

Perioperační management antikoagulační léčby warfarinem

MUDr. František Kováčik, MUDr. Ondřej Moravec, doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Perioperační příprava pacientů užívajících antikoagulační terapii zahrnuje zhodnocení a vybalancování individuálního rizika tromboembolizmu a krvácení. Vysazení perorální antikoagulační léčby je obvykle nezbytné před většinou chirurgických zákroků, avšak zvyšuje riziko trombotických komplikací. K periprocedurálnímu snížení rizika tromboembolizmu využíváme přechodné nahrazení warfarinu nízkomolekulárním heparinem či nefrakcionovaným heparinem, čímž však zvyšujeme riziko krvácení. K optimálnímu vybalancování těchto rizik je zásadní načasování vysazení warfarinu a zahájení předoperační a pooperační aplikace parenterálního antikoagulans.

Klíčová slova: antikoagulační léčba, operace, warfarin.

Perioperative management of anticoagulant therapy

Perioperative management of patients on anticoagulant therapy involves assessing and balancing individual risks for thromboembolism and bleeding. Discontinuing peroral anticoagulant therapy is usually necessary for most surgical procedures but increases the risk of thrombotic events. Temporary periprocedural substitution of low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin in place of warfarin, is an effective means of reducing the risk of thromboembolism but may increase the risk of bleeding. The timing of warfarin withdrawal and timing of the preoperative and postoperative application of parenteral anticoagulant are critical to balancing these risks.

Key words: anticoagulant therapy, operation, warfarin.

Interní Med. 2013; 15(6–7): 236–238

Úvod

Antikoagulační léčba je v interní medicíně jak profylakticky, tak terapeuticky užívána v řadě indikací. Zřejmě nejčastější a zpravidla doživotní indikací k antikoagulaci je fibrilace síní s přítomností rizikových faktorů trombózy. Vzhledem k až epidemickým rozměrům této arytmie v populaci a výhledem dalšího násobného nárůstu prevalence ve vyspělých zemích se s problematikou antikoagulační léčby ve své kariéře jistě setká každý lékař. Dominantním antikoagulačním lékem je již více než 50 let preparát Warfarin. V posledních letech se sice na trhu objevují nová antikoagulační léčiva jako dabigatran, rivaroxaban či apixaban, která jsou na základě výsledků velkých randomizovaných studií minimálně stejně účinná jako Warfarin při srovnatelné či větší bezpečnosti a komfortu léčby pro pacienta. Vzhledem k jejich vyšší finanční náročnosti a tomu, že v některých indikacích se prozatím tato nová antikoagulancia neosvědčila, se však budeme jistě v praxi s Warfarinem v příštích letech nadále setkávat. Nežřídko tak budeme vystaveni otázce, jak s antikoagulační léčbou naložit v případě nutnosti provedení operačního zákroku.

Posouzení nutnosti a typu úpravy léčby v perioperačním období

Management pacienta připravovaného k invazivnímu zákroku užívajícího Warfarin zahrnuje

několik aspektů. Antikoagulační léčba zvyšuje riziko periprocedurálního krvácení a naopak vysazení této terapie zvyšuje riziko trombózy. Vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu warfarinu jsme tak nuceni v případě požadavku vysazení antikoagulační léčby během invazivního zákroku perorální léčbu přerušit a převést pacienta na léčbu parenterální, představovanou heparinem či v našich podmínkách častěji nízkomolekulárními hepariny (LMWH).

Rozhodnutí o nutnosti a případném typu úpravy terapie před zákrokem je vždy balancováním mezi rizikem krvácení a trombózy, a je tak ovlivněno těmito faktory:

- **Akutnost zákroku** (elektivní, akutní, urgentní výkon)
- **Riziko krvácení** (povaha zákroku, přidružené rizikové faktory krvácení, věk pacienta)
- **Riziko tromboembolie** (indikace antikoagulace)

Na základě zhodnocení těchto aspektů pak určíme optimální periprocedurální léčebnou strategii:

- Ponechání perorální antikoagulační léčby
- Vysazení antikoagulace bez následné aplikace LMWH
- Vysazení perorální terapie s překrytím terapeutickou dávkou LMWH
- Vysazení antikoagulační terapie s překrytím profylaktickou dávkou LMWH

Ponechání antikoagulační terapie

U operačních zákroků s nízkým rizikem krvácení si můžeme dovolit ponechat pacienta na zavedené antikoagulační léčbě. Je však třeba mít na paměti, že riziko periprocedurálního krvácení nezávisí pouze na druhu samotného výkonu, ale také na přidružených onemocněních (např. chronické selhání ledvin či jater), na věku pacienta, míře a stabilitě antikoagulace a přítomnosti další medikace, která by mohla koagulační poměry případně ovlivnit.

Nekomplikované extrakce zubů a drobné kožní operační zákroky: U těchto typů zákroků je prokázáno minimální riziko periprocedurálního vážnějšího krvácení a léčbu tak nemusíme přerušovat. Je třeba pouze ověřit, zda hladina antikoagulace nepřesahuje terapeutické rozmezí (1, 2).

Gastroenterologie: U endoskopických výkonů na gastroenterologickém traktu (GIT) není situace jednoznačná. Existují výkony jak s nízkým rizikem krvácení (např. diagnostická gastroskopie, ERCP, kolonoskopie, endosonografie), tak výkony, u nichž je vysazení antikoagulace doporučeno (např. sfinkterotomie, polypektomie) (3). Vzhledem k složitě přípravě zejména na endoskopii dolního GIT a tomu, že obvykle nelze dopředu určit typ potřebné procedury, je tak v praxi přerušení antikoagulační léčby spíše doporučováno.

Implantace kardiostimulátoru: Přestože v běžné praxi je obvyklejší přerušení antikoagu-

Tabulka 1. – riziková stratifikace fibrilace síní – CHADS2 skóre

		body
C	Congestive heart failure – anamnéza srdečního selhání	1
H	Hypertension – hypertenze nově zjištěná či léčená	1
A	Age – věk nad 75 let	1
D	Diabetes mellitus	1
S2	Stroke – prodělaná cévní mozková příhoda, TIA či periferní embolizace	2

Tabulka 2. Přídavné perioperační rizikové faktory tromboembolie

■ imobilizace delší než 3 dny	■ srdeční či plicní selhání
■ prodělaná CMP	■ obezita
■ terapie kortikoidy	■ šestinedělí
■ onkologické onemocnění	■ gravidita
■ varixy	■ trombofilie

Tabulka 3. Orientační dávkování nízkomolekulárního heparinu (podrobněji viz SPC jednotlivých preparátů)

	profylaxe	terapeutická dávka
Dalteparin (Fragmin)	5 000 IU/24 hod	200 IU/kg/24 hod
Enoxaparin (Clexane)	40 mg/24 hod	1,5 mg/kg/24 hod
Nadroparin (Fraxiparine)	0,1 ml / na 20 kg / 24 hod	0,1 ml / na 10 kg / á 12 hod
Bemiparin (Zibor)	2 500 IU/24 hod	3 500 IU/24 hod

lační léčby, nebyl prokázán signifikantní rozdíl v riziku krvácení u pacientů, u kterých byla tato procedura provedena při antikoagulační léčbě, oproti těm s vysazenou antikoagulací (4, 5).

Perkutánní koronární intervence: Ačkoli ponechání antikoagulační terapie před elektivní koronarografií s či bez následné intervence nevede k vyššímu výskytu závažného krvácení, zvyšuje tato terapie signifikantně riziko lokálních komplikací při tepenné punkci (6). Proto je spíše doporučeno tuto léčbu přerušit.

Další výkony s nízkým rizikem krvácení: operace katarakty, kloubní punkce, biopsie kostní dřeni.

U všech těchto nízkých rizikových výkonů je třeba zdůraznit nutnost ověření, zda hladina antikoagulace není před procedurou nad horní hranici terapeutického rozmezí. Optimální peri-procedurální INR u těchto výkonů se pohybuje spíše u dolní hranice tohoto rozmezí (2–2,5). Dále je třeba říci, že provedení zákroku na ponechané antikoagulační léčbě naráží často na obavy lékaře provádějícího samotný výkon a v praxi jsme tak nuceni stejně tuto léčbu přerušit.

Vysazení antikoagulační léčby bez následné aplikace LMWH

U všech zákroků, které jsou spojeny s jiným než nízkým rizikem krvácení, jsme nuceni antikoagulační léčbu přerušit. Na základě zhodnocení rizika trombózy, daného především indikací k antikoagulaci, pak musíme rozhodnout, zda pacienta v peri-procedurálním období zajistit parenterální antikoagulační léčbou či nikoliv.

Vysazení Warfarinu bez nutnosti převedení na parenterální antikoagulaci je možné u pacientů s **nízkým** tromboembolickým rizikem. Tato skupina pacientů však není příliš široká a řadíme k ní nízké rizikové *pacienti s fibrilací síní (CHADS2 skóre 0–2)* (tabulka 1 – CHADS2 skóre). Roční incidence tromboembolických komplikací se u těchto pacientů při absenci antikoagulace pohybuje do 4 % (7). Další skupinou pacientů s nízkým rizikem trombózy jsou *pacienti s dvouúsečkovou protézou v aortální pozici bez dalších rizikových faktorů* a *pacienti s více než 12měsíčním odstupem od prodělané žilní tromboembolie bez dalších rizikových faktorů*.

Kromě rizika vyplývající z indikace perorální antikoagulace však do rozhodnutí o nenasazení parenterální antitrombotické profylaxe vstupuje zhodnocení rizika pooperační trombózy dané povahou invazivního zákroku a přidruženými onemocněními. Vysazení antikoagulace bez nutnosti překrytí LMWH si tak můžeme dovolit pouze u malých zákroků u mobilního pacienta, který navíc nemá některý s dalších rizikových faktorů – viz tabulka 2.

Vysazení antikoagulační terapie s následným překrytím profylaktickou dávkou LMWH

Tato strategie je doporučena u pacientů se **středním** tromboembolickým rizikem. K těmto stavům řadíme *pacienti s 3–12měsíčním odstupem od prodělané prokované epizody žilního tromboembolismu*, u kterých je roční riziko rekurence tromboembolie 4–5 % (8). Dále

jsou sem zařazeni *pacienti se známým, méně závažným trombofilním stavem* (např. heterozygot Leidského faktoru V či mutace genu pro protrombin) a *pacienti s anamnézou rekurentní tromboembolické příhody*. Mezi středně rizikové pacienty dále patří *pacienti s fibrilací síní s CHADS2 skóre 3–4*, *pacienti s dvouúsečkovou protézou v aortální pozici s jedním nebo více rizikovými faktory* (fibrilace síní, prodělaná CMP či tranzitorní ischemická ataka, hypertenze, diabetes mellitus, srdeční selhání, věk na 75 let) (13).

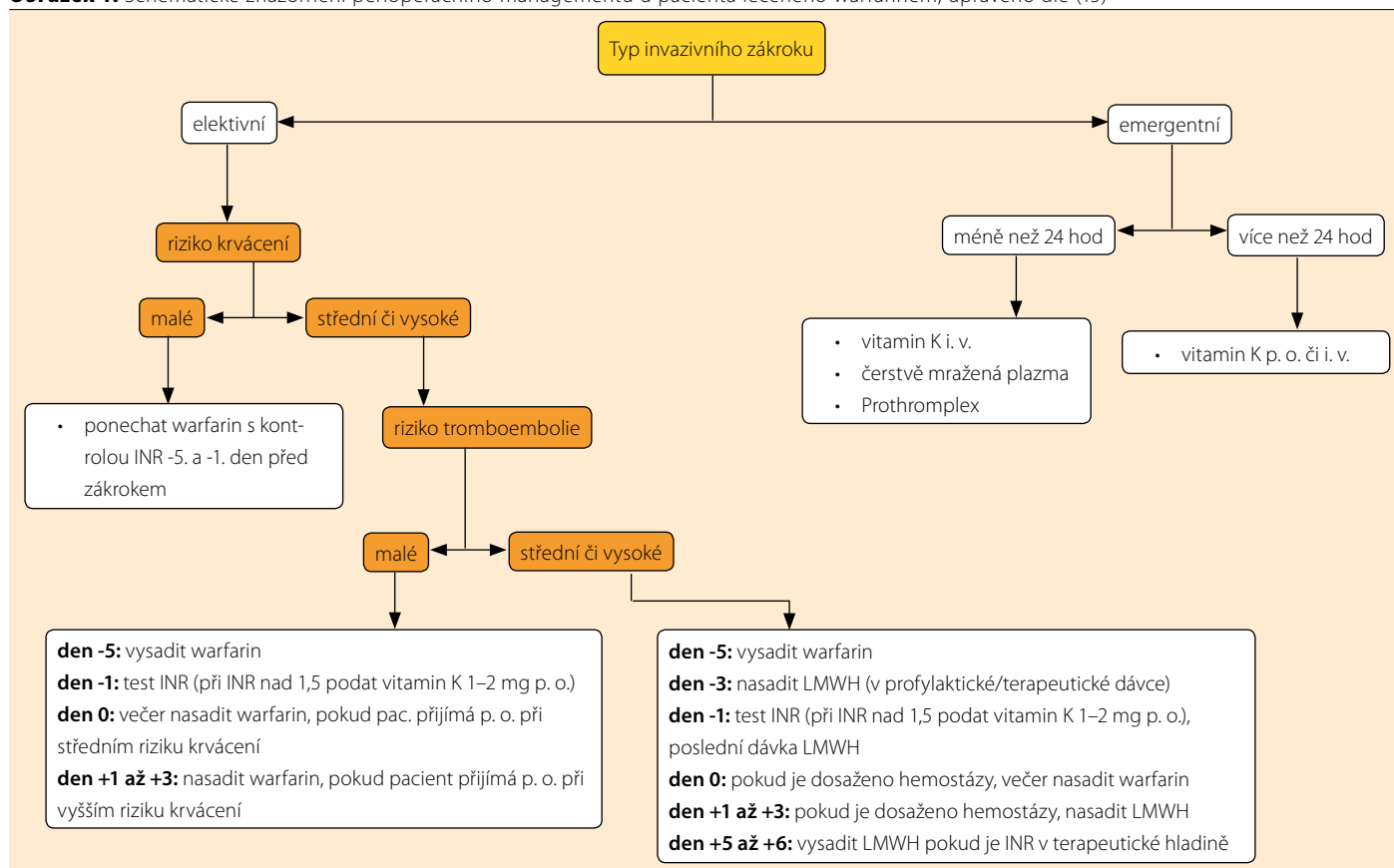
Vysazení antikoagulační terapie s následným překrytím terapeutickou dávkou LMWH

Překrytí perioperačního období parenterální antikoagulační léčbou v terapeutické dávce je doporučeno u pacientů s **vysokým** tromboembolickým rizikem. Mezi takové patří *pacienti s „rizikovou“ fibrilací síní* (valvulární či s CHADS2 skóre nad 4, anamnéza kardoembolizační CMP či TIA do 3 měsíců), *pacienti s jakoukoli protézou v mitrální pozici či diskovou chlopenní náhradou v pozici aortální*, *pacienti s jakoukoli chlopenní náhradou a anamnézou prodělané CMP či tranzitorní ischemické ataky v předchozích 6 měsících* (9, 13). Mezi vysoce rizikové pacienty patří také *pacienti s prodělanou epizodou žilního tromboembolismu 1–3 měsíce před invazivním zákrokem* a *pacienti se závažnější trombofilii* (např. deficit proteinu C a S, antitrombinu).

Z této **vysoce** rizikové skupiny pacientů ještě vydělujeme skupinu s **velmi vysokým** rizikem tromboembolie, ke které řadíme recentní žilní tromboembolii (do 1 měsíce) před operací. Peri-procedurální riziko rekurence tromboembolie zde zůstává velmi vysoké (až 50 %), a pokud lze, operace by měla být odložena optimálně o 3–6 měsíců (10).

Praktický postup převedení pacienta z Warfarinu na LMWH

Eliminační poločas Warfarinu se pohybuje mezi 36–42 hodinami. Po přerušení léčby Warfarinem tak trvá obvykle dva až tři dny, než INR klesne pod 2, a čtyři až šest dnů než se normalizují antikoagulační poměry (11). Bezpečná hladina INR pro většinu invazivních procedur je pod 1,5. Pro některé vysoce rizikové operace (v neurochirurgii a urologii) je doporučena úplná normalizace koagulačních parametrů. Po opětovném nasazení Warfarinu pooperačně pak trvá průměrně pět dnů, než dojde k obnovení účinné hladiny antikoagulace (INR nad 2). Z těchto časových souvislostí vyplývá, že sub-terapeutické rozmezí INR trvá obvykle čtyři dny před a další čtyři po operaci.

Obrázek 1. Schematické znázornění perioperačního managementu u pacienta léčeného warfarinem, upraveno dle (15)

Plánovaná operace

Před *elektivním* operačním zákrokem je doporučeno vysadit Warfarin s pětidenčním předstihem. Jeden den před operací je třeba provést kontrolní test koagulace a v případě hodnoty INR nad 1,5 je doporučeno perorální podání 1–2 mg vitaminu K s následnou kontrolou ráno před operací.

Akutní operace

Při požadavku rychlejší úpravy koagulačních poměrů v případě *semiakutní* operace (cca do 1–2 dnů) je doporučeno podat menší dávku vitaminu K (5 mg p. o.). V případě nutnosti provedení *urgentního* operačního zákroku v přítomnosti hypokoagulačního stavu s INR nad 1,5 je doporučeno antikoagulační účinek Warfarinu zrušit podáním koncentráту faktorů protrombinového komplexu (Prothromplex – 25–50 IU/kg) spolu s vitaminem K, eventuálně čerstvě zmražené plazmy v případě jeho nedostupnosti (10–20 ml/kg) (12).

Pokud je po operačním zákroku dosaženo adekvátní chirurgické hemostázy, je možno Warfarin opětovně nasadit 12–24 hodin po skončení operace.

Jak bylo uvedeno v předchozích statích, u většiny pacientů je periprocedurální období vysazeného Warfarinu doporučeno překrýt ke snížení rizika tromboembolizmu krátce působícím parenterálním antikoagulantem – typicky nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Zatímco

u pacientů se *středním* rizikem tromboembolie si vystačíme s profylaktickou dávkou LMWH, u pacientů ve *vysokém* riziku jsme nuceni použít dávku terapeutickou. Dávkování u jednotlivých typů LMWH se liší (viz tabulka 3). Aplikaci LMWH zahajujeme při poklesu INR pod 2,0 s poslední podanou dávkou 24 hodin před zákrokem v případě terapeutické dávky a 12 hodin před zákrokem v případě dávkování profylaktického. Při předoperačním podávání LMWH v profylaktické dávce by měla být podána poslední dávka nejméně 12 hodin před operací, zatímco při předoperačním podávání LMWH v terapeutické dávce by poslední dávka měla být podána 24 hodin před operací.

Pokud je při operaci dosaženo adekvátní hemostázy a pacient je schopen perorálního příjmu, podáme ještě večer v den výkonu první dávku Warfarinu (v obvyklé pacientově dávce). Aplikaci LMWH v profylaktické dávce je po většině operačních výkonů možno zahájit za 12–24 hodin. Delší odstup (48–72 hodin) je třeba zachovat u výkonů spojených s větším rizikem krvácení – např. operace mozku či v případě neobvyklého krvácení. U pacientů, kteří byli terapeutickou dávkou léčeni předoperačně, je doporučeno zahájit pooperační aplikaci v dávce *profylaktické* a na dávku *terapeutickou* LMWH navýšit až s odstupem 48–72 hodin při absenci komplikací. Zvláště u rizikových pacientů LMWH

vysazujeme po dosažení alespoň dvou hodnot INR v terapeutickém rozmezí (viz obrázek 1) (13).

Závěrem

V článku je uveden prakticky zaměřený přehled optimální periprocedurální strategie u pacientů léčených Warfarinem založené na zhodnocení rizika krvácení a trombózy. Informace zde obsažené vychází z doporučených postupů amerických a evropských odborných společností (13, 14). Z hlediska evidence based medicine je třeba zmínit, že tyto informace jsou založeny z velké většiny na menších nerandomizovaných observačních studiích, a jsou tedy ve třídě II úrovně důkazů C.

Literatura

1. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS, British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007; 203: 389.
2. Nelms JK, Wooten AI, Heckler F. Cutaneous surgery in patients on warfarin therapy. *Ann Plast Surg* 2009; 62: 275.
3. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:1060
4. Korantzopoulos P, Letsas KP, Liu T, et al. Anticoagulation and antiplatelet therapy in implantation of electrophysiological devices. *Europace* 2011; 13: 1669.
5. Goldstein DJ, Losquadro W, Spotnitz HM. Outpatient pacemaker procedures in orally anticoagulated patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1730.
6. Kiviniemi T, Karjalainen P, Pietilä M, et al. Comparison of additional versus no additional heparin during therapeutic oral anticoagulation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012; 110: 30.

7. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? JAMA 2003; 290: 2685
8. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1995; 74: 606.
9. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 251.
10. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. Arch Intern Med 2000; 160: 3431.
11. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. Ann Intern Med 1995; 122: 40.
12. Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. Anesthesiology 2008; 109: 918.
13. 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: e326S
14. Gumulec J, Penka M, Bezděk R, et al. Prevence žilní tromboembolické nemoci: Obecně platná pravidla. Vnitr Lek. 2006; 52(Suppl 1): 6–16.
15. James D. Douketis, Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. Blood 2011; 117: 5044–5049

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2013
Článek přijat k publikaci: 27. 5. 2013

MUDr. František Kováčik
I. interní klinika – kardiologická,
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
jkovacik@seznam.cz
