a výkon odložit, neřídka i úplně kontraindikovat. Takové roz-

hodnutí musí být vždy řádně individuálně konzultováno se zainteresovanými odborníky (hematolog, kardiolog, angiolog). Tento článek není kompletním návodem pro všechny potenciální situace. Poskytuje přehled o ri-

zikových chorobách a farmacích, která nás nutí k bedlivému zvážení operačního výkonu a úpravám perioperačních postupů.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30: 270–382.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114(8): 774–782.
- Rogers MA, Blumberg N, Heal JM, Hicks GL Jr. Increased risk of infection and mortality in women after cardiac surgery attributed to allogeneic blood transfusion. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007; 16(10): 1412–1420.
- Linder BJ, Frank I, Cheville JC, et al. The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *Eur Urol*. 2013; 63: 839–845.
- Wang YL, Jiang B, Yin FF, et al. Perioperative blood transfusion promotes worse outcomes of bladder cancer after radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Su Z*, ed. *PLoS ONE*. 2015.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. American College of Chest Surgeons. Perioperative management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [erratum appears in *Chest*. 2012; 141(4): 1129]. *Chest*. 2012; 141(Suppl 2): 326–350.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13; 285(22): 2864–2870.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwelaat R, et al. A novel, user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
- Orsini S, Norris P, Bury L, Heller PG, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2017 Jul; 102(7): 1192–1203.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: 1.
- Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; 15: 639.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104: 1243–1252.
- Castaman G. Prophylaxis of bleeding episodes and surgical interventions in patients with rare inherited coagulation disorders. *Blood Transfus*; 8(Suppl 2): 39–44.
- Ng VL. Liver disease, coagulation testing and haemostasis. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2009; 29(2): 265–282.
- Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *Journal of Hepatology* 2010; 53(2): 362–371.
- Amarapurkar PD, Amarapurkar DN. Management of Coagulopathy in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 695470.
- Belej K. Léky ovlivňující koagulaci v urologii. *Urol. Praxi*, 2008; 9(2): 64–68.
- Heinc P, Táborský M, Kováčik F, Lazárová M, Přeček J. Perioperační riziko v éře nových antikoagulantů. *Urol. Praxi*, 2013; 14(2): 77–80.
- Ortel T. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 529–535.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
- Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med*. 2008; 168(1): 63–69.
- 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(12): 1658–1663.
- Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood*. 2011; 117(19): 5044–5049.
- Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012; 119(13): 3016–3023.
- Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag*. 2016; 12: 35–44.
- Karetová D, Bultas J. Řešení urgentních stavů spojených s rizikem krvácení u nemocných užívajících nová perorální antikoagulantia – možnosti ukončení účinku. *Remedia* 2016; 26: 135–140.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2010; 363(19): 1791–1800.
- Schulman S. Pharmacologic tools to reduce bleeding in surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 517–521.
- Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD001884.
- Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost*. 2009; 102(1): 137–144.
- Sadeghi M, Atefyekta R, Azimaraghi O, et al. A randomized, double blind trial of prophylactic fibrinogen to reduce bleeding in cardiac surgery. *Braz J Anesthesiol*. 2014 Jul-Aug; 64(4): 253–257.
- Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008; 358(22): 2319–2331.
- Erstad BL. Systemic hemostatic medications for reducing surgical blood loss. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 925–934.
- Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57: 1005–1032.
- McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs* 2012; 72: 585–617.
- Benoni G, Lethagen S, Nilsson P, Fredin H. Tranexamic acid, given at the end of the operation, does not reduce postoperative blood loss in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 2000; 71: 250–254.
- Nielsen JD, Gram J, Fabrin A, et al. Lack of correlation between blood fibrinolysis and the immediate or post-operative blood loss in transurethral resection of the prostate. *Br J Urol* 1997; 80: 105–110.
- Madsen PO, Strauch AE. The effect of aminocaproic acid on bleeding following transurethral prostatectomy. *J Urol* 1966; 96: 255–256.
- Sharifi R, Lee M, Ray P, et al. Safety and efficacy of intravesical aminocaproic acid for bleeding after transurethral resection of prostate. *Urology* 1986; 27: 214–219.
- Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, Cossolini M, Torri G, Calori G, Aferi O. Hemostatic effects of aprotinin, tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in primary cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68: 2252–2256; discussion 2256–2257.
- Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2319–2331.
- Claeys MA, Vermeersch N, Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery. *Acta Chir Belg*. 2007; 107: 397–401.
- Rannikko A, Péta A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004.
- Kumsar S, et al. Tranexamic Acid Decreases Blood Loss during Transurethral Resection of the Prostate (TUR-P). *Central European Journal of Urology* 64.3 2011: 156–158.
- Pourfakhri P, Gatavi E, Gooran S, et al. Local Administration of Tranexamic Acid During Prostatectomy Surgery: Effects on Reducing the Amount of Bleeding. *Nephrourol Mon*. 2016 Aug 23.
- Zaid HB, Yang DY, Tollefson MK, et al. Efficacy and Safety of Intraoperative Tranexamic Acid Infusion for Reducing Blood Transfusion During Open Radical Cystectomy. *Urology*. 2016 Jun; 92: 57–62.
- Montroy J, Fergusson NA, Hutton B, et al. The Safety and Efficacy of Lysine Analogues in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev*. 2017 Jul; 31(3): 141–148.
- Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 303–316.