



Odborné stanovisko | Expert consensus statement

Odborné stanovisko k periprocedurální antikoagulační a protidestičkové léčbě u plánovaného bronchoskopického vyšetření

(Expert consensus statement for periprocedural anticoagulation and antiplatelet therapy in elective bronchoscopy)

Petr Jakubec^a, Vítězslav Kolek^a, Dmitry Rakita^a, Ondřej Sobotík^a, Miloš Táborský^b, Jana Rubáčková Popelová^b, Robert Čihák^b

^a Česká pneumologická a ftizeologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

^b Česká kardiologická společnost

INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 23. 2. 2016

Klíčová slova:

Bronchoskopie

Periprocedurální antikoagulace

Protidestičková léčba

© 2016, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

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) (tabulka 1) a endoskopické výkony do skupiny s nízkým a vysokým rizikem krvácení (tabulka 2).

Obecně lze říci, že s rostoucím rizikem tromboembolické nemoci (TEN) je nutné co nejnižší omezení nebo co

nejkratší přerušení podávání antikoagulační léčby. Na druhé straně s rostoucím rizikem krvácení z důvodu výkonu je nutné prodloužení doby, po kterou je antikoagulační léčba přerušena. 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 zaznamenání tromboembolické komplikace a elektivní výkon by měl být odložen na co nejpозdější možný termín.

Adresa: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.01.007

Tabulka 1 – Rizikové skupiny tromboembolické nemoci

Riziko	Mechanická chlopenní náhrada	Fibrilace síní	Tromboembolická nemoc (TEN)
Vysoké	- Náhrada mitrální chlopně - Nebiologická náhrada aortální chlopně - CMP nebo TIA v posledních šesti měsících	- Skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc: 5–9 - CMP nebo TIA v posledních třech měsících - Revmatická chlopenní vada	- TEN v posledních třech měsících - TEN bez rizikových faktorů - Těžká trombofilie (deficit proteinů C a S, deficit antitrombinu III, antifosfolipidový syndrom, homozygot leidské mutace, homozygot mutace protrombinového genu <i>G20210A</i> , složená heterozygotní mutace obou genů, mnohočetné trombofilie)
Střední	- Bioprotéza aortální chlopně + - Fibrilace síní nebo parametr CHA ₂ DS ₂ -VASc*	- Skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc: 1–4	- TEN v posledních 3–12 měsících - Rekurentní TEN - Lehčí trombofilie (heterozygot leidské mutace, heterozygot mutace protrombinového genu <i>G20210A</i>) - Nádorové onemocnění diagnostikované v posledních šesti měsících - Probíhající protinádorová léčba
Nízké	- Bioprotéza aortální chlopně bez fibrilace síní Skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc: 0, resp. 1, je-li jediným rizikovým faktorem ženské pohlaví	- Skóre CHA ₂ DS ₂ -VASc: 0, resp. 1, je-li jediným rizikovým faktorem ženské pohlaví	- TEN starší 12 měsíců - Žádné jiné rizikové faktory

CMP – cévní mozková příhoda; TIA – transitorní ischemická ataka.

Tabulka 2 – Riziko krvácení u bronchoskopických výkonů

Riziko krvácení	Výkon
Vysoké	- Punkce tenkou jehlou (transbronchiální, transtracheální) - Transbronchiální biopsie plic - Laserová nebo jiná resekce tumoru - Dilatace stenózy - Zavedení stentu
Nízké	- Diagnostická bronchoskopie - Bronchoalveolární laváž - Bronchoskopická biopsie sliznice (brush, forceps) - Jednoduché zavedení stentu - Kryobiopsie

Tabulka 3 – Skórovací systém CHA₂DS₂-VASc (0–9 bodů)

C	Srdeční selhání	1
H	Hypertenze	1
A ₂	Věk ≥ 75 let	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	TIA/iCMP	2
V	Vaskulární onemocnění (IM/ICHs, ICHDK, AS karotid, aorty)	1
A	Věk 65–74	1
Sc	Ženské pohlaví	1

AS – ateroskleróza; iCMP – ischemická cévní mozková příhoda; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; TIA – transitorní ischemická ataka.

Skórovací systém pro zhodnocení rizika tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní – CHA₂DS₂-VASc (tabulka 3)

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

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

Strategie podávání antikoagulancií, jako jsou warfarin, nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární heparin (LMWH)

Postup při přerušení a opětovném zahájení léčby je uveden v tabulce 4, 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 5. 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, která rozděluje pacienty do kategorií A–E (obr. 1).

Tabulka 4 – Tradiční antikoagulační léčba

Léčiva	Přerušení léčby (před výkonem)	Opětovné zahájení léčby (po výkonu)
Warfarin	Standardně pět dnů, resp. s přihlédnutím k aktuálním hodnotám INR Bronchoskopické vyšetření je možno provést, je-li INR < 1,5	12–24 h
UFH	4–6 h	Nízké riziko krvácení: 24 h Vysoké riziko krvácení: 48–72 h
LMWH	24 h (profylaktická dávka 12 hodin)	Nízké riziko krvácení: 24 h Vysoké riziko krvácení: 48–72 h

INR – mezinárodní normalizovaný poměr; LMWH – nízkomolekulární heparin; UFH – nefrakcionovaný heparin.

Tabulka 5 – Protokol přemostující léčby

Den	Warfarin	LMWH
- 5	Vysazení – načasovat vždy dle aktuální hodnoty INR	Nepodávat
- 3	Ne	Zahájení podávání v terapeutické nebo intermediární dávce
- 2	Ne	Terapeutická nebo intermediární dávka
- 1	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 plazmy	Podání 50 % celkové denní dávky nejméně 24 h před výkonem
Den výkonu	Dle aktuálního stavu možno podat večer první původní udržovací denní dávku	Nepodávat
+ 1	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	Nízké riziko krvácení: zahájení podávání v terapeutické nebo intermediární dávce Vysoké riziko krvácení: nepodávat
+ 2	Pokračovat v podávání původní udržovací denní dávky za kontroly INR s eventuální úpravou dávky	Nízké riziko krvácení: terapeutická nebo intermediární dávka Vysoké riziko krvácení: zahájení podávání v terapeutické nebo intermediární dávce
+ 3	Pokračovat v podávání původní udržovací denní dávky za kontroly INR s eventuální úpravou dávky	Terapeutická nebo intermediární dávka, pokud je INR < 2 (eventuálně takto pokračovat i v dalších dnech, pokud INR < 2)

INR – mezinárodní normalizovaný poměr; LMWH – nízkomolekulární heparin.

Nová perorální antikoagulační léčba

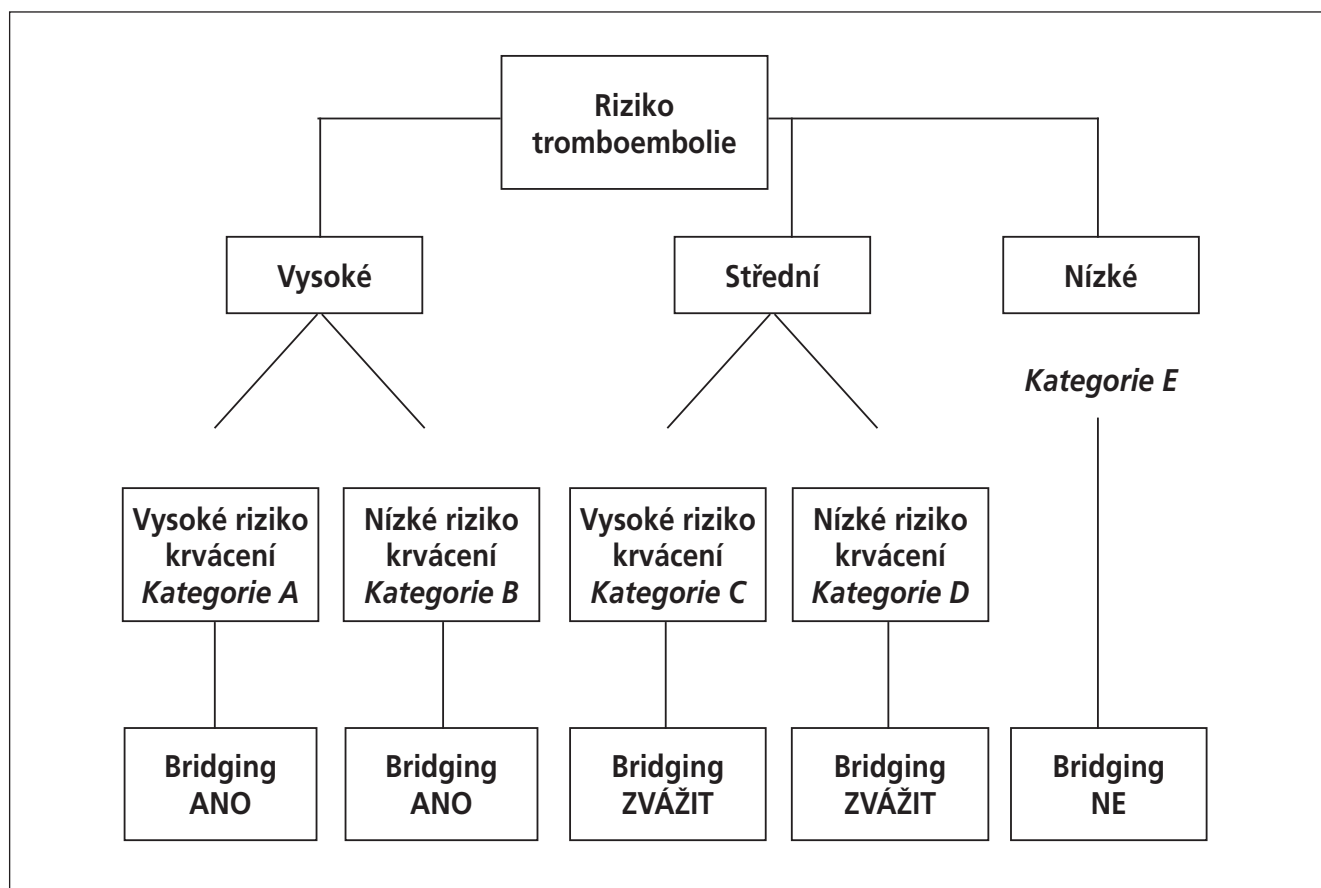
K novým perorálním antikoagulačním (novel oral anti-coagulants, NOAC) patří přímý inhibitor trombinu dabigatran (Pradaxa) a přímé inhibitory faktoru Xa rivaroxaban (Xarelto) a apixaban (Eliquis). Postup při porušení podávání NOAC je uveden v tabulce 6. Díky rychlému nástupu účinku těchto léků (vrcholu plazmatické 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 výkonem i po nich podat nízkomolekulární heparin (LMWH) k minimalizaci rizika vzniku tromboembolické příhody a zároveň minimalizaci rizika krvácení při a po bronchoskopii.

První dávka NOAC se pak podává nejdříve deset hodin po aplikaci poslední dávky LMWH, respektive v čase, kdy je plánováno standardní podání NOAC. Postup znovuzahájení podávání NOAC po výkonech je uveden v tabulce 7. Později se podávání NOAC zahajuje po komplikovaných výkonech spojených s větším krvácením, a to vždy po kompletním dosažení hemostázy.

Nová perorální antikoagulační léčba nejsou schválena jako antikoagulační léčba u mechanických chlopenních náhrad.

Protidestičková léčba

Souhrn léků pro protidestičkovou léčbu přináší tabulka 8.



Obr. 1 – „Periprocedurální heparinová přemostující strategie“

Tabulka 6 – Přerušení podávání NOAC před výkonem

Léčivo (dávka) Poločas rozpadu	Renální funkce pacienta	Poslední dávka (nízké riziko krvácení)	Poslední dávka (vysoké riziko krvácení)
Dabigatran (150 mg 2× denně) $t_{1/2}$ = 14–17 h $t_{1/2}$ = 16–18 h	Normální, lehce snížená (CrCl > 50 ml/min) Výrazně snížená (CrCl 30–50 ml/min)	Dva dny před výkonem (vynechat dvě dávky) Tři dny před výkonem (vynechat čtyři dávky)	Tři dny před výkonem (vynechat čtyři dávky) 4–5 dnů před výkonem (vynechat 6–8 dávek)
Rivaroxaban (20 mg 1× denně) $t_{1/2}$ = 8–9 h $t_{1/2}$ = 9 h $t_{1/2}$ = 9–10 h	Normální, lehce snížená (CrCl > 50 ml/min) Výrazně snížená (CrCl 30–50 ml/min) Závažně snížená (CrCl 15–29,9 ml/min)	Dva dny před výkonem (vynechat jednu dávku) Dva dny před výkonem (vynechat jednu dávku) Tři dny před výkonem (vynechat dvě dávky)	Tři dny před výkonem (vynechat dvě dávky) Tři dny před výkonem (vynechat dvě dávky) Čtyři dny před výkonem (vynechat tři dávky)
Apixaban (5 mg 2× denně) $t_{1/2}$ = 7–8 h $t_{1/2}$ = 17–18 h	Normální, lehce snížená (CrCl > 50 ml/min) Výrazně snížená (CrCl 30–50 ml/min)	Dva dny před výkonem (vynechat dvě dávky) Tři dny před výkonem (vynechat čtyři dávky)	Tři dny před výkonem (vynechat čtyři dávky) Čtyři dny před výkonem (vynechat šest dávek)

CrCl – clearance kreatininu; $t_{1/2}$ – poločas rozpadu.

Tabulka 7 – Opětovné zahájení podávání NOAC po výkonu

Léčivo (dávka)	Nízké riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení
Dabigatran (150 mg 2× denně)	24 h po výkonu	48–72 h po výkonu
Rivaroxaban (20 mg 1× denně)	24 h po výkonu	48–72 h po výkonu
Apixaban (5 mg 2× denně)	24 h po výkonu	48–72 h po výkonu

Tabulka 8 – Protidestičková léčba

Léčivo	Nízké riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení	Opětovné zahájení léčby (po výkonu)
Kyselina acetylsalicylová (ASA)	Pokračovat v zavedené protidestičkové terapii	Vysadit 7–10 dnů před plánovaným výkonem (zvláštní indikace ASA – nedávná CMP, akutní koronární syndrom, implantovaný koronární stent: nepřerušovat léčbu)	Co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 h 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 h po výkonu)
ASA + 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 h po výkonu)
Blokátory receptoru P2Y ₁₂ (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 h po výkonu)
Blokátory receptoru P2Y ₁₂ + ASA	Pokračovat v zavedené protidestičkové terapii	Jedno z léčiv v léčbě ponechat (přednostně ASA)	Co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 h po výkonu)

Tabulka 9 – Duální protidestičková léčba (clopidogrel + kyselina acetylsalicylová) u zavedených koronárních stentů

Čas od zavedení stentu	Nízké riziko krvácení	Vysoké riziko krvácení	Opětovné zahájení léčby (po výkonu)
< šest týdnů od zavedení BMS nebo < šest měsíců od zavedení DES	Pokračovat v zavedené duální protidestičkové terapii	Pokračovat v duální protidestičkové léčbě, pokud je to možné - ASA nikdy nevysazovat	Co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 h po výkonu)
> šest týdnů od zavedení BMS nebo > šest měsíců od zavedení DES	Pokračovat v zavedené duální protidestičkové terapii	Pokračovat v terapii ASA, clopidogrel vysadit 5–7 dnů před výkonem	Co nejdříve je to z hlediska bezpečnosti možné (ve většině případů do 24 h po výkonu)

ASA – kyselina acetylsalicylová; BMS – nepotažený kovový stent; DES – lékový stent.

Duální protidestičková léčba (clopidogrel + kyselina acetylsalicylová) u zavedených koronárních stentů (nepotažených kovových a lékových stentů)

Riziko trombózy stentu a reinfarktu myokardu je nejvyšší během prvních čtyř až šesti týdnů po zavedení nepotaženého kovového stentu (BMS) a během tří až šesti měsíců po zavedení lékového stentu. Proto by měl být elektivní výkon odložen na dobu nejméně čtyř týdnů po zavedení

BMS nebo nejméně šesti měsíců po zavedení DES, ideálně až na dobu po ukončení duální protidestičkové léčby (tabulka 9).

Laboratorní metody sledování antikoagulační a protidestičkové léčby

Tabulka 10 představuje souhrn laboratorních metod sledování antikoagulační a protidestičkové léčby

Tabulka 10 – Laboratorní metody sledování antikoagulační a protidestičkové léčby

Léčivo	Laboratorní metoda
Warfarin	INR
Heparin (UFH)	aPTT
LMWH	antiXa test (měření stupně inaktivace faktoru Xa)
Dabigatran	aPTT, trombinový čas Hemoclot – test inhibice trombinu ECT – ecarinový test
Rivaroxaban	antiXa test (měření stupně inaktivace faktoru Xa) kalibrovaný na rivaroxaban
Apixaban	antiXa test (měření stupně inaktivace faktoru Xa)
ASA	Žádná, zvážit testování funkce destiček (konzultace hematologa)
ASA + dipyridamol	Žádná, zvážit testování funkce destiček (konzultace hematologa)
Blokátory receptoru P2Y ₁₂	Žádná, zvážit testování funkce destiček (konzultace hematologa)

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; ASA – kyselina acetylsalicylová; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; LMWH – nízkomolekulární heparin; UFH – nefrakcionovaný heparin.

Tabulka 11 – Terapie periprocedurálního krvácení způsobeného antikoagulační nebo protidestičkovou léčbou

Léčivo	Terapie krvácení
Warfarin	Méně závažné: 2,5–5 mg vitamínu K p.o., i.v. Závažné : - vitamin K 10 mg i.v. v infuzi (30–60 min) - mražená plazma (15–30 ml/kg) - čtyřsložkový protrombinový komplex (faktory II, VII, IX, X) U mechanických chlopenních náhrad je preferována substituční léčba (mražená plazma, protrombinový komplex) před vitamínem K
Heparin (UFH)	Protaminsulfát: 1 mg neutralizuje 100 IU heparinu 50 mg i.v. (v jedné dávce) rychlost 50 mg/10 min, titrace dávky dle aPTT
LMWH	Protaminsulfát (částečný účinek, cca 60 % dávky LMWH) - 1 mg neutralizuje 100 anti-Xa IU (1 mg) LMWH, pokud byl LMWH podán ≤ 8 předchozích hodinách. - LMWH podán > 8 hodin nebo je nutná druhá dávka protaminu – 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	- Aktivní uhlí p.o. - Antifibrinolytika: kyselina tranexamová (0,5–1 g i.v. à 8 h) - Čtyřsložkový 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 - Terapií volby u závažného krvácení je podání specifického antidota – idarucizimabu (Praxbind) i.v. v dávce 2x 2,5 g ve 2 následujících infuzích (à 50 ml)
Rivaroxaban	- Aktivní uhlí p.o. - Antifibrinolytika: kyselina tranexamová (0,5–1 g i.v. à 8 hodin) - Čtyřsložkový 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, která byla recentně ukončena
Apixaban	Jako rivaroxaban
ASA	Trombocytární koncentrát
ASA + dipyridamol	Trombocytární koncentrát
Blokátory receptoru P2Y ₁₂	Trombocytární koncentrát

ASA – kyselina acetylsalicylová; LMWH – nízkomolekulární heparin; UFH – nefrakcionovaný heparin.

Terapie periprocedurálního krvácení způsobeného antikoagulační nebo protidestičkovou léčbou

Možnosti terapie periprocedurálního krvácení, které způsobila antikoagulační nebo protidestičková léčba, shrnuje tabulka 11.

Poznámky

Některé další léky nejsou v České republice k dispozici:

- a) Třísložkový 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 šest hodin
- c) Desmopressin v léčbě krvácení vyvolaných antiagregační léčbou (ASA, dipyridamol, blokátory receptoru P2Y₁₂) dávka: 0,3–0,4 µg/kg ve 100 ml 0,9% NaCl po dobu 30 minut

Literatura

- [1] M.A. Anderson, T. Ben-Menachem, S.I. Gan, et al., Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures, *Gastrointestinal Endoscopy* 70 (2009) 1060–1070.
- [2] T.H. Baron, P.S. Kamath, R.D. McBane, Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures, *New England Journal of Medicine* 368 (2013) 2113–2124.
- [3] R. Čihák, L. Haman, P. Heinc. Summary of the 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 54 (2012) e341–e351.
- [4] R. Čihák, L. Haman, M. Tábořský, 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 et Vasa* 56 (2014) e42–e56.
- [5] J.D. Douketis, Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood* 117 (2011) 5044–5049.
- [6] J.D. Douketis, A.C. Spyropoulos, F.A. Spencer, 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* 141 (2 Suppl) (2012) e326S–350S (erratum: *Chest* 141 (2012) 1129.)
- [7] J. Douxfils, F. Mullier, S. Robert, et al., Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays: laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate, *Thrombosis and Haemostasis* 107 (2012) 985–997.
- [8] P. Gallego, S. Apostolakis, G.Y. Lip, Bridging evidence-based practice and practice-based evidence in periprocedural anticoagulation, *Circulation* 126 (2012) 1573–1576.
- [9] A.K. Jaffer, Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy, *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76 (suppl 4) (2009) S37–S44.
- [10] A. Malato, G. Saccullo, L. Lo Coco, et al., Patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: the use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular-weight heparin, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8 (2010) 107–113.
- [11] M.J. O'Donnell, C. Kearon, J. Johnson, et al., Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin, *Annals of Internal Medicine* 146 (2007) 184–187.
- [12] A.C. Spyropoulos, J.D. Douketis, How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery, *Blood* 120 (2012) 2954–2962.
- [13] A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, et al., Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012), *European Heart Journal* 33 (2012) 2451–2496.
- [14] M.M. Wahidi, R. Garland, D. Feller-Kopman, et al., Effect of clopidogrel with and without aspirin on bleeding following transbronchial lung biopsy, *Chest* 127 (2005) 961–964.