

Revijalni članak

PREOPERATIVNA PRIPREMA
BOLESNIKA NA ANTIKOAGULANTNOJ
I ANTITROMBOCITNOJ TERAPIJI

Danijela Stojmirović¹, Neda Avramović², Marina Stojanović¹, Dejan Marković^{1,3}, Vesna Antonijević¹, Nada Popović^{1,3}

¹Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

²Ginekološko-akušerska klinika "Narodni Front", Beograd

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Critical Review

PREOPERATIVE PREPARATION
PATIENTS RECEIVING
ANTICOAGULANT AND
ANTIPLATELET THERAPY

Danijela Stojmirović¹, Neda Avramović², Marina Stojanović¹, Dejan Marković^{1,3}, Vesna Antonijević¹, Nada Popović^{1,3}

¹Center for Anaesthesia and resuscitation Clinical Center of Serbia

²Clinic for gynecology and obstetrics "Narodni Front", Belgrade

³School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak. *Primena antikoagulantnih lekova ima za cilj da spreči stvaranje tromba, a ako je tromb već nastao da spreči njegovo širenje i embolizaciju. Od antikoagulantnih lekova se primenjuju antikoagulansi za parenteralnu primenu i oralni antikoagulansi. Antitrombocitni lekovi ireverzibilno inhibiraju funkciju trombocita i njihova upotreba je najčešće vezana za arterijsku trombozu. Prekid antitrombotičke terapije, koja podrazumeva antikoagulantne ili antitrombocitne lekove povećava rizik od tromboembolijskog događaja, a ako se terapija nastavi, povećan je rizik za krvavljenje. Zato je neophodna dobra preoperativna procena i priprema bolesnika. Preoperativne pripreme bolesnika podrazumeva procenu tromboembolijskog rizika posle prekida oralne antikoagulantne terapije (OAT) i antitrombocitne terapije, ali isto tako i procenu rizika za nastanak intraoperativnog i/ili postoperativnog krvavljenja. Bolesnicima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji kod kojih se planira hirurška intervencija ili invazivna terapijska procedura treba isključiti oralne antikoagulanse i uvesti heparin. U kliničkoj praksi najčešće se koriste tri režima premošćavanja: visoko dozni režim (terapijske doze), srednje dozni režim i nisko dozni režim (profilaktičke doze). Kod bolesnika lečenih direktnim oralnim antikoagulantima, zbog njihovog kratkog poluvremena, premošćavanje do operacije kod većine bolesnika nije potrebno. Zbog njihovog brzog početka dejstva nastavak terapije posle intervencije treba odložiti 1-2 dana. Terapiju aspirinom ne treba prekinuti kod bolesnika sa umerenim i visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija u nekardijalnoj hirurgiji,*

Summary. *The use of anticoagulants is intended to prevent the formation of thrombi, and if the thrombus has already formed to prevent its spread and embolisation. Anticoagulants used can be for parenteral and oral administration. Anti-platelet drugs irreversibly inhibit platelet function and its use is often related to arterial thrombosis. Interruption of antithrombotic therapy, which involves anticoagulant or anti-platelet drugs increases the risk of thromboembolic events, and if the treatment is continued, an increased risk of bleeding. Therefore, we need a good preoperative evaluation and preparation of the patient. Preoperative patient preparation means assessing thromboembolic risk after the interruption of oral anticoagulant therapy (OAT) and anti-platelet therapy, but also the assessment of the risk of intraoperative and / or postoperative bleeding. Patients on oral anticoagulant therapy when the planned surgical intervention or invasive therapeutic procedure should be excluded oral anticoagulants heparin and import. In clinical practice, the most commonly used three modes of bridging are: high dose regimen (therapeutic doses), medium-dose regimen and the low dose regimen (prophylactic doses). In patients treated by direct oral anticoagulants, due to their short half-life, bridging to surgery in most patients is not necessary. Due to its rapid onset of action continuing therapy after the procedure should be delayed for 1-2 days. Aspirin therapy should not be discontinued in patients with moderate and high risk of cardiovascular complications in non-cardiac surgery, and patients with low risk abolish aspirin 7-10 days before the procedure. If interrup-*

a bolesnicima sa niskim rizikom ukinuti aspirin 7-10 dana pre intervencije. Ako je prekinuta terapija aspirinom, treba je nastaviti što je pre moguće.

Ključne reči: preoperativna priprema, preoperativna procena, antitrombotička terapija

ted aspirin should be continued as soon as possible.

Key words: preoperative preparation, preoperative evaluation, antithrombotic therapy

Uvod

Primena antikoagulantnih lekova ima za cilj da spreči stvaranje tromba, a ako je tromb već nastao da spreči njegovo širenje i embolizaciju. Od antikoagulantnih lekova se primenjuju antikoagulansi za parenteralnu primenu (heparin, niskomolekularni heparini, inhibitor faktora Xa – fondaparinux i direktni inhibitori trombina) i oralni antikoagulansi (vitamin K antagonisti, novi inhibitori faktora Xa i trombina). Heparin i niskomolekularni heparini se najčešće koriste kratkotrajno, dok je terapija oralnim antikoagulantima dugotrajna, ponekad doživotna. Oni se primenjuju u prevenciji tromboze dubokih vena (npr. perioperativno), plućne embolije, tromboze i embolije kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom, tromboze na veštačkim srčanim zaliscima, zgrušavanja krvi koje prati ekstrakorporalnu cirkulaciju i kod kardioloških bolesnika sa nestabilnim koronarnim sindromom (npr. nestabilna angina, infarkt miokarda).

Upotreba antitrombotičkih lekova najčešće je vezana za arterijsku trombozu. Antitrombotični lekovi koji ireverzibilno inhibiraju funkciju trombocita su aspirin, klopidoogrel, tiklopidin i prasugrel. Oni se koriste za primarnu i sekundarnu prevenciju infarkta miokarda i moždanog udara, kao i za prevenciju tromboze koronarnog stenta. Dugotrajna terapija aspirinom smanjuje rizik od infarkta miokarda i moždanog udara kod visoko rizičnih bolesnika (prethodni infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris, hronična stabilna angina, tranzitorni ishemijski atak ili manji moždani udar).¹

Prekid antitrombotičke terapije koja podrazumeva antikoagulantne ili antitrombotične lekove povećava rizik od tromboembolijskog događaja, a ako se terapija nastavi, povećan je rizik za krvavljenje. Zato je neophodna dobra preoperativna procena i priprema bolesnika.

U Severnoj Americi kod 250 000 bolesnika godišnje potrebno je privremeno prekinuti oralnu antikoagulantnu terapiju zbog hirurške ili invazivne procedure.²

Preoperativna procena

Preoperativna priprema bolesnika podrazumeva procenu tromboembolijskog rizika posle prekida oralne antikoagulantne terapije (OAT) i antitrombotične terapije, ali isto tako i procenu rizika za nastanak intraoperativnog i/ili postoperativnog krvavljenja. Prekid antitrombotične terapije kod bolesnika sa koronarnim stentom značajno povećava rizik za trombozu stenta i infarkt miokarda. Prekid OAT povećava rizik za nastanak moždanog udara ili tromboze veštačke valvule, a visina rizika zavisi od indikacija za tu terapiju i prisustva drugih pratećih bolesti što je prikazano u Tabeli 1.³

Visok rizik za intraoperativno i/ili postoperativno krvavljenje imaju bolesnici kod kojih treba uraditi hiruršku intervenciju na dobro vaskularizovanim organima (jetra, bubreg, slezina) čak i bez primene antitrombotičkih lekova. Takođe, visok rizik za krvavljenje postoji kod bolesnika kod kojih je potrebna kardiovaskularna operacija, operacije prostate i bešike, opsežne operacije kod bolesnika sa teškom traumom, kao i kod velikih hirurških zahvata npr. resekcija tumora, artroplastika zglobova, rekonstruktivna plastična hirurgija, itd. Međutim, neke intervencije (implantacija pejsmekera ili kardioverter defibrilatora, intrakranijalni hirurški zahvati ili operacije na kičmi) nemaju visok rizik za krvavljenje same po sebi, ali kod bolesnika na antitrombotičnoj terapiji i malo perikardno, intracerebralno ili epiduralno krvarenje može imati teške posledice². Kod tih bolesnika, postoperativnu antikoagulantnu terapiju treba primenjivati sa oprezom, posebno terapijske doze niskomolekularnog i nefrakcioniranog heparina.

Priprema bolesnika koji dobijaju oralne antikoagulanse tj. vitamin K antagoniste (VKA)

Bolesnicima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji kod kojih se planira hirurška intervencija ili invazivna terapijska procedura treba isključiti oralne antikoagulanse i uvesti heparin.

Premošćavanje antikoagulantne terapije podra-

Tabela 1. Rizik za nastanak venske ili arterijske tromboembolije

Nivo rizika	Mehanička valvula (MV)	Atrijalna fibrilacija	VTE
Visok	- Mitralna MV - Stariji modeli aortne MV - CVI ili TIA (poslednjih 6 meseci)	- CHADS2 skor 5 ili 6 - Nedavni CVI ili TIA - Reumatska valvularna bolest srca	- VTE (poslednja 3 meseca) - Deficit proteina C ili S - Deficit antitrombina - Antifosfolipidna antitela
Umeren	Dvolisna aortna valvula uz: - atrijalnu fibrilaciju - predhodni CVI ili TIA - hipertenziju - dijabetes - kongestivnu srčanu insuficijenciju - >75 godina života	- CHADS2 skor 3 ili 4	- VTE (predhodnih 3-12 meseci) - Umerena trombofilija (f-V Leiden) - Rekurentna VTE - Aktivni malignitet
Nizak	Dvolisna aortna valvula bez atrijalne fibrilacije i drugih faktora rizika za CVI	- CHADS2 skor 0 do 2 (bez predhodnog CVI ili TIA)	Pojedinačna VTE (pre više od 12 meseci), a bez drugih faktora rizika

CVI –cerebrovaskularni inzult, TIA –tranzitorni ishemijski atak, VTE –venski tromboembolizam, AF –atrijalna fibrilacija, CHADS2 - Congestive heart failure-Hypertension-Age-Diabetes-Stroke (kongestivna srčana insuficijencija-hipertenzija-starost-dijabetes-moždani udar) - rizik za CVI kod pacijenata sa AF

zumeva primenu kratko-delujućih antikoagulanasa, niskomolekularnih heparina (low molecular weight heparin - LMWH) ili nefrakcioniranog heparina (unfractionated heparin - UFH) u periodu od 10-12 dana, tokom prekida VKA terapije kada INR (international normalized ratio) nije u terapijskom opsegu.² Kod bolesnika koji uzimaju samo antiagregacionu terapiju premošćavanje sa LMWH ili UFH se najčešće ne koristi.²

U kliničkoj praksi najčešće se koriste tri režima premošćavanja:²

1. Visoko dozni režim (terapijske doze) - doziranje LMWH ili UFH je kao za lečenje venskog tromboembolizma (VTE) ili akutnog koronarnog sindroma [npr. enoxaparine 1mg/kg s.c. dva puta dnevno ili 1.5 mg/kg s.c. jednom dnevno, dalteparin 100 IJ/kg s.c. dva puta dnevno ili 200 IJ/kg s.c. jednom dnevno, tinzaparin 175 IJ/kg s.c. jednom dnevno i UFH i.v. do postizanja aPTT (aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme) 1.5 do 2 puta dužeg u odnosu na kontrolno].

2. Nisko dozni režim (profilaktičke doze) - doziranje isto kao za prevenciju VTE (npr. enoxaparin 30 mg s.c. dva puta dnevno ili 40 mg s.c. jednom dnevno, dalteparin 5000 IJ s.c. jednom dnevno, UFH 5000-7500 IJ s.c. dva puta dnevno).

3. Srednje dozni režim - antikoagulantna ak-

tivnost između prethodna dva režima (npr. enoxaparin 40 mg s.c. dva puta dnevno).

Oralne antikoagulanse potrebno je isključiti 5 dana pre hirurške intervencije i omogućiti normalizaciju INR.^{2,3} Ako je INR 1-2 dana pre operacije i dalje povišen (>1.5), preporučuje se oralna primena malih doza vitamina K (1-2 mg).³ Neophodno je proveriti INR na dan operacije, kada on treba da bude manji od 1.5 ili kod nekih bolesnika npr. u neurohirurgiji on bi trebao da bude manji od 1.2. Terapija LMWH se uvodi 36 h od poslednje doze varfarina kada je INR na donjoj granici terapijskog opsega.

U zavisnosti od rizika za razvoj tromboembolije preporuke za doziranje su:³

- Visok rizik - premostiti terapijskom dozom LMWH ili UFH (Tabela 1.)

- Umeren rizik - premostiti terapijskom dozom LMWH, terapijskom dozom UFH ili profilaktičkom, niskom dozom LMWH u zavisnosti od rizika za krvavljenje i tromboemboliju (Tabela 1.)

- Nizak rizik - bez premošćavanja ili niske doze LMWH (Tabela 1.)

Ako je potrebna terapijska doza LMWH treba ga dati 24 h pre operacije.³

Terapijsku dozu UFH obustaviti 4-6 h pre operacije, a nastaviti je 12-24 h posle manjih interven-

cija³. Posle velikih operacija ili ako je povećan rizik za krvavljenje odložiti terapijsku dozu do 48-72 h.³ Sa terapijom VKA nastaviti 12-24 h posle intervencije, ako je postignuta zadovoljavajuća hemostaza.³ Obustaviti primenu LMWH kada je vrednost INR ponovo u terapijskom opsegu najmanje 24 h.

Bolesnicima koji koriste VKA za brzu reverziju antikoagulantnog efekta zbog hitne hirurške procedure, preporučuje se primena malih doza (2,5-5,0 mg) vitamina K, i.v. ili oralno. Efekat vitamina K na INR se uočava za 6-12h. Za još raniju reverziju treba primeniti zamrznutu svežu plazmu ili koncentrat protrombinskog kompleksa, uz dodatak malih doza vitamina K.

Novi oralni antikoagulansi

Kod bolesnika lečenih sa direktnim oralnim antikoagulansima, kao što su dabigatran (direktni inhibitor trombina), rivaroxaban, apixaban ili edoxaban (direktni inhibitori faktora Xa), zbog njihovog kratkog poluživota, premošćavanje do operacije kod većine bolesnika nije potrebno. Zbog njihovog brzog početka dejstva nastavak terapije posle intervencije treba odložiti 1-2 dana (kod nekih bolesnika 3-5 dana), dok se ne smanji rizik za postoperativno krvavljenje.⁴ Međutim, potrebne su mere opreza za bolesnike koji boluju od bubrežne insuficijencije jer je kod njih klirens lekova smanjen.

Priprema bolesnika koji dobijaju antitrombocitnu terapiju

Upotreba malih doza aspirina kod bolesnika u nekardijalnoj hirurgiji treba da je zasnovana na individualnoj proceni, koja zavisi od rizika za intraoperativno i/ili postoperativno krvavljenje u odnosu na rizik za razvoj trombotičkih komplikacija.⁴ Terapiju aspirinom ne treba prekinuti kod bolesnika sa umerenim i visokim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija u nekardijalnoj hirurgiji, a bolesnicima sa niskim rizikom (koji koriste aspirin za primarnu prevenciju) ukinuti aspirin 7-10 dana pre intervencije.² Za bolesnike koji imaju potrebnu CABG (Coronary Artery Bypass Grafting) operaciju preporučuje se nastavak terapije aspirinom, dok za bolesnike koji primaju dvojni antitrombocitnu terapiju u CABG hirurgiji, preporučuje se nastavak aspirina uz prekid klopidozola/prasugrela 5 dana pre intervencije.²

Ako je prekinuta terapija aspirinom, treba je nastaviti što je pre moguće. Prva postoperativna doza treba da bude udarna, primenjena najkasnije 24 časa posle završene hirurške intervencije.¹

Kod bolesnika sa koronarnim stentom koji uzimaju dvojni antitrombocitnu terapiju potrebno je odložiti operaciju najmanje 6 nedelja posle plasiranja bare-metal stenta, a najmanje 6 meseci posle plasiranja drug-eluting stenta. Ako je neophodno uraditi hiruršku intervenciju ranije, savetuje se nastavak dvojne antiagregacione terapije ili samo terapija aspirinom.²

Centralni blokovi i antikoagulantna terapija

Za bolesnike koji primaju antitrombotičke lekove povišen je rizik za nastanak spinalnog hematoma. To je retka, ali potencijalno teška komplikacija zbog čega je potrebno predviđeni blok odložiti kod bolesnika koji preoperativno primaju antikoagulantnu terapiju sve dok antikoagulantni efekat ne bude minimalan. Najčešće je to 10-12 h posle profilaktičke doze LMWH i 24 h od terapijske doze. Prva postoperativna doza se daje 6-8 h posle operacije. Ako je primenjena epiduralna anestezija i plasiran epiduralni kateter njega treba izvaditi najmanje 2 h pre primene postoperativne doze LMWH ili 10 do 12 h ako je bolesnik već primio LMWH što je prikazano u Tabeli 2^{5,6,7}.

Ako bolesnik prima Varfarin treba ga ukinuti najmanje 5 dana pre planirane regionalne anestezije uz prevođenje na LMWH.⁸

Centralni venski kateter i antikoagulantna terapija

Ako je potrebno bolesniku plasirati centralni venski kateter, a on prima varfarin, treba ga ukinuti i ordinirati heparin 3 dana pre plasiranja katetera, ali se mora voditi računa o vrednosti INR koja treba da bude 1.5 ili manje. Ako je potrebna brza korekcija INR primeniti vitamin K, koncentrat protrombina ili zamrznutu svežu plazmu. Kod bolesnika koji primaju infuziju UFH treba je zaustaviti 3 h pre plasiranja katetera i nastaviti kada je hemostaza osigurana. Kod primene terapijskih doza LMWH plasirati kateter 12-24 h od poslednje doze. Primena profilaktičkih doza LMWH se ne prekida.^{9,10,11}

Tabela 2. Preporučeni vremenski interval primene terapije pre i posle centralnog bloka ili vađenja katetera

	Pre bloka	Posle bloka	Laboratorijski testovi
UFH profilaksa	4-6 h	1 h	Broj trombocita, ako prima terapiju >5 dana
UFH terapija	4-6 h i.v. 8-12 h s.c.	1 h	aPTT, ACT, trombociti
LMWH profilaksa	12 h	4 h	Broj trombocita, ako prima terapiju >5 dana
LMWH terapija	24h	4 h	-Broj trombocita, ako prima terapiju >5 dana -Aktivnost anti Xa
Fondaparinuks	36-42 h	6-12 h	Aktivnost anti Xa
Kumarini	INR ≤1.4	posle vađenja katetera	INR
Acetilsalicilna kiselina	nema	nema	
Klopidogrel	7 dana	posle vađenja katetera	
Tiklopidin	10 dana	posle vađenja katetera	
NSAIL	nema	nema	

Zaključak

Antikoagulantna terapija se mora ukinuti preoperativno, što povećava rizik za nastanak tromboembolijske komplikacije a sa druge strane, nastavak antikoagulantne terapije povećava rizik za krvavljenje. Zato je potrebno napraviti balans i individualnu procenu za svakog bolesnika i u preoperativnoj pripremi bolesnika proceniti rizik za razvoj tromboembolije.

Literatura

1. Kozek-Langenecker SA, et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270-382.
2. Douketis JD, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest* 2012; 141:326S-350S.
3. Douketis JD, et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest* 2008; 133:299-339S.
4. Kristensen SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal* 2014; 35:2383-2431.
5. Jukić M. Pregled bolesnika prije anestezije, priprema i premedikacija. *Klinička anestezijologija, Medicinska naklada, Zagreb*, 2013.
6. Gogarten W, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:999-1015.
7. Schlitt A, Jámboř C, et al. The Perioperative Management of Treatment With Anticoagulants and Platelet Aggregation Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(31-

32): 525-532.

8. Cushman M, et al. Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant - Associated Bleeding Complications in adults, American Society of Hematology 2011.
9. Hamilton H, Bodenham A, Central Venous Catheters. Wiley-Blackwell 2009.
10. Popović N. Anestezija u traumi. Wind Press, Beograd 2010.
11. Geerts WH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline (8th Edition), *Chest* 2008; 133:381S-453S.