

PERIPROCEDURÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ A PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA U PLÁNOVANÉHO BRONCHOSKOPICKÉHO VYŠETŘENÍ

[KAP. 8.4] Sekce intenzivní pneumologie ČPFS

- Autor: MUDr. Petr Jakubec, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., MUDr. Dmitry Rakita, MUDr. Ondřej Sobotík (za ČPFS); prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA, doc. MUDr. Jana Popelová, CSc., MUDr. Robert Čihák, CSc. (za ČKS)

8.4 PERIPROCEDURÁLNÍ ANTIKOAGULAČNÍ A PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA u plánovaného bronchoskopického vyšetření

Petr Jakubec, Vítězslav Kolek, Dmitry Rakita, Ondřej Sobotík (za ČPFS)

Miloš Táborský, Jana Popelová, Robert Čihák (za ČKS)

8.4.1 Rozdělení pacientů do skupin podle rizika tromboembolismu a krvácení během výkonu

Cílem tohoto postupu je minimalizovat rizika krvácivých i tromboembolických komplikací v periprocedurálním období endoskopického výkonu. Z tohoto důvodu je vhodné rozdělit pacienty do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem tromboembolismu (TE) (tab. 8.2) a endoskopické výkony do skupiny s nízkým a vysokým rizikem krvácení (viz tab. 8.4).

Obecně lze říci, že s rostoucím rizikem TEN je nutné co nejnižší omezení nebo co nejkratší vysazení antikoagulační léčby. Na druhé straně s rostoucím rizikem krvácení z důvodu výkonu je nutné prodloužení doby, po kterou je antikoagulační léčba vysazena. Důležitým parametrem je také doba od tromboembolické ataky do doby plánovaného výkonu. U pacientů s anamnézou žilního tromboembolismu by se elektivní výkon neměl provádět v prvních třech měsících od ataky TEN. U pacientů s tromboembolickými komplikacemi fibrilace síní (FS) je nejrizikovější první měsíc od dokumentace TE komplikace a elektivní výkon by měl být odložen na co nejpozdější možný termín.

8.4.2 Strategie podávání antikoagulačních léků jako jsou warfarin, nefrakcionovaný heparin (NFH), nízkomolekulární heparin (LMWH)

Postup při vysazení a znovunasazení léčby je uveden v tabulce 8.5, která vychází z posouzení rizika krvácení.

Postup u tzv. přemostující antikoagulační léčby (bridging), která je vhodná u části pacientů (většinou warfarinizovaných) je uveden v tabulce 8.6. Tato léčba se používá k minimalizaci rizika vzniku tromboembolické příhody u rizikových pacientů a zároveň by měla minimalizovat riziko krvácení při a po bronchoskopii

K selekci pacientů se používá tzv. „periprocedurální heparinová přemostující strategie“ na podkladě stratifikace dle rizika tromboembolie a krvácení rozdělující pacienty do kategorií A–E (obr. 8.5).

8.4.3 Nová perorální antikoagulancia (novel oral anticoagulants, NOAC)

K těmto lékům patří přímý inhibitor trombinu dabigatran (Pradaxa®) a přímé inhibitory faktoru Xa rivaroxaban (Xarelto®) a apixaban (Eliquis®). Postup vysazení těchto je uveden v tabulce 8.7. Díky rychlému nástupu účinku těchto léků (vrcholu plasmatické koncentrace dosahují během několika hodin) nebývá u těchto léků doporučována „přemostující antikoagulační léčba“. Výjimkou jsou stavy s výrazně vysokým rizikem TE, kde je vhodné před i po výkonech podat LMWH k minimalizaci rizika vzniku tromboembolické příhody a zároveň minimalizaci rizika krvácení při a po bronchoskopii.

První dávka NOAC se pak podává nejdříve 10 hodin po podání poslední dávky LMWH, resp. v čase, kdy je plánováno standardní podání NOAC. Postup znovunasazení NOAC po výkonech je uveden v tabulce 8.8. Později se NOAC nasazují po komplikovaných výkonech spojených s větším krvácením a to vždy po kompletním dosažení hemostázy.

NOAC nejsou schválena jako antikoagulační léčba u mechanických chlopenních náhrad.

8.4.4 Duální protidestičková léčba (clopidogrel + KAS) u zavedených koronárních stentů (metalické stenty, bare-metal stents, BMS a koronární stenty uvolňující farmaka, drug eluting stents, DES)

Riziko trombózy stentu a reinfarktu myokardu je nejvyšší během prvních 4–6 týdnů po zavedení BMS a během 3–6 měsíců po zavedení DES. Proto by měl být elektivní výkon odložen na dobu nejméně 4 týdnů po zavedení BMS nebo nejméně 6 měsíců po zavedení DES, ideálně až na dobu po ukončení duální protidestičkové léčby.

Poznámka

Některé další léky nejsou v České republice k dispozici:

a) trojsložkový protrombinový komplex (faktory II, IX, X)

~ v léčbě krvácení vyvolaných warfarinem a NOAC

~ dávka: 50 IU/kg

b) kyselina aminokaproová

~ v léčbě krvácení vyvolaných NOAC

~ dávka: 2 g i.v. à 6 hodin

c) desmopressin

~ v léčbě krvácení vyvolané antiagregační léčbou (KAS, dipyridamol, blokátory P2SY12 receptoru)

~ dávka: 0,3–0,4 µg/kg ve 100 ml NaCl 0,9% po 30 minut

LITERATURA

1. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:1060–70.
2. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013;368:2113–24.
3. Čihák R, Haman L, Heinc P. Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa.* 2012;54:e341–e351.
4. Čihák R, Haman L, Táborský M. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa.* 2014;56:e42–e56.
5. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood.* 2011;117:5044–9.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:2 Suppl:e326S–50S. Erratum, *Chest.* 2012;141:1129.
7. Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays: laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):985–97.
8. Gallego P, Apostolakis S, Lip GY. Bridging evidence-based practice and practice-based evidence in periprocedural anticoagulation. *Circulation.* 2012;126:1573–6.
9. Jaffer AK. Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleve Clin J Med.* 2009;76 Suppl 4:S37–S44.
10. Malato A, Saccullo G, Lo Coco L, et al. Patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: the use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):107–13.
11. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, et al. Brief communication: preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med.* 2007;146(3):184–7.
12. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012;120:2954–62.

13. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) Eur Heart J. 2012;33:2451-96.
14. Wahidi MM, Garland R, Feller-Kopman D, et al. Effect of clopidogrel with and without aspirin on bleeding following transbronchial lung biopsy. Chest. 2005;127:961-4.

TABULKY A OBRÁZKY

■ Tabulka 8.2 Rizikové skupiny tromboembolické nemoci (TEN)

Riziko	Mechanická chlopenní náhrada	Fibrilace síní	Tromboembolická nemoc
vysoké	<ul style="list-style-type: none"> • náhrada mitrální chlopně • nebiologická náhrada aortální chlopně • iktus nebo TIA v posledních 6 měsících 	<ul style="list-style-type: none"> • CHA₂DS₂-VASc • skóre: 5–9 • iktus nebo TIA v posledních 3 měsících • revmatická chlopenní vada 	<ul style="list-style-type: none"> • TEN v posledních 3 měsících • TEN bez rizikových faktorů • těžká trombofilie • (deficit proteinů C a S, deficit antitrombinu III, antifosfolipidový syndrom, homozygot Leidenské mutace, homozygot mutace protrombinového genu G20210A, složená heterozygotní mutace obou genů, mnohočetné trombofilie)
střední	<ul style="list-style-type: none"> • bioprotéza aortální chlopně + • fibrilace síní nebo • parametr CHA₂DS₂-VASc (viz tab. 8.3) 	<ul style="list-style-type: none"> • CHA₂DS₂-VASc skóre: 1–4 	<ul style="list-style-type: none"> • TEN v posledních 3–12 měsících • rekurentní TEN • lehčí trombofilie (heterozygot Leidenské mutace, heterozygot mutace protrombinového genu G20210A) • rakovina diagnostikovaná v posledních 6 měsících • probíhající protinádorová léčba
nízké	<ul style="list-style-type: none"> • bioprotéza aortální chlopně bez fibrilace síní • CHA₂DS₂-VASc skóre 0, resp. 1, je-li jediným rizikovým faktorem ženské pohlaví 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS₂ skóre: 0–2 (bez anamnézy iktu nebo TIA) 	<ul style="list-style-type: none"> • TEN starší 12 měsíců • žádné jiné rizikové faktory

■ **Tabulka 8.3** CHA₂DS₂-VASc – skórovací systém pro zhodnocení rizika tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní (0–9 bodů)

C	srdeční selhání	1
H	hypertenze	1
A2	věk ≥ 75	2
D	diabetes mellitus	1
S2	TIA/iCMP	2
V	vaskulární onemocnění (IM/ICHs, ICHDK, AS karotid, aorty)	1
A	věk 65–74	1
Sc	ženské pohlaví	1

Maximální získaný počet je 9, kdy je **riziko tromboembolie nejvyšší**. Pacienti se **skóre ≥ 2** jsou jednoznačně indikováni k p.a. **antikoagulační léčbě**, u pacientů s **rizikem 1** se antikoagulační léčba spíše doporučuje, pacienti bez rizikových faktorů léčbu nevyžadují.

Ke kalkulaci TE rizika je možno použít řadu online kalkulačtorů, např. <http://reference.medscape.com/calculator/chads-vasc-af-stroke>.

■ **Tabulka 8.4** Riziko krvácení u bronchoskopických výkonů

Riziko krvácení	Výkon
vyšší	<ul style="list-style-type: none"> • punkce tenkou jehlou (transbronchiální, transtracheální) • transbronchiální biopsie plic • laserová nebo jiná resekce tumoru • dilatace stenózy • zavedení stentu
nízké	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostická bronchoskopie • bronchoalveolární laváž • bronchoskopická biopsie sliznice (brush, forceps) • jednoduché zavedení stentu • kryobiopsie

■ **Tabulka 8.5** Tradiční antikoagulační léky

Medikace	Vysazení léčby (před výkonem)	Znovunasazení léčby (po výkonu)
warfarin	standardně 5 dnů, resp. s přihlédnutím k aktuálním hodnotám INR Bronchoskopické vyšetření je možno provést, je-li INR < 1,5	12–24 hodin
NFH	4–6 hodin	nízké riziko krvácení: 24 hodin vyšší riziko krvácení: 48–72 hodin
LMWH	24 hodin (profylaktická dávka 12 hodin)	nízké riziko krvácení: 24 hodin vyšší riziko krvácení: 48–72 hodin

■ **Tabulka 8.6** Protokol přemostující léčby

Den	Warfarin	LMWH
-5	<ul style="list-style-type: none"> vysazení – časování nastavit vždy dle aktuální hodnoty INR 	<ul style="list-style-type: none"> nepodávat
-3	<ul style="list-style-type: none"> ne 	<ul style="list-style-type: none"> zahájení podávání v terapeutické nebo intermediární dávce
-2	<ul style="list-style-type: none"> ne 	<ul style="list-style-type: none"> terapeutická nebo intermediární dávka
-1	<ul style="list-style-type: none"> ne (při INR > 1,5 podat 1–2,5 mg vitamínu K p.o.) u mechanických chlopenních náhrad zvážit i odložení výkonu nebo podání čerstvé mražené plasmy 	<ul style="list-style-type: none"> podání 50% celkové denní dávky nejméně 24 hodin před výkonem
Den výkonu	<ul style="list-style-type: none"> dle aktuálního stavu možno podat večer první původní udržovací denní dávku 	<ul style="list-style-type: none"> nepodávat
+1	<ul style="list-style-type: none"> dle aktuálního stavu podat ráno první původní udržovací denní dávku (pokud nebyla podána již večer v den výkonu) nebo pokračovat v podávání původní udržovací denní dávky 	<p>nízké riziko krvácení:</p> <ul style="list-style-type: none"> zahájení podávání v terapeutické nebo intermediární dávce <p>vysoké riziko krvácení:</p> <ul style="list-style-type: none"> nepodávat
+2	<ul style="list-style-type: none"> pokračovat v podávání původní udržovací denní dávky za kontroly INR s event. úpravou dávky 	<p>nízké riziko krvácení:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapeutická nebo intermediární dávka <p>vysoké riziko krvácení:</p> <ul style="list-style-type: none"> zahájení podávání v terapeutické nebo intermediární dávce
+3	<ul style="list-style-type: none"> pokračovat v podávání původní udržovací denní dávky za kontroly INR s event. úpravou dávky 	<ul style="list-style-type: none"> terapeutická nebo intermediární dávka pokud je INR < 2 (event. takto pokračovat i v dalších dnech, pokud INR < 2)

■ **Tabulka 8.7** Vysazení NOAC před výkonem

Lék (dávka) Poločas eliminace	Renální funkce pacienta	Poslední dávka (nízké riziko krvácení)	Poslední dávka (vysoké riziko krvácení)
Dabigatran (150 mg 2× denně)			
$t_{1/2}$ = 14–17 hodin	normální, lehce snížená (CrCl > 50 ml/min)	2 dny před výkonem (vynechat 2 dávky)	3 dny před výkonem (vynechat 4 dávky)
$t_{1/2}$ = 16–18 hodin	výrazně snížená (CrCl 30–50 ml/min)	3 dny před výkonem (vynechat 4 dávky)	4–5 dnů před výkonem (vynechat 6–8 dávek)
Rivaroxaban (20 mg 1× denně)			
$t_{1/2}$ = 8–9 hodin	normální, lehce snížená (CrCl > 50 ml/min)	2 dny před výkonem (vynechat 1 dávku)	3 dny před výkonem (vynechat 2 dávky)
$t_{1/2}$ = 9 hodin	výrazně snížená (CrCl 30–50 ml/min)	2 dny před výkonem (vynechat 1 dávku)	3 dny před výkonem (vynechat 2 dávky)
$t_{1/2}$ = 9–10 hodin	těžce snížená (CrCl 15–29,9 ml/min)	3 dny před výkonem (vynechat 2 dávky)	4 dny před výkonem (vynechat 3 dávky)
Apixaban (5 mg 2× denně)			
$t_{1/2}$ = 7–8 hodin	normální, lehce snížená (CrCl > 50 ml/min)	2 dny před výkonem (vynechat 2 dávky)	3 dny před výkonem (vynechat 4 dávky)
$t_{1/2}$ = 17–18 hodin	výrazně snížená (CrCl 30–50 ml/min)	3 dny před výkonem (vynechat 4 dávky)	4 dny před výkonem (vynechat 6 dávek)

■ **Tabulka 8.8** Znovunasazení NOAC po výkonu

Lék (dávka)	Nízké riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení
dabigatran (150 mg 2× denně)	24 hodin po výkonu	48–72 hodin po výkonu
rivaroxaban (20 mg 1× denně)	24 hodin po výkonu	48–72 hodin po výkonu
apixaban (5 mg 2× denně)	24 hodin po výkonu	48–72 hodin po výkonu

■ Tabulka 8.9 Protidestičková léčba

Lék	Nízké riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení	Znovunasazení léčby (po výkonu)
kyselina acetylsalicylová (KAS)	pokračovat v zavedené protidestičkové terapii	vysadit 7–10 dnů před plánovaným výkonem (zvláštní indikace KAS – nedávný iktus, akutní koronární syndrom, implantovaný koronární stent: nepřerušovat léčbu)	co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 hodin po výkonu)
dipyridamol	pokračovat v zavedené protidestičkové terapii	vysadit 3 dny před plánovaným výkonem	co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 hodin po výkonu)
KAS + dipyridamol (Aggrenox)	pokračovat v zavedené protidestičkové terapii	vysadit 7–10 dnů před plánovaným výkonem	co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 hodin po výkonu)
blokátory P2SY12 receptoru (clopidogrel, ticlopidin)	pokračovat v zavedené protidestičkové terapii	clopidogrel: vysadit 5–7 dnů před plánovaným výkonem ticlopidin: vysadit 10–14 dnů před plánovaným výkonem	co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 hodin po výkonu)
blokátory P2SY12 receptoru + KAS	pokračovat v zavedené protidestičkové terapii	jeden z preparátů v léčbě ponechat (přednostně KAS)	co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 hodin po výkonu)

■ **Tabulka 8.10** Duální protidestičková léčba (clopidogrel + KAS) u zavedených koronárních stentů

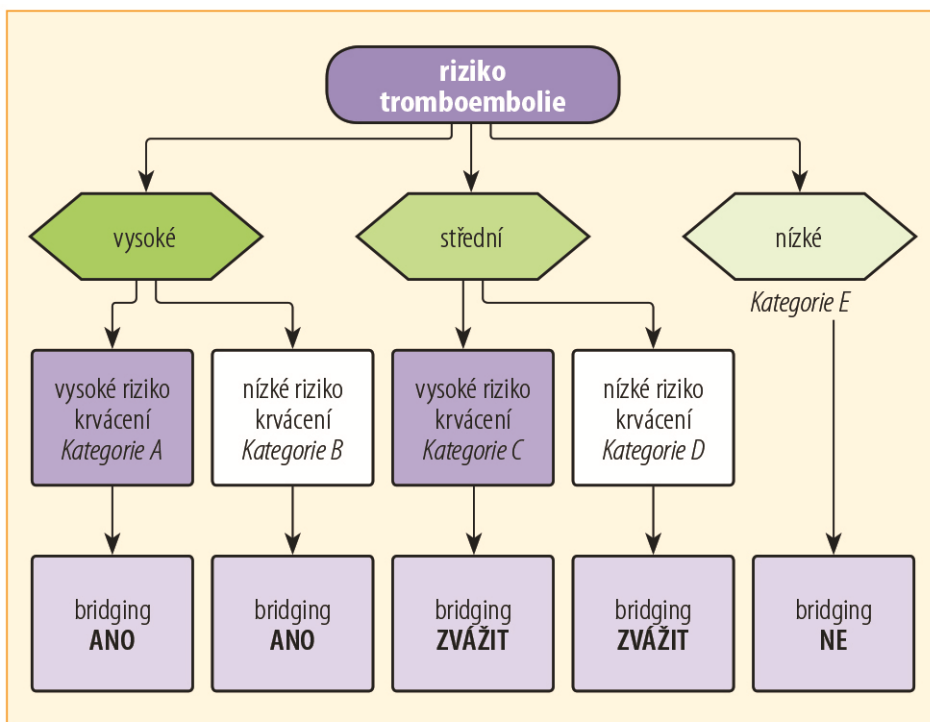
Čas od zavedení stentu	Nízké riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení	Znovunasazení léčby (po výkonu)
< 6 týdnů od zavedení BMS nebo < 6 měsíců od zavedení DES	pokračovat v zavedení duální protidestičkové terapie.	pokračovat v duální protidestičkové léčbě, pokud je to možné – KAS nikdy nevysazovat	co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 hodin po výkonu)
> 6 týdnů od zavedení BMS nebo > 6 měsíců od zavedení DES	pokračovat v zavedení duální protidestičkové terapie.	pokračovat v terapii KAS clopidogrel vysadit 5–7 dnů před výkonem	co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 hodin po výkonu)

■ **Tabulka 8.11** Laboratorní metody sledování antikoagulační a protidestičkové léčby

Lék	Laboratorní metoda
warfarin	INR
heparin (NFH)	aPTT
LMWH	anti Xa test (měření stupně inaktivace faktoru Xa)
dabigatran	aPTT, trombinový čas Hemoclot – test inhibice trombinu ECT – ecarinový test
rivaroxaban	anti Xa test (měření stupně inaktivace faktoru Xa)
apixaban	anti Xa test (měření stupně inaktivace faktoru Xa)
KAS	žádná, zvážit testování funkce destiček (konzultace hematologa)
KAS + dipyridamol	žádná, zvážit testování funkce destiček (konzultace hematologa)
blokátory P2SY12 receptoru	žádná, zvážit testování funkce destiček (konzultace hematologa)

■ **Tabulka 8.12** Terapie periprocedurálního krvácení způsobeného antikoagulační nebo protidestičkovou léčbou

Lék	Terapie krvácení
warfarin	<p>méně závažné: 2,5–5 mg vitamínu K p.o., i.v.</p> <p>závažné:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vitamín K 10 mg i.v. v infuzi (30–60 minut) • mražená plazma (15–30 ml/kg) • 4složkový protrombinový komplex (faktory II,VII,IX,X) <p>u mechanických chlopenních náhrad je preferována substituční léčba (mražená plazma, protrombinový komplex) před vitamínem K</p>
heparin (NFH)	<p>Protaminsulfát :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg neutralizuje 100 IU heparinu • 50 mg i.v. (v jedné dávce) • rychlost 50 mg/ 10 minut, titrace dávky dle aPTT
LMWH	<p>Protaminsulfát (částečný efekt, cca 60% dávky LMWH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg neutralizuje 100 anti-Xa IU (1 mg) LMWH , pokud byl LMWH podán ≤ 8 předchozích hodin • LMWH podán > 8 hodin nebo je nutná druhá dávka protaminu 0 infuze 0,5 mg protaminu na 100 anti-Xa IU (1 mg) LMWH • po uplynutí 12 hodin od aplikace LMWH se už podání protaminu nedoporučuje.
dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> • aktivní uhlí p.o. • antifibrinolytika: kyselina tranexamová (0,5–1 g i.v. à 8 hodin) • 4složkový protrombinový komplex (faktory II,VII,IX,X) – 50 IU/kg • FEIBA: antiinhibiční komplex koagulačních faktorů (faktory II, IX a X + aktivovaný faktor VII) – 50–80 IU/kg • hemodialýza (jen u renálního selhání) • hemoperfuze přes aktivní uhlí • specifické antidotum je v současné době ve fázi III klinické studie
rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> • aktivní uhlí p.o. • antifibrinolytika: kyselina tranexamová (0,5–1 g i.v. à 8 hodin) • 4-složkový protrombinový komplex (faktory II,VII,IX,X) – 50 IU/kg • FEIBA: antiinhibiční komplex koagulačních faktorů (faktory II, IX a X + aktivovaný faktor VII) – 50–80 IU/kg • hemoperfuze přes aktivní uhlí (hemodialýza není možná) • specifické antidotum je v současné době ve fázi III klinické studie
apixaban	jako rivaroxaban
KAS	trombocytární koncentrát
KAS + dipyridamol	trombocytární koncentrát
blokátoři P2SY12 receptoru	trombocytární koncentrát



Obr. 8.5 Periprocedurální heparinová přemostující strategie