



ČSTH

ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

č. 1190

Antitrombotická profylaxe a léčba v mezních situacích: pacienti s onemocněním jater

J. Gumulec, I. Demel

Klinika hematoonkologie FNO a OU LF



ISSN 0042-773X (print) / ISSN 1801-7592 (on-line) www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

5

2024
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉJ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslova |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex

HLAVNÍ TÉMA – MODERNÍ TRENDY ANTIBIOTICKÉ LÉČBY

Antibiotická terapie nejčastějších infekcí v ambulantní praxi
Délka antibiotické terapie nejčastějších bakteriálních infekcí
Sekvenční terapie antibiotiky
Aktuální doporučení pro dávkování antibiotik u oběžných pacientů
Zvláštnosti antibiotické léčby v intenzivní péči

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Antitrombotická léčba při koronární angioplastice u nemocných s chronickým koronárním syndromem

KAZUISTIKY

Úprava terapie u hypertonika s orgánovým poškozením aneb aktivní přístup vede k účinné léčbě

CO JE NOVÉHO V ...

Novinky v gastroenterologii, hepatologii a digestivní endoskopii

DOPORUČENÝ POSTUP

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

Spojili jsme síly
Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

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 apriorní krvávací 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 výkonů a pravidla tromboprotekce 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.

MUDr. Jaromír Gumulec
Klinika hematologické FN Ostrava
jaromir.gumulec@fno.cz

Cit. zkr. Vnitř Lek. 2024;70(5):326-334
Článek přijat redakcí: 24. 4. 2024



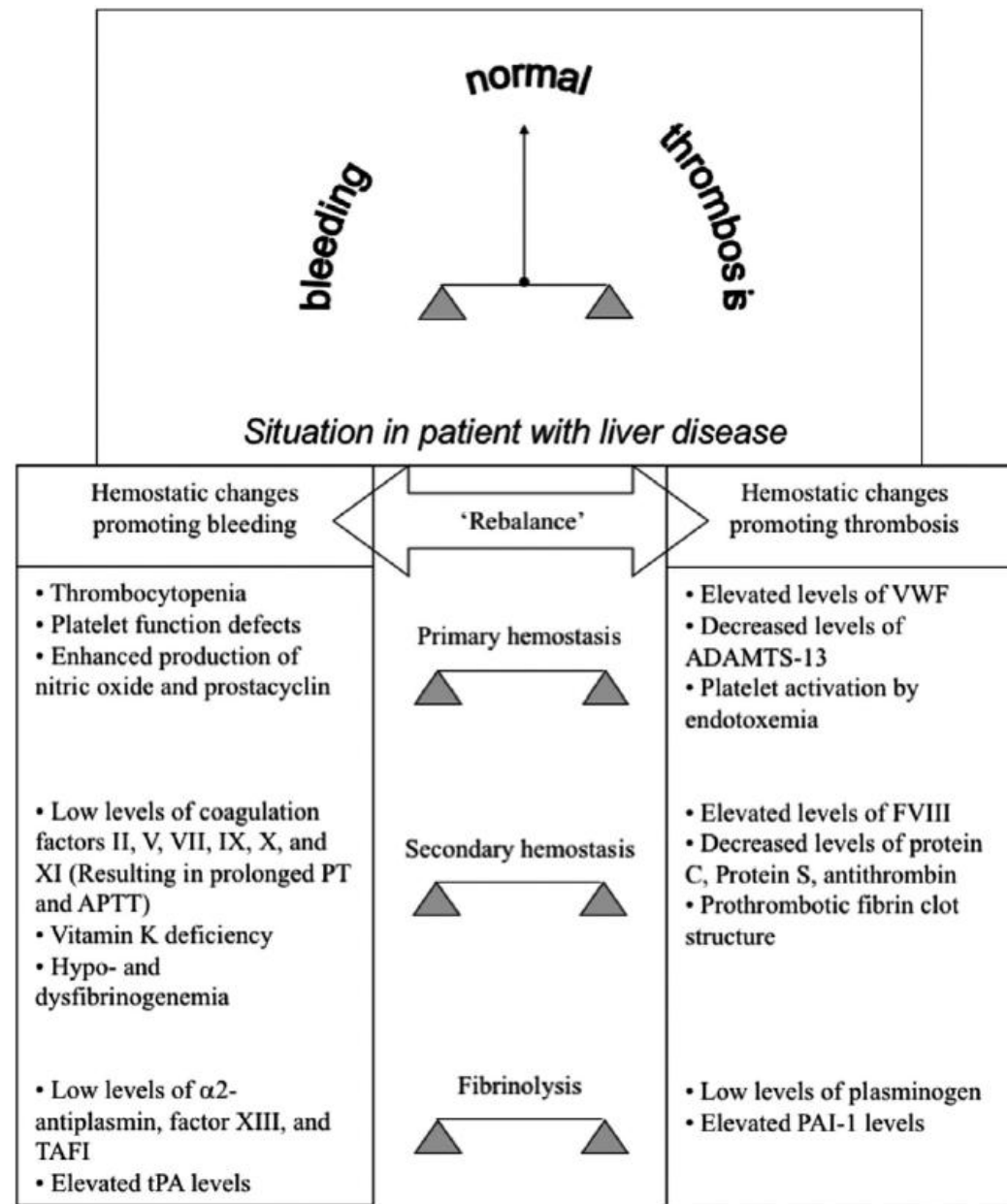
Prevence a léčba krvácení nebo trombózy
je u pacientů s jaterní cirhózou spojena
s řadou úskalí, zažitých představ a zavedených
stereotypů



Falešné paradigma, že změny hemostázy mají krvácivý charakter



Vytvoření nové rovnováhy ¹



Nová rovnováha je křehčí s rizikem závažných
důsledků neadekvátních intervencí¹⁻³



PT, APTT, fibrinogen, počet destiček, ROTEM
etc. nepredikují riziko krvácivých komplikací
invazivních zákroků ^{2, 4-9}



PT, APTT, fibrinogen, počet destiček, ROTEM
etc. nepredikují riziko krvácivých komplikací
invazivních zákroků ^{2, 4-9}

Vyšetření nelze indikovat k predikci rizika
krvácení po výkonu a/nebo
při antitrombotické léčbě ²



Lze je použít k posouzení závažnosti nemoci
a
v případě krvácení po výkonu mohou sloužit
k porovnání s výchozím stavem ²



Riziko krvácení určuje charakter výkonu ²



Riziko trombózy u pacientů s jaterní cirhózou



Jsou pacienti s jaterní cirhózou v riziku žilní tromboembolické nemoci? ¹⁻³

- U pacientů s jaterní cirhózou dochází k „rebalanci“ hemostázy
- U pacientů, kteří nejsou kriticky nemocní, převládá spíše posun k hyperkoagulaci
- Tromboprofylaxe je však u těchto pacientů nedostatečně využívána ³⁴



Jsou pacienti s jaterní cirhózou v riziku žilní tromboembolické nemoci? ¹⁻³

- U pacientů s jaterní cirhózou dochází k „rebalanci“ hemostázy
- U pacientů, kteří nejsou kriticky nemocní, převládá spíše posun k hyperkoagulaci
- Tromboprolaxe je však u těchto pacientů nedostatečně využívána ³⁴

Lze u pacientů s jaterní cirhózou používat klinické skórovací systémy pro predikci VTE (DVT/PE)? ²

- Klinické skórovací systémy jako jsou „Padua prediction score“ (>3 nebo ≥ 4) ³⁵ nebo „IMPROVE score“ (≥ 4) ³⁶ lze i u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou používat k predikci vysokého rizika vzniku DVT a/nebo PE

Jsou pacienti s jaterní cirhózou v riziku žilní tromboembolické nemoci? ¹⁻³

- U pacientů s jaterní cirhózou dochází k „rebalanci“ hemostázy
- U pacientů, kteří nejsou kriticky nemocní, převládá spíše posun k hyperkoagulaci
- Tromboprofylaxe je však u těchto pacientů nedostatečně využívána ³⁴

Lze u pacientů s jaterní cirhózou používat klinické skórovací systémy pro predikci VTE (DVT/PE)? ²

- Klinické skórovací systémy jako jsou „Padua prediction score“ (>3 nebo ≥ 4) ³⁵ nebo „IMPROVE score“ (≥ 4) ³⁶ lze i u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou používat k predikci vysokého rizika vzniku DVT a/nebo PE

Lze výsledky ROTEM nebo jiných testů u pacientů s cirhózou používat k posuzování rizika VTE? ²

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

Která antitrombotika lze u pacientů s jaterní
cirhózou použít v profylaxi VTE?



Lze u pacientů s jaterní cirhózou v profylaxi VTE použít LMWH nebo DOACs? ²



ČSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

č. 1190



Lze u pacientů s jaterní cirhózou v profylaxi VTE použít LMWH nebo DOACs? ²

- U pacientů s jaterní cirhózou lze doporučit tromboprofylaxi pomocí LMWH – přiměřený bezpečnostní profil – účinnost je nejasná
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A a B lze doporučit tromboprofylaxi pomocí DOACs – přiměřený bezpečnostní profil – údaje o účinnosti jsou stále omezené
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh C se DOACs nedoporučují = metodou volby jsou LMWHs
- Při rozhodování o tromboprofylaxi je vždy nutno zvážit i krvácivé riziko

Která antitrombotika lze u pacientů s jaterní
cirhózou použít v léčbě VTE?



Lze u pacientů s jaterní cirhózou v léčbě VTE použít warfarin, LMWH nebo DOACs? ²



ČSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ
č. 1190



Lze u pacientů s jaterní cirhózou v léčbě VTE použít warfarin, LMWH nebo DOACs? ²

- Warfarin u pacientů s jaterní cirhózou opatrně – výchozí INR může být změněné a terapeutické rozmezí INR nejisté
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A jsou LMWH a warfarin rozumnou volbou
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a C se doporučuje LMWH
- U podobných pacientů se současným selháním ledvin je léčbou volby UFH



Lze u pacientů s jaterní cirhózou v léčbě VTE použít warfarin, LMWH nebo DOACs? ²

- Warfarin u pacientů s jaterní cirhózou opatrně – výchozí INR může být změněné a terapeutické rozmezí INR nejisté
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A jsou LMWH a warfarin rozumnou volbou
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a C se doporučuje LMWH
- U podobných pacientů se současným selháním ledvin je léčbou volby UFH
- U pacientů s cirhózou Child-Pugh A neexistují žádné zásadní obavy ohledně bezpečnosti DOACs
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a/nebo u pacientů s clearance kreatininu pod 30 mL/minutu DOACs opatrně – riziko akumulace léčiva – pod 15 mL/minutu kontraindikace
- Použití DOACs u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou Child-Pugh C se nedoporučuje



Úprava dávky přímých antikoagulantů (DOAC) při selhání ledvin nebo jater				
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funkce ledvin				
CrCl >50 mL/minutu	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
CrCl 30-50 mL/minutu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl 15-30 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl <15 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby
Funkce jater				



Úprava dávky přímých antikoagulantů (DOAC) při selhání ledvin nebo jater				
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funkce ledvin				
CrCl >50 mL/minutu	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
CrCl 30-50 mL/minutu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl 15-30 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl <15 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby
Funkce jater				
Child-Pugh A	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření



Úprava dávky přímých antikoagulantů (DOAC) při selhání ledvin nebo jater				
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funkce ledvin				
CrCl >50 mL/minutu	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
CrCl 30-50 mL/minutu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl 15-30 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl <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

Úprava dávky přímých antikoagulancií (DOAC) při selhání ledvin nebo jater				
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funkce ledvin				
CrCl >50 mL/minutu	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
CrCl 30-50 mL/minutu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl 15-30 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
CrCl <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

Významné lékové interakce s DOACs



Významné lékové interakce s DOACs

Léky frekventně využívané v hepatologii	Mechanismus interakce	DOAC			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Carvediol / (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 / tacrolimus	Inhibice P glykoproteinu a CYP3A4	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření
Sirolimus / everilimus	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
DOACs jsou substráty P glykoproteinu, efluxního transportéru, který ve sliznici střev reguluje vstřebávání léčiv		Induktory P-gp mohou snižovat plazmatické koncentrace DOACs a zvyšují riziko trombózy		Inhibitory P-gp mohou zvyšovat plazmatické koncentrace DOAC a zvyšují riziko krvácení	



Závěry

Opouštíme paradigma, že změny hemostázy u pacientů s cirhózou mají *apriori* krvácivý charakter

Nová rovnováha je křehčí s rizikem závažných důsledků neadekvátních intervencí

Při antitrombotické profylaxi a léčbě lze využívat warfarin, LMWH/UFH i DOACs s respektem k funkci jater a ledvin



Děkuji za pozornost



ČSTH
ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

č. 1190

