

Manažment krvácania pri liečbe non-vitamín K dependentnými perorálnymi antikoagulanciami

A. Remková

Súhrn

Non-vitamín K dependentné perorálne antikoagulanciá (NOAK) sa čoraz viac používajú na prevenciu mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení a na liečbu a/alebo prevenciu venózneho trombembolizmu. Nie je však celkom jasné, čo robiť v špecifických klinických situáciách pri liečbe NOAK, ako je predávkovanie, krvácavé komplikácie alebo riziko krvácania a plánované alebo naliehavé chirurgické/invazívne výkony. Stratégie na riešenie krvácania u pacientov liečených NOAK spočívajú v dôkladnej analýze klinickej situácie, ako je typ krvácania, čas posledného užitia lieku, dávkovanie, funkcia obličiek a ďalšie faktory ovplyvňujúce plazmatickú koncentráciu alebo hemostázu. V závislosti na klinickom scenári možno použiť nasledovné stratégie: 1. vyčkať na odznenie antikoagulačnej aktivity NOAK, 2. špecifické reverzné stratégie a 3. nešpecifická hemostatická podpora s použitím koncentrátov koagulačných faktorov. Dabigatran má k dispozícii špecifický reverzný prostriedok idarucizumab. Apixaban a rivaroxaban majú od apríla 2019 zaregistrované špecifické antidotum andexanet alfa. U pacientov s krvácaním pri liečbe NOAK pribúdajú informácie o účinkoch koncentrátov protrombínového komplexu. Vo väčšine prípadov menšieho krvácania možno antikoaguláciu reštartovať, niekedy jednoducho posunutím alebo vynechaním jednej dávky. Pri všetkých ostatných krvácaniach, zvlášť pri život ohrozujúcom krvácaní sa vyžaduje dôkladné prehodnotenie rizika a prínosu obnovenia antikoagulácie.

Kľúčové slová

non-vitamín K dependentné perorálne antikoagulanciá – závažné krvácanie – život ohrozujúce krvácanie – špecifické reverzné prostriedky – idarucizumab – andexanet alfa

Summary

Management of bleeding under non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are used increasingly often to prevent stroke in atrial fibrillation and to treat and/or prevent venous thromboembolism. However, it is not quite clear what to do in specific clinical situations under NOAC therapy, such as overdose, complications from bleeding or risk of bleeding, and planned or emergency surgical/invasive interventions. The strategies to manage bleeding in patients treated with NOACs rely on a precise analysis of the clinical situation, such as the type of bleeding, the time of the last drug intake, the dosing regimen, renal function and other factors influencing plasma concentrations or haemostasis. Depending on the clinical scenario, the following strategies can be used: 1. waiting until the anticoagulant activity of the NOAC effect wanes, 2. specific reversal strategies, and 3. non-specific haemostasis support using coagulation factor concentrates. The specific reversal agent idarucizumab is available for dabigatran. A specific antidote for apixaban and rivaroxaban has been registered since April 2019. There is an increasing amount of information about the effects of prothrombin complex concentrates in NOAC-treated patients with bleeding. In most cases of minor bleeding anticoagulation can be restarted, sometimes simply by delaying or skipping a single dose. All other bleeding episodes, particularly life-threatening episodes, require a careful reassessment of the risks and benefits of reinitiating anticoagulation.

Key words

non-vitamin K antagonist oral anticoagulants – major bleeding – life-threatening bleeding – specific reversal agents – idarucizumab – andexanet alpha

ÚVOD

Non-vitamin K dependentné priame perorálne antikoagulanciá (NOAK) sú alternatívou antagonistov vitamínu K (VKA) v prevencii cievnej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení a v liečbe a/alebo prevencii venózneho trombembolizmu [1]. Tieto lieky sa čoraz viac využívajú v klinickej praxi. Nie je však celkom jasné, ako pri nich postupovať v špecifických klinických

situáciách. Môže ísť o predávkovanie lieku bez krvácania, koagulačné testy ukazujúce na možné riziko krvácania, krvácanie pri liečbe NOAK, ako aj plánované alebo naliehavé operačné/invazívne výkony. Európska arytmiologická asociácia (European Heart Rhythm Association – EHRA) poskytla postupne viaceré aktualizované dokumenty s návodom na vhodný postup v týchto situáciách v každodennej praxi [2–4].

PREDÁVKOVANIE BEZ KRVÁCANIA ALEBO KOAGULAČNÉ TESTY UKAZUJÚCE NA MOŽNÉ RIZIKO KRVÁCANIA

Nadmerné koncentrácie NOAK v plazme vystavujú pacienta zvýšenému riziku krvácania. Môže sa tak stať po užití nadmernej dávky lieku. K zvýšeniu koncentrácie NOAK v plazme na supratherapeutickú

Tab. 1. Plazmatické hladiny a koagulačné testy u pacientov liečených NOAK [4].

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Očakávané hladiny NOAK v plazme u pacientov liečených pre fibriláciu predsiení (na základe dTT pre dabigatran a anti-Xa aktivity pre inhibitory faktora Xa)				
očakávané rozpätie hladín v plazme v čase vrcholnej koncentrácie pri štandardnej dávke (ng/ml)	64 – 443	69 – 321	91 – 321	184 – 343
očakávané rozpätie hladín v plazme v čase minimálnej účinnej koncentrácie pri štandardnej dávke (ng/ml)	31 – 225	34 – 230	31 – 230	12 – 137
Očakávané dôsledky liečby NOAK na rutinné koagulačné testy				
PT	↑	(↑)	↑ (↑)	↑↑ (↑)
aPTT	↑↑ (↑)	(↑)	↑	↑
TT	↑↑↑↑	–	–	–

Normálny aPTT vylučuje vyššiu ako terapeutickú hladinu pri liečbe dabigatranom a normálny PT vylučuje vyššiu ako terapeutickú hladinu pri liečbe rivaroxabanom a edoxabanom, ale nie pri liečbe apixabanom.

NOAK – non-vitamín K dependentné perorálne antikoagulantia; aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas; dTT – dilučný trombínový čas; PT – protrombínový čas

hladinu môže dôjsť aj pri priebežných udalostiach, ako je akútne renálne zlyhávanie alebo pri interakcii liekov. V manažmente je dôležité rozlíšiť medzi predávkovaním s krvácanými komplikáciami a bez nich.

V prípade podozrenia na predávkovanie alebo pri predávkovaní NOAK môžu koagulačné testy pomôcť určiť jeho závažnosť a možné riziko krvácania [2–4]. Normálna hodnota aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) vylučuje vysokú hladinu dabigatranu a normálny protrombínový čas (PT) vylučuje veľmi vysoké hladiny rivaroxabanu a edoxabanu. Tieto rutinné koagulačné testy sa však nehodia na kvantitatívne posúdenie hladiny liekov. Vzhľadom na relatívne krátky plazmatický polčas NOAK sa vo väčšine prípadov bez aktívneho krvácania dá uplatniť vyčkávacia stratégia „wait and see“. Eliminácia polčas sa dá odhadnúť na základe veku a renálnej funkcie. Pri supratherapeutickej dávke rivaroxabanu nad 50 mg je známy stropný efekt (takmer bez ďalšieho zvýšenia plazmatickej expozície) ako výsledok obmedzenej absorpcie. V prípade nedávneho požitia nadmernej dávky (najmä do 2 hod) možno zvážiť na redukcii absorpcie ktoréhokoľvek NOAK použitie aktívneho

uhlíka (u dospelých 30–50 g). V závažnejších prípadoch možno použiť špecifický reverzný prostriedok.

MANAŽMENT KRVÁCANIA PRI LIEČBE NOAK

Klinické štúdie s NOAK aj bez reverzných stratégií konzistentne poukázali na menej intrakraniálnych a život ohrozujúcich krvácaní než pri warfaríne [4]. Nielenže pri NOAK bol podobný alebo dokonca nižší výskyt krvácaní, ale pacienti so závažným (najmä intrakraniálnym krvácaním) mali priaznivejšie výsledky než pri krvácaní v súvislosti s liečbou VKA [4]. Pri akomkoľvek krvácaní je potrebné preskúmať správny výber a dávku NOAK, zhodnotiť modifikovateľné rizikové faktory krvácania vrátane suboptimálne liečenej hypertenzie, labilný pomer INR (v prípade VKA) alebo chybné dávkovanie, nadmerný príjem alkoholu a súčasnú protidoštičkovú liečbu, nesteroidové antireumatiká, glukokortikoidy a iné lieky. V manažmente krvácania pri NOAK je dôležitá interdisciplinárna spolupráca [5–7].

Stratégie manažmentu krvácaných komplikácií u pacientov liečených NOAK sa spoliehajú na dôkladnú analýzu klinickej situácie, ako sú typ krvácania (malé, závažné, ohrozujúce život), presný čas posledného užitia NOAK,

predpísaný dávkovací režim, renálne funkcie, iné faktory ovplyvňujúce koncentráciu lieku v plazme alebo hemostázu, napr. súčasné užívanie protidoštičkových a iných liekov [4,6].

Dôležitými piliermi pri posudzovaní krvácania u pacientov liečených NOAK sú rutinné koagulačné testy a aj testy na špecifické stanovenie hladiny NOAK v plazme. Normálny výsledok dilučného trombínového času (dTT, pre dabigatran) a anti-Xa aktivity (u pacientov liečených inhibítormi faktora Xa) vylučujú významnú hladinu NOAK v plazme. Špecifické testy umožňujú túto plazmatickú hladinu kvantifikovať. Konvenčné koagulačné testy však môžu byť abnormálne nielen v dôsledku účinku NOAK samotného, ale aj v dôsledku mnohých iných príčin, zvlášť v situácii závažného krvácania. Koagulačné testy pri liečbe NOAK a ich očakávaných hladinách v plazme sú uvedené v tab. 1 [4].

V závislosti na klinickej situácii, antikoagulačný účinok u pacientov liečených NOAK s krvácaním možno riešiť podľa stratégií uvedených v tab. 2 a obr. 1:

1. vyčkať na odznenie antikoagulačného účinku NOAK v dôsledku spontánneho klírensenu lieku potencovaného udržiavaním (a prípadne stimuláciou) diurézy;

Tab. 2. Možné opatrenia v prípade krvácania [4].

	Priame inhibítory trombínu (dabigatran)	Priame inhibítory faktora Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
krvácanie neohrožujúce život	• zistiť posledný príjem lieku a dávkovací režim • lokálne hemostatické opatrenia • náhrada tekutín • substitúcia erytrocytov, ak treba • substitúcia trombocytov (pri trombocytopénii $\leq 60 \times 10^9/l$ alebo trombocytopatii) • čerstvo zmrazená plazma (nie ako reverzný prostriedok, zvážiť ako plazma-expander) • tranexamová kyselina – zvážiť ako adjuvantnú liečbu (1 g i.v., opakovať á 6 h, ak treba) • dezmodopresín zvážiť v špeciálnych prípadoch ako je koagulopatia alebo trombocytopatia; 0,3 mg/kg i.v. infúzia (max dávka 20 mg)	• normalizácia plazmatických hladín: 12 – 24 hod
krvácanie ohrožujúce život	• odhad normalizácie plazmatických hladín: • normálna renálna funkcia: 12 – 24 hod • CrCl 50 – 80 ml/min: 24 – 36 hod • CrCl 30 – 50 ml/min: 36 – 48 hod • CrCl <30 ml/min: ≥ 48 hod • udržiavať diurézu • zvážiť idarucizumab	• všetko predchádzajúce • priama reverzia: andexanet alfa (ak je dostupný, po schválení pre jednotlivé inhibítory faktora Xa)* • bolus počas 15 – 30 min, s následnou 2-h infúziou • rivaroxaban (posledný príjem pred >7 hod) alebo apixaban: • 400 mg bolus, 480 mg infúzia (rýchlosť 4 mg/min) • rivaroxaban (posledný príjem pred <7 hod alebo ak nie je známe) • alebo enoxaparín alebo edoxaban: 800 mg bolus, 960 mg infúzia (rýchlosť 8 mg/min)
	PCC 50 U/kg (s ďalšími 25 U/kg ak to klinický stav vyžaduje) aktivovaný PCC 50 U/kg (max 200 U/kg/deň): nie sú relevantné údaje o ďalšom prínose oproti PCC. Možno zvážiť pred PCC, ak je dostupný	

CrCl – klírens kreatinínu; PCC – koncentrát protrombínového komplexu

* andexanet alfa v súčasnosti je schválený pre apixaban a rivaroxaban, prebieha jeho klinické skúšanie pre edoxaban a enoxaparín

2. špecifická reverzia;
3. nešpecifická podpora hemostázy s použitím koncentrátov koagulačných faktorov.

Špecifický reverzný prostriedok je v súčasnosti dostupný pre dabigatran (idarucizumab, humanizovaný fragment protilátky, špecificky viažuci dabigatran) [4,7–11]. V apríli 2019 bolo zaregistrované špecifické antidotum pre apixaban a rivaroxaban andexanet alfa. Špecifické prostriedky pre ostatné inhibítory faktora Xa sú v procese klinického skúšania, vrátane andexanetu alfa pre edoxaban a enoxaparín (rekombinovaný

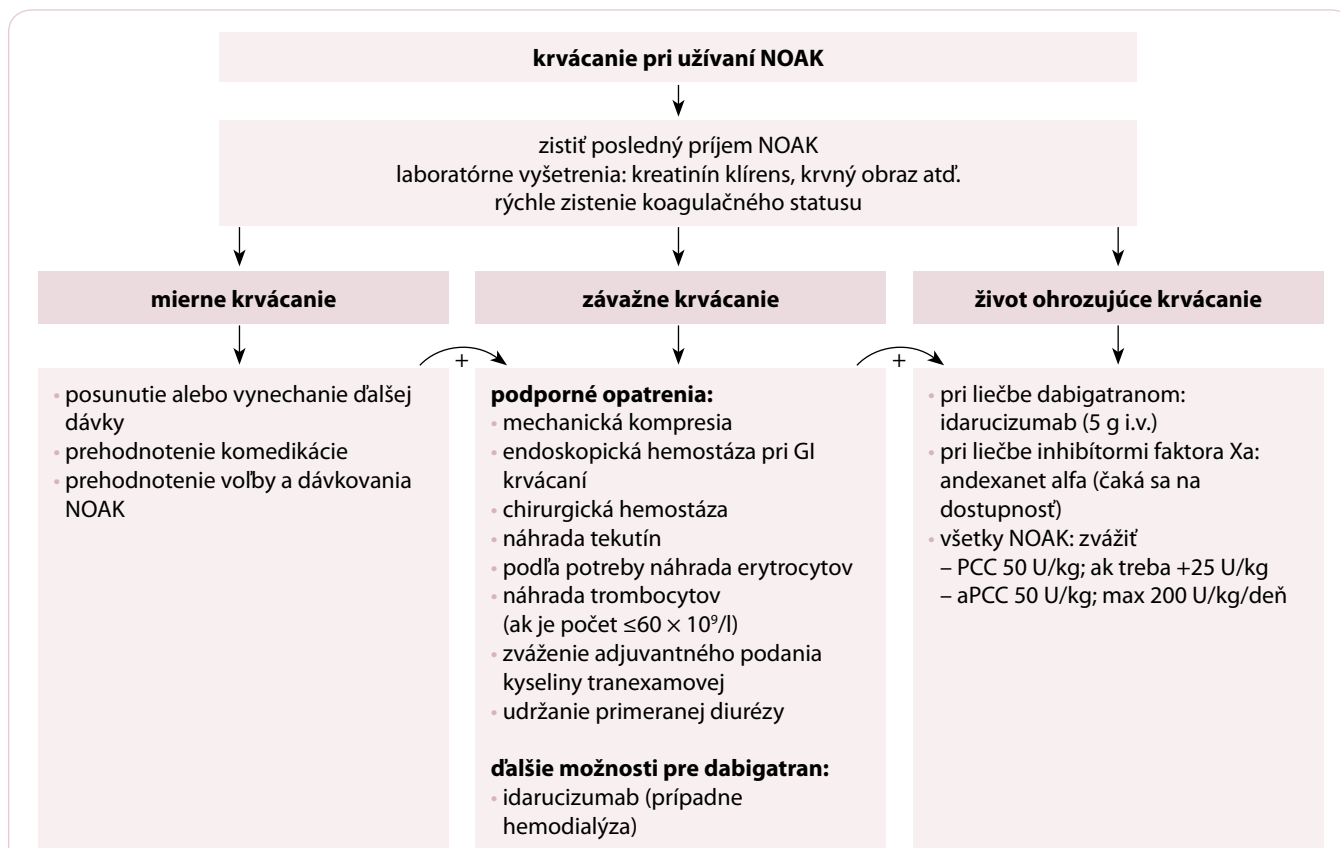
analog humánneho faktora Xa, ktorý kompetitívne inhibuje väzbu inhibítorov faktora Xa na faktor Xa). Z ďalších špecifických reverzných prostriedkov prebieha klinické skúšanie ciraparantagu (PER 977), malej syntetickej molekuly, ktorá má pravdepodobne všeobecnejší antagonistický účinok [4,8,10].

Pribúdajú informácie o účinku koncentrátov (aktivovaného) protrombínového komplexu pri krvácaní u pacientov liečených NOAK [4]. Naproti tomu sa použitie čerstvo zmrazenej plazmy nepovažuje za vhodnú reverznú stratégiu, pretože pre nadbytok NOAK v plazme inhibujúcich novo podané koagulačné

faktory by sa musel podať jej veľký objem. Podanie vitamínu K a protamínu nemá opodstatnenie v manažmente krvácania pri NOAK. V manažmente krvácania pri NOAK však vitamín K môže byť užitočný pri jeho predpokladanom nedostatku a protamín v prípade súčasnej liečby heparínom [4].

MENŠIE KRVÁCANIE

Klinický význam menšieho krvácania pri liečbe NOAK by sa nemal podceňovať, keďže je častou príčinou prerušenia liečby. Od neodôvodneného ukončenia alebo dočasného prerušenia liečby treba odradiť pre následné zvýšenie trombem-



Obr. 1. Manažment krvácania u pacientov užívajúcich non-vitamín K dependentné perorálne antikoagulanty.

NOAK – non-vitamín K-dependentné perorálne antikoagulanty; GI – gastrointestinálny; PCC – koncentrát faktorov protrombínového komplexu; aPCC – aktivovaný PCC; i.v. – intravenózne

bolického rizika. Možno ho obvyčajne riešiť posunutím alebo vynechaním najviac jednej dávky [4].

Pri menšom krvácaní sa treba zamerať na ovplyvnenie príčiny krvácania (napr. inhibítory protónovej pumpy pri vredoch gastroduodena, antibiotiká pri infekcii močových ciest atď.). Epistaxa a krvácanie z ďasien sa dá liečiť lokálnym podaním antifibrinolytík. V prípade recidivujúceho menšieho krvácania bez kauzálnych terapeutických možností možno zvážiť alternatívny NOAK s potenciálne odlišným profilom krvácania. Okultné krvácanie by malo viesť k postupom na odhalenie základnej príčiny a ak sa dá k jej riešeniu [4].

ZÁVAŽNÉ KRVÁCANIE NEOHROZUJÚCE ŽIVOT

Kauzálna liečba na zastavenie krvácania a štandardná podporná liečba (ako je mechanická kompresia, endoskopická

alebo chirurgická hemostáza, náhrada tekutín, transfúzie a iná hemodynamická podpora) sú hlavnými piliermi v manažmente závažného krvácania neohrozujúceho život (tab. 2, obr. 1) [4,6]. V priebehu času možno vzhľadom na krátky eliminačný polčas všetkých NOAK očakávať zníženie antikoagulačnej aktivity. Pri všetkých NOAK sa odporúča udržiavať adekvátnu diurézu, ale zvlášť pri dabigatrane (pre jeho vysoký stupeň renálneho vylučovania). Popri tom je dialýza možnosťou pri závažnom krvácaní so závažným renálnym zlyhávaním pri dabigatrane, ak nie je dostupný idarucizumab [4,7,12]. Naopak, dialýza nemá význam u pacientov liečených ktorýmkoľvek z inhibítorov faktora Xa pre ich vysoký stupeň väzby na bielkoviny plazmy. Možno zvážiť použitie antifibrinolytík (napr. kyselina tranexamová, 1 g intravenózne, opakovane každých 6 hod, ak treba) alebo dezmpresín (0,3 mg/kg

v intravenózne infúzii, maximálna dávka 20 mg) – hlavne v špeciálnych situáciách spojených s koagulopatiou alebo poruchou trombocytov. Kyselina tranexamová má dokázanú podpornú hemostatickú účinnosť, najmä pri traumou indukovanom krvácaní, s priaznivým bezpečnostným profilom. Hoci zatiaľ nie sú k dispozícii klinické údaje, jej použitie možno zvážiť pri krvácaní u pacientov užívajúcich NOAK, zvlášť v situáciách závažného krvácania, pri ktorom často dochádza k poklesu mnohých koagulačných faktorov [4].

ŽIVOT OHROZUJÚCE KRVÁCANIE

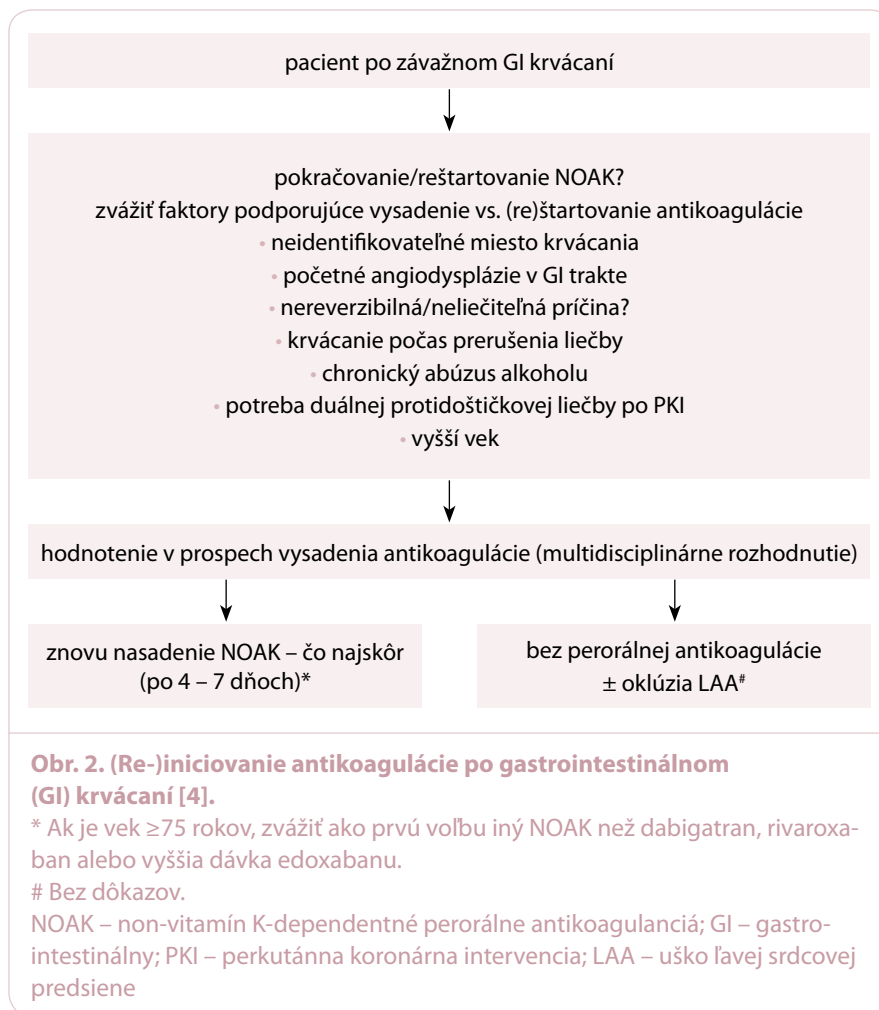
Pacienti so život ohrozujúcim krvácaním pri liečbe NOAK môžu popri štandardných opatreniach profitovať z reverzie antikoagulačného účinku [4].

Idarucizumab sa v štúdiu REVERSE-AD použil úspešne u pacientov na da-

bigatranu so závažným alebo život ohrozujúcim krvácaním alebo pri nevyhnutnom naliehavom chirurgickom výkone [11]. V priebehu niekoľkých minút viedol u väčšiny pacientov k úplnej reverzii antikoagulačného účinku dabigatranu. Preto sa v týchto situáciách odporúča ako liečba prvej línie. Idarucizumab sa podáva v celkovej dávke 5 g intravenózne (v dvoch bolusoch po 2,5 g) počas 15 min [4,6,7,11]. Odporúča sa pokračovať v klinickom a laboratórnom monitorovaní, keďže 5 g dávka nemusí úplne zneutráliť výnimočne vysokú hladinu dabigatranu (pri predávkovaní alebo renálnej insuficiencii). Po 12–24 hod sa môže znovu objaviť nízka hladina dabigatranu. Dabigatran možno reštartovať po 24 hod, ak je to klinicky indikované a prijateľné.

Priamou reverziou inhibítorov faktora Xa – apixabanu, edoxabanu, rivaroxabanu alebo enoxaparínu – sa zaoberá štúdia ANNEXA-4 zahŕňajúca iba pacientov so závažným alebo život ohrozujúcim krvácaním [13]. Podľa jej výsledkov sa môže andexanet alfa stať liečbou prvej voľby pri život ohrozujúcom krvácaní u pacientov liečených inhibítormi faktora Xa (pri jeho dostupnosti a schválení pre jednotlivé inhibítory faktora Xa). Vychádzajúc zo štúdie ANNEXA-4 sa liek podáva ako bolus v priebehu 15–30 min s následnou 2-hodinovou infúziou. Dávkovanie závisí na NOAK a na časovom odstupe od poslednej dávky [4]. Pri rivaroxabane (naposledy užitom >7 hod pred reverziou) alebo apixabane sa podáva bolus s následnou 480 mg infúziou (4 mg/min). Pri rivaroxabane (naposledy užitom <7 hod pred reverziou alebo ak nie je známy čas posledného užitia), edoxabane alebo enoxaparínu sa podáva 800 mg bolus s následnou 960 mg infúziou (8 mg/min).

Klinické štúdie a údaje z registrov s NOAK ukázali, že len zriedkavo je potrebné podanie koagulačných faktorov [4]. Vždy je pritom dôležité mať na pamäti, že akýkoľvek účinok antagonistujúci NOAK môže viesť k potenciálnemu protrombotickému účinku. Z hľadiska normalizácie koagulačných parametrov



pri liečbe NOAK experimenty u zvierat ako aj štúdie u zdravých jedincov poukázali na užitočnosť koncentráty protrombínového komplexu (PCC) a aktivovaného PCC (aPCC) ako náhradnej hemostatickej podpory [4]. Údaje z klinických štúdií preukázali, že výsledky pri krvácaní u pacientov liečených NOAK boli podobné (ak nie lepšie) než v ramede s VKA s použitím podobnej liečby (vrátane PCC/aPCC). Účinnosť PCC alebo aPCC odrážajúca sa v klinických výsledkoch u pacientov užívajúcich NOAK s aktívnym krvácaním sa v randomizovaných klinických štúdiách presne nevyhodnocovala. U pacientov so závažným krvácaním sa však publikovalo niekoľko observačných štúdií, ktoré poukázali na to, že PCC účinne podporujú hemostázu. Podanie PCC alebo aPCC možno zvážiť u pacientov so život ohrozujúcim krvácaním, ak je nevyhnutná okamžitá hemostatická podpora, zvlášť ak nie je

dostupné špecifické antidotum (tab. 2, obr. 1). Voľba medzi PCC a aPCC závisí na ich dostupnosti a skúsenostiach s ich použitím. Hlavné aPCC indukuje silnú prokoagulačnú odpoveď a mal by sa používať len pri skúsenostiach s jeho použitím. PCC a aPCC sa preferujú pred rekombinovaným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa, NovoSeven, 90 mg/kg) vzhľadom na nedostatok údajov o výsledkoch liečby a na jeho následný prokoagulačný účinok [4].

ANTIKOAGULÁCIA PO KRVÁCANÍ

Po menšom krvácaní možno vo väčšine prípadov antikoaguláciu reštartovať, niekedy jednoducho len posunutím alebo vynechaním jednotlivej dávky. Pri všetkých ostatných krvácaniach, hlavne pri život ohrozujúcom krvácaní, treba pozorne prehodnotiť riziko a prínos re-iniciovania antikoagulácie. Vo väčšine

Tab. 3. Klasifikácia elektívnych chirurgických výkonov podľa rizika krvácania [4].

Výkony s minimálnym rizikom krvácania	Výkony s nízkym rizikom krvácania (nie časté krvácanie alebo s malým klinickým dôsledkom)	Výkony s vysokým rizikom krvácania (časté krvácanie a/alebo so závažnými dôsledkami)	Výkony s vysokým rizikom krvácania a zvýšeným tromboembolickým rizikom
• dentálne výkony • extrakcia 1–3 zubov • paradontálne výkony • incízia abscesu • vsadenie implantátu • výkony pre kataraktu alebo glaukóm • endoskopia bez biopsie alebo resekcie • povrchové operácie (napr. incízia abscesu; malé kožné excízie a pod.)	• endoskopia s biopsiou • biopsia prostaty alebo močového mechúra • elektrofyziologické vyšetrenia alebo katéetrová ablácia (okrem komplexných výkonov, viď ďalej) • nekoronárna angiografia • implantácia pacemakera alebo ICD v bežných podmienkach	• komplexná endoskopia (napr. polypektómia, ERCP so sfinkterotomiou atď.) • spinálna alebo epidurálna anestézia; lumbálna diagnostická punkcia • hrudná chirurgia • brušná chirurgia • veľké ortopedické operácie • biopsia pečene • transuretrálna resekcia prostaty • biopsia obličky • extrakorporálna litotripsia šokovou vlnou	• komplexná ľavostranná ablácia (izolácia pľúcnych vén; niektoré ablácie pre komorovú tachykardiu)

U každého pacienta treba brať do úvahy individuálne rizikové faktory krvácania a trombembolizmu.

ICD – implantovateľný kardioverter defibrilátor; ERCP – endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia

prípadoch krvácania v dôsledku traumy alebo inej reverzibilnej (liečiteľnej) príčiny možno antikoaguláciu obnoviť po odstránení príčiny krvácania. Ako je to v prípade gastrointestinálneho krvácania, t. j. jedného z najčastejších, treba vziať do úvahy mnohé prídavné faktory (obr. 2). Zvlášť v prípade závažného a život ohrozujúceho krvácania bez jasnej inej príčiny, ale aj po intrakraniálnom krvácaní riziko re-iniciovania antikoagulácie môže prevážiť nad jej prínosom. V týchto prípadoch sa môže zväziť implantácia oklúzora do uška ľavej predsiene alebo jeho chirurgická oklúzia ako možný náhradný postup dlhodobej antikoagulácie [4]. Dôkazy z randomizovaných klinických štúdií však v tomto prípade chýbajú.

PLÁNOVANÉ INVAZÍVNE A CHIRURGICKÉ VÝKONY

Asi jedna štvrtina antikoagulovaných pacientov vyžaduje počas dvoch rokov dočasné prerušenie liečby pre plánovanú intervenciu. Ako v týchto prípadoch postupovať a kedy prerušiť liečbu NOAK je cieľom dokumentu EHRA (2018). Poskytuje návod na jednotný

čo najjednoduchší postup umožňujúci jeho široké uplatnenie v praxi [4]. Na posúdenie, kedy prerušiť a reštartovať NOAK, treba brať do úvahy charakteristiku pacienta (vrátane veku, krvácania v minulosti, súčasnej liečby, funkcie obličiek) aj chirurgické faktory [4]. Klasifikácia elektívnych chirurgických výkonov podľa rizika krvácania je v tab. 3 [4]. Pokým invazívne chirurgické výkony vyžadujú dočasné prerušenie NOAK, mnohé menej invazívne procedúry nesú so sebou relatívne nízke riziko krvácania a nevyžadujú nevyhnutne prerušenie liečby. V tab. 4 je zhrnutý postup načasovania posledného užitia NOAK pred začiatkom elektívnej operácie [4].

Minimálne riziko krvácania

Pri väčšine menších chirurgických výkonov a pri výkonoch, kde sa dá krvácanie ľahko ovládať, sa neodporúča prerušovať perorálnu antikoaguláciu [4]. Vo všeobecnosti tieto výkony možno uskutočniť za 12–24 hod po poslednom užití NOAK. Z praktického hľadiska možno intervenciu naplánovať za 18–24 hod po poslednej dávke NOAK a potom o 6 hod neskôr reštartovať liečbu (s vynechaním

jednej dávky dabigatranu alebo apixabanu alebo bez vynechania dávky edoxabanu alebo rivaroxabanu). Pacient môže opustiť ambulanciu alebo nemocnicu až vtedy, keď došlo k úplnému zastaveniu periintervenčného krvácania. Pacienta treba predtým poučiť o opatreniach a postupe v prípade krvácania.

Nízke riziko krvácania

Pri invazívnych výkonoch s nízkym rizikom krvácania (t. j. nízky výskyt krvácania alebo malé dôsledky krvácania) sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek odporúča užiť poslednú dávku NOAK 24 hod pred elektívnym výkonom. U pacientov liečených dabigatranom treba zväziť odstupňované prerušenie liečby. U pacientov liečených inhibítorom faktora Xa a s klírensom kreatinínu 15–29 ml/min by sa mala posledná dávka NOAK podať minimálne 36 hod pred chirurgickým výkonom (tab. 4). Ak pacienti užívajú súčasne dronedaron, amiodaron alebo verapamil, je vhodné prerušenie liečby predĺžiť o ďalších 24 hod, najmä ak tromboembolické riziko nie je veľmi vysoké (napr. pri fibrilácii predsiení s CHA2DS2-VASc skóre ≤3). Naopak, pri

Tab. 4. Načasovanie poslednej dávky NOAK pred začiatkom elektívnej operácie [4].

CrCl (ml/min)	Dabigatran		Apixaban – edoxaban – rivaroxaban	
	nízke riziko	vysoké riziko	nízke riziko	vysoké riziko
CrCl ≥80 ml/	≥24 hod	≥48 hod	≥24 hod	≥48 hod
CrCl 50 – 79	≥36 hod	≥72 hod	≥24 hod	≥48 hod
CrCl 30 – 49	≥48 hod	≥96 hod	≥24 hod	≥48 hod
CrCl 15 – 29	neindikovaný	neindikovaný	≥36 hod	≥48 hod
CrCl <15	bez oficiálnej indikácie na použitie bez premostenia pomocou LMWH/U FH pokračovať v plnej dávke NOAK ≥24 hod po výkone s nízkym rizikom krvácania a 48 (– 72) hod po výkone s vysokým rizikom krvácania pacienti s plánovanými operáciami by mali dostať písomnú informáciu s predpokladaným dátumom a čase ich operácie, a dátum a čas posledného užitia ich NOAK (a ostatných liekov)			

Nízke riziko – krvácanie sa nevyskytuje často a má len minimálne dôsledky; vysoké riziko – častý výskyt krvácania s významnými klinickými dôsledkami. Viď tab. 3.

NOAK – non-vitamín K dependentné perorálne antikoagulanciá; CrCl – klírens kreatinínu; LMWH – heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou; UFH – nefrakcionovaný heparín.

niektorých výkonoch (napr. implantácia kardiostimulátora) stačí kratšie prerušenie liečby s užitím poslednej dávky ráno v deň pred výkonom [4].

Vysoké riziko krvácania

V prípade invazívnych výkonov s vysokým rizikom závažného krvácania (t. j. s častým výskytom krvácania a s významným klinickým dôsledkom) sa odporúča užiť poslednú dávku NOAK ≥48 hod pred chirurgickým výkonom. Pri rozhodovaní, či prerušiť liečbu na dlhšie obdobie, by sa malo brať do úvahy trombolitické riziko pacienta oproti riziku krvácania ako aj súbežná liečba antiarytmikami uvedenými vyššie. Navyše u pacientov s porušenou renálnou funkciou je potrebné dlhšie prerušenie užívania NOAK, najmä pri dabigatrane (tab. 4) [4]. V prípadoch, kde sa kombinujú faktory, pri ktorých sa nedá predpovedať klírens NOAK, možno zvážiť stanovenie hladiny NOAK v plazme a len vtedy pristúpiť k plánovanému chirurgickému výkonu, keď sa hladina považuje za dostatočne nízku. Tento postup však nie je založený na dôkazoch vrátane určenia „bezpečnej“ hladiny NOAK v uvedenej situácii.

Premostenie (bridging)

Predoperačné premostenie pomocou heparínu s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH) alebo nefrakcionovaného heparínu sa u pacientov liečených NOAK neodporúča, keďže predvídateľné ubúdanie antikoagulačného účinku dovoľuje pred chirurgickým výkonom správne načasovať krátkodobé prerušenie liečby NOAK [4]. Na druhej strane, kombinovanie dvoch antikoagulancií je spojené so zvýšeným rizikom krvácania. Ako ukázala štúdia BRIDGE pri VKA, premostenie heparínom alebo LMWH bolo spojené s významne vyšším rizikom závažného krvácania počas prerušenia perorálnej antikoagulácie, ale neredukovalo kardiovaskulárne príhody [14].

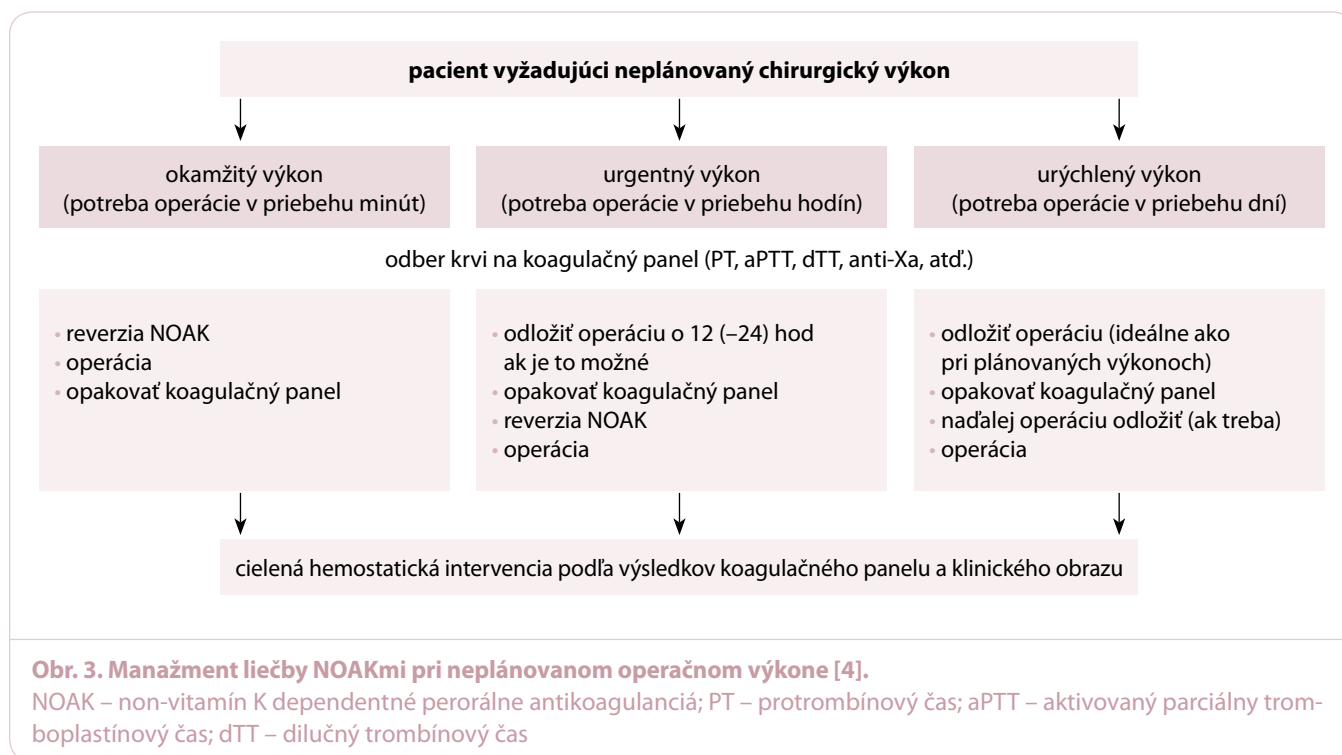
Dentálna chirurgia

Dentálna chirurgia sa vo všeobecnosti považuje za procedúru s minimálnym rizikom krvácania a s možnosťou adekvátnej hemostázy. Väčšina profesionálnych vyjadrení z oblasti dentálnej chirurgie radí neprerušovať liečbu NOAK a vyhnúť sa užívaniu nesteroidných antireumatík. Tieto odporúčania sú však založené na nízkej kvalite dôkazov a väčšinou sa zkladajú len na dostupných farmakologic-

kých informáciách [4]. Extrakcie zubov možno vo všeobecnosti bezpečne uskutočniť v ambulantnom zariadení za pomoci aplikácie lokálnych hemostatických prostriedkov bez prerušenia antikoagulácie alebo jednoducho len vynechaním rannej dávky NOAK [4]. Periprocedurálny manažment zahŕňa špecifické hemostatické techniky vrátane použitia oxidovanej celulózy alebo absorbovateľnej želatínovej špongie, stehov, výplachov ústnej dutiny tranexamovou kyselinou alebo kompresívnej gázy namočenej v tranexamovej kyseline.

Implantácia kardiostimulátora a iných srdcových zariadení

Implantácia srdcových zariadení sa vo všeobecnosti považuje za výkon s nízkym rizikom krvácania. Údaje z prospektívnych randomizovaných klinických štúdií u pacientov liečených VKA, ktorí podstupujú implantáciu zariadenia, poukázali na nižší výskyt trombolitických a krvávacích príhod, ak sa pokračuje v liečbe VKA bez prerušenia [15]. V prípade NOAK sa u pacientov pri výkonoch s nízkym rizikom krvácania ako štandardná stratégia väčšinou odporúča



užitie poslednej dávky lieku ráno v deň pred výkonom s reštartovaním liečby v deň po výkone (tab. 4) [4].

Regionálna anestézia a algeziológia

Invazívne výkony, ako je spinálna anestézia, epidurálna anestézia a lumbálna punkcia, vyžadujú úplné obnovenie hemostatickej funkcie a spadajú do kategórie s vysokým rizikom krvácania. Európske ako aj severoamerické usmernenia neodporúčajú neuraxiálnu anestéziu počas neprerušeneho užívania NOAK a odporúčajú ich prerušenie až do piatich polčasov, čo zodpovedá prerušeniu 3 dní pri inhibítoroch faktora Xa a 4–5 dní pri dabigatrane [4]. Liečbu NOAK možno obvyčajne obnoviť za 24 hod po výkone. Naproti tomu výkony „s nízkym rizikom“ (ako sú blokády periférnych nervov, periférne intraartikulárne a muskuloskeletálne injekcie) nevyhnutne nevyžadujú prerušenie NOAK a ak je treba, tak len krátkodobo (napr. na dva polčasy).

NALIEHAVÉ CHIRURGICKÉ VÝKONY

V prípade naliehavého chirurgického výkonu by sa mal NOAK okamžite vysa-

diť. Špecifický manažment bude závisieť od stupňa naliehavosti – okamžitý, urgentný alebo rýchly (obr. 3) [4].

Okamžité výkony (život, končatinu alebo orgán zachraňujúce, typicky kardiovaskulárne a neurochirurgické naliehavé výkony) sa musia uskutočniť do niekoľkých minút po rozhodnutí o operácii a nemožno ich odložiť. V týchto prípadoch možno zvážiť reverziu idarucizumabom (pri dabigatrane), najmä pri výkonoch so stredným až vysokým rizikom krvácania. Kým štúdia REVERSE-AD s idarucizumabom zahŕňala pacientov s krvácaním aj s nutnosťou urgentnej operácie, v štúdii ANNEXA s andexanetom alfa, reverzným prostriedkom pre inhibítory faktora Xa, sa nábor určil len z pacientov s akútnym závažným krvácaním pri liečbe, bez potreby urgentného chirurgického výkonu [11,13]. Andexanet alfa bol schválený v apríli 2019 pre dospelých pacientov liečených priamym inhibítorom faktora Xa (apixaban alebo rivaroxaban), keď je potrebné zvrátenie antikoagulačného účinku z dôvodu život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania. Ak špecifické reverzné prostriedky nie sú k dispozícii, možno zvážiť PCC alebo aPCC – napriek chýbaniu jasných dôka-

zov o ich účinnosti a bezpečnosti. Ak nie je k dispozícii špecifický reverzný prostriedok, je vhodné vykonať okamžitý (alebo urgentný) výkon radšej v celkovej než spinálnej anestézii, aby sa redukovalo riziko epidurálneho hematómu [4].

Urgentné výkony (napr. intervencia pre akútny vznik alebo klinické zhoršenie potenciálne život ohrozujúceho stavu, stavov ohrozujúcich zachovanie končatiny alebo orgánu, fixácia fraktúr, úľava od bolesti a iných nepríjemných symptómov) vyžadujú uskutočnenie operácie do niekoľkých hodín. Za týchto okolností operáciu alebo invazívny výkon možno odložiť, ak sa dá, najmenej o 12 hod a ideálne o 24 hod po poslednej dávke NOAK. V tejto situácii možno očakávať aj výsledky koagulačných testov, aby sa mohla stanoviť potreba reverzie alebo podania (a)PCC [4].

Urýchlené výkony (napr. pri potrebe včasnej liečby, keď stav nie je bezprostredným ohrozením života, zachovania končatiny alebo orgánu) by sa mali uskutočniť v priebehu niekoľkých dní od rozhodnutia o operácii. V týchto situáciách by sa prerušenie liečby NOAK malo riadiť navrhnutými pravidlami pre elektívny chirurgický výkon [4].

Vo všetkých takýchto situáciách, zvlášť pred podaním akéhokoľvek hemostatického prostriedku, by sa mal získať výsledok panelu koagulačných testov (vrátane PT, aPTT, anti-Xa alebo dTT atď.), aby sa mohol posúdiť koagulačný status pacienta. Dokonca aj keď sa v naliehavej situácii aplikácia prohemostatických prostriedkov neodsunie, výsledky týchto počiatočných testov môžu mať počas nasledujúcich hodín dôsledky pre ďalšiu liečbu. Je dôležité, že normálny aPTT v prípade užívania dabigatranu a normálny PT v prípade užívania rivaroxabanu (a v menšej miere edoxabanu) môžu vylúčiť vysokú plazmatickú hladinu príslušného lieku. Naopak, normálne rutinné koagulačné testy však nevylučujú hladiny liekov podľa očakávania počas liečby všetkými NOAK. Špecifické koagulačné testy (dTT pre dabigatran, anti-Xa pre inhibitory faktora Xa) môžu pomôcť v interpretácii aktuálneho antikoagulačného statusu ako aj odznenia antikoagulačného účinku, zvlášť v situácii s potenciálne zvýšenými antikoagulačnými hladinami (t. j. vyšší vek, renálna dysfunkcia, určité komedikácie).

LABORATÓRNE VÝŠETRENIA PRED OPERÁCIOU ALEBO INVAZÍVNYM VÝKONOM

Špecifické koagulačné testy pred operáciou alebo invazívnym výkonom poskytnú priame stanovenie (reziduálnej) koncentrácie lieku a môžu byť užitočné pri výkonoch s vysokým rizikom krvácania alebo u pacientov s rizikom relevantnej reziduálnej koncentrácie lieku, ako je vyšší vek, renálne poškodenie alebo určité komedikácie. Tento postup však nie je založený na dôkazoch, vrátane určenia „bezpečnej“ hladiny NOAK. Pre väčšinu pacientov a výkonov sa zdá byť bezpečné prerušenie liečby podľa časového faktora [4]

KEDY REŠTARTOVAŤ NOAK PO INVAZÍVNOU VÝKONE?

Po výkone s okamžitou a kompletnou hemostázou možno liečbu NOAK vo

všeobecnosti obnoviť za 6–8 hod po výkone. Sú však také chirurgické výkony, pri ktorých obnovenie plnej dávky v priebehu 48–72 hod po výkone nesie riziko krvácania, ktoré môže prevážiť nad rizikom trombembolizácie (napr. pri fibrilácii predsiení s CHA₂DS₂-VASc skóre ≤ 3). V týchto prípadoch možno zvážiť začatie pooperačnej trombopropylaxie 6–8 hod po operácii a reštartovanie NOAK za 48–72 hod pooperačne (ale čo najskôr). Zatiaľ u pacientov s fibriláciou predsiení podstupujúcich chirurgický výkon neexistujú údaje o bezpečnosti a účinnosti pooperačného užívania redukovanej dávky NOAK (tak ako sa používajú v prevencii venózneho trombembolizmu po nahrade kolenného/bedrového kĺbu) [4].

ZÁVER

V manažmente krvácania pri NOAK je v nemocničnej praxi dôležitá široká interdisciplinárna spolupráca medzi internistami, kardiológmi, expertmi na hemostázu, urgentnú medicínu, intenzívnu starostlivosť a pod. [4]. Nemocničný protokol by mal obsahovať dostupnosť a indikácie špecifických koagulačných testov ako aj špecifických a nešpecifických reverzných prostriedkov. Podobne aj pre perioperačný manažment v rôznych chirurgických odboroch by sa mali vypracovať spoločné postupy s ich uvedením do praxe v celej nemocnici alebo inštitúcii. Je potrebné, aby sa s týmito postupmi personál oboznámil a aby boli ľahko dostupné (napr. na intranete alebo na jednotke intenzívnej starostlivosti).

Literatúra

1. Remková A, Remko M. Antitrombotiká v klinickej praxi. Bratislava: Samedi 2014.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15(5): 625–651. doi: 10.1093/europace/eut083.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17(10): 1467–1507. doi: 10.1093/europace/euv309.

4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330–1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
5. Remková A. Pohľad internistu a kardiológa na manažment antikoagulačnej liečby pri fibrilácii predsiení na Slovensku – robíme to správne? *Lek Obzor (Med Horizon)* 2017; 66(9): 284–288.
6. Remková A. Reverzné stratégie pri perorálnej antikoagulačnej liečbe. *Lek Obzor (Med Horizon)* 2017; 66(12): 418–423.
7. Remková A. Prvé skúsenosti s použitím antidota dabigatranu na Slovensku – robíme to správne? *Lek Obzor (Med Horizon)* 2017; 66(7–8): 247–252.
8. 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. doi: 10.2147/VHRM.S89130
9. Syed YY. Idarucizumab: a review as a reversal agent for dabigatran. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(4): 297–304. doi: 10.1007/s40256-016-0181-4.
10. Levy JH, Ageno W, Chan NC et al. The Subcommittee on Control of Anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14(3): 623–627. doi: 10.1111/jth.13227.
11. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 431–441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
12. Remková A. Ako postupovať u hemodialyzovaných pacientov s fibriláciou predsiení vyžadujúcich perorálnu antikoagulačnú liečbu? *Lek Obzor (Med Horizon)* 2018; 67(10–11): 331–336.
13. Connolly SJ, Milling TJ jr, Eikelboom JW et al. ANNEXA-4 Investigators. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375(12): 1131–1141. doi: 10.1056/NEJMoa1607887.
14. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373(9): 823–833. doi: 10.1056/NEJMoa1501035.
15. Birnie DH, Healey JS, Wells GA et al. BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368(22): 2084–2093. doi: 10.1056/NEJMoa1302946.

prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.

I. interná klinika LF SZU
a UN Bratislava
anna.remkova@szu.sk