Přehledový článek | Review article

Přemostující antikoagulační terapie

(Bridging anticoagulation therapy)

Štefan Volovár^a, Radka Tancošová^b, Richard Rokyta^a^a *Kardiologická klinika, Centrum vysoce specializované komplexní kardiiovaskulární péče, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika*^b *I. interní klinika, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 6. 11. 2017

Připraveno: 21. 4. 2018

Přijato: 24. 4. 2018

Dostupný online: 15. 8. 2018

Klíčová slova:

Periprocudální antikoagulace

Přemostující terapie

Riziko krvácení

Tromboembolické riziko

SOUHRN

Terapie perorálními antikoagulancii je indikována u pacientů s různými diagnózami s cílem snížit riziko tromboembolických příhod nebo navozením hypokoagulačního stavu umožnit rozpouštění trombu. V praxi se s antikoagulovanými pacienty setkáváme často, většinou se jedná o pacienty s nevalvulární fibrilací síní. Každý rok značná část této skupiny pacientů podstoupí výkon, který v některých případech vyžaduje dočasné přerušení antikoagulace. V době, kdy pacient není antikoagulován, je ohrožen vyšším výskytem tromboembolických příhod. Nabízí se tedy nasazení parenterálního antikoagulantia s rychlým nástupem i odezněním účinku, které by přemostilo období, kdy není pacient adekvátně antikoagulován perorálně. V práci jsme sumarizovali v současnosti dostupná data, ze kterých vycházejí doporučené postupy a jiné odborné články European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology (ACC) a American College of Chest Physicians (CHEST). Naprostá většina dostupných studií, včetně jediné randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie BRIDGE prokazuje vyšší riziko závažného krvácení u pacientů se zahájenou přemostující terapií. Riziko tromboembolických příhod není signifikantně sníženo, dokonce v subanalýze studie RE-LY je u pacientů s přemostující terapií signifikantně vyšší. Nejdetailnější doporučení k zahájení přemostující terapie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní poskytuje odborné stanovisko ACC z roku 2017. Evropská kardiologická společnost se ve svých odborných dokumentech věnuje problematice jen okrajově. Přemostění u pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia (NOAC) většinou není potřebné, avšak v případě, že si její klinická situace vyžádá, je asociováno se stejnými riziky a přínosy jako při antikoagulaci antagonisty vitamínu K (VKA). K použití NOAC jako přemostujícího agens není dostatek dat.

© 2018, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Oral anticoagulation therapy is used in patients with various diagnoses to reduce the risk of thromboembolic events or to induce a hypocoagulation state to facilitate dissolution of a thrombus. In clinical practice we often encounter anticoagulated patients, many of whom have been diagnosed with nonvalvular atrial fibrillation. Each year a significant number of these patients undergo a medical procedure, which, in some cases, requires temporary discontinuation of anticoagulation therapy. However, without anticoagulation therapy, the patient is at increased risk of thromboembolic events. Therefore, parenteral anticoagulants with fast onset and rapid cessation of action can be used to reduce risk while patients are without adequate oral anticoagulation. Here we summarized the currently available data, which have been drawn from guidelines and other expert documents of European Society of Cardiology (ESC), American College of Cardiology

Adresa: MUDr. Štefan Volovár, Kardiologická klinika, Centrum vysoce specializované komplexní kardiiovaskulární péče, Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice Plzeň, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín, e-mail: volovars@fnplzen.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.04.002

Keywords:

Bleeding risk

Bridging therapy

Periprocedural anticoagulation

Thromboembolic risk

(ACC) and American College of Chest Physicians (CHEST). The vast majority of available studies, including the only single randomized, double-blind, placebo-controlled BRIDGE trial, report an increased risk of major bleeding in patients on bridging therapy. A subanalysis of the RE-LY trial, also found that thromboembolic risk in patients with bridging therapy was significantly higher. The most detailed recommendation for use of bridging therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation was provided by the 2017 Expert Consensus of the ACC, while the ESC only marginally discusses bridging therapy in their expert documents. Bridging is not generally necessary in patients taking non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs), but if clinical circumstances require it, are the risks and benefits the same as with vitamin K antagonist (VKA) anticoagulation. Data on the use of NOACs for bridging therapy are scarce.

Úvod

Antikoagulační terapie významně snižuje riziko systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní a dnes je již nedílnou součástí léčebné strategie u většiny pacientů s touto diagnózou. Tradiční postavení v antikoagulaci pacientů s fibrilací síní má warfarin jakožto představitel antagonistů vitamínu K (VKA). V posledních letech pozorujeme nástup nové skupiny antikoagulancií, která se souhrnně označují jako non-vitamin K perorální antikoagulantia nebo zkráceně NOAC. I přes jednoznačné výhody této skupiny léčiv jsou VKA stále široce využívány. Data z registru GARFIELD-AF, který zahrnuje údaje od pacientů s fibrilací síní z 35 zemí včetně České republiky, ukazují, že preskripce NOAC postupně roste. V kohortě z let 2010–2011 bylo jenom 4,2 % pacientů antikoagulovaných NOAC a 53,2 % pacientů mělo nasazeno VKA. V kohortě pacientů z let 2014 až 2015 mělo NOAC již 37,0 % pacientů a VKA 34,0 % [1]. Na základě praxe se ale dá předpokládat, že v České republice je poměrné zastoupení VKA k NOAC vyšší.

Antagonisté vitamínu K působí jako inhibitory enzymu epoxid-reduktázy, který katalyzuje vznik redukované formy vitamínu K. Ta je potřebná jako kofaktor γ -karboxylace koagulačních faktorů II, VII, IX a X, což podmiňuje jejich účinnost. Z uvedeného mechanismu účinku vyplývá pozvolný nástup i odeznění účinku VKA. To je důsledkem perzistence preformovaných γ -karboxylovaných koagulačních faktorů v krvi při zahajování terapie VKA, respektive postupného zvyšování tvorby γ -karboxylovaných koagulačních faktorů II, VII, IX a X játry po vysazení VKA [2].

V praxi se setkáváme se situacemi, kdy zvažujeme přerušení antikoagulace VKA. Jedná se většinou o chirurgické nebo jiné invazivní výkony, u kterých by provedení za plné antikoagulace zatížilo pacienta signifikantním rizikem krvácení. Po poklesu INR pod terapeutické rozmezí je ale pacient ohrožen rizikem tromboembolických příhod. Ke snížení tohoto rizika je častou praxí podávání antikoagulantia s rychlým nástupem i odezněním účinku, v současnosti většinou nízkomolekulárního heparinu (LWMH) nebo nefrakcionovaného heparinu (UFH), k překlenutí období, kdy je INR v subterapeutických hodnotách. Tento postup se nazývá přemostující antikoagulační terapie. V periprocedurálním období musí tedy lékař řešit tři typy problémů:

- Je nutné s ohledem na charakteristiky pacienta a výkon přerušení antikoagulační terapie? Kdy ukončit medikaci p.o. antikoagulantia?
- Nasadit přemostující terapii antikoagulantem s rychlým nástupem i odezněním účinku?
- Kdy po výkonu reiniciovat p.o. antikoagulaci?

V předkládaném článku sumarizujeme v současnosti dostupná data a názory expertů, které se týkají přemostující antikoagulační terapie, která je i přes široké užívání v klinické praxi předmětem jistých kontroverzí. Problematikou přerušení a reiniciace antikoagulační terapie v periprocedurálním období se v tomto článku nezabýváme a v případě zájmu o další informace odkazujeme čtenáře na dokumenty příslušných odborných společností.

Tromboembolické příhody versus krvácení

Podstatou přemostující terapie je minimalizovat riziko tromboembolických příhod v periprocedurálním období při současně co nejnižším riziku krvácivých příhod. Abychom byli schopni správně vybrat pacienty, kteří by z přemostující terapie těžili, musíme co nejpřesněji odhadnout riziko tromboembolických a krvácivých příhod.

K predikci rizika tromboembolických příhod u pacientů s nevalvulární fibrilací síní bylo vytvořeno několik skórovacích systémů. Vysokou prediktivní hodnotu mělo skóre CHADS₂, které bylo vytvořeno v roce 2001 kombinací skórovacích systémů AFI a SPAF [3]. Při dalších sledováních bylo zjištěno, že 1,4 % pacientů, kteří byli dle skóre CHADS₂ klasifikováni jako pacienti s nízkým rizikem (CHADS₂ 0–1), mělo během jednoho roku tromboembolickou příhodu. Byla proto snaha vytvořit skórovací systém s vyšší prediktivní hodnotou, která vyvrcholila v roce 2009 vytvořením systému Birmingham 2009. Ten je dnes známější pod akronymem CHA₂DS₂-VASc [4]. Několik observačních registrů a studií spojovalo vyšší skóre CHA₂DS₂-VASc a výskyt ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) nebo tromboembolických příhod obecně. Mezi nejrozsáhlejší práce podobného druhu patřila Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Jednalo se o prospektivní studii se vzorkem 90 490 pacientů, kteří nikdy neužívali antikoagulační terapii (tabulka 1) [5]. Výsledky podobných studií a registrů nám dovolují na základě klinických skórovacích systémů odhadnout riziko ročního výskytu tromboembolických příhod nebo konkrétně iCMP. Extrapolace ročního rizika tromboembolické příhody vypočteného na základě skórovacího systému, jakým je např. CHA₂DS₂-VASc, na krátký časový úsek periprocedurálního období, během kterého je přerušena warfarinizace, se zdá být atraktivní, ale dosud nebyla validována. Přesto zatím nemáme k dispozici lepší prediktivní nástroj než zmiňované skórovací systémy, ze kterých se CHA₂DS₂-VASc jeví jako nejvalidnější, ke kvantifikaci rizika tromboembolických příhod v periprocedurálním období [6].

K predikci rizika krvácivých příhod je vytvořeno několik skórovacích systémů. Mezi u nás nejpoužívanější patří

Tabulka 1 – Procentuální riziko ischemické CMP a CMP, TIA a periferní embolie za rok po adjustaci k užívání kyseliny acetylsalicylové

CHA ₂ DS ₂ -VASC	Ischemická CMP	CMP/TIA/periferní embolie
0	0,2	0,3
1	0,6	1,0
2	2,5	3,3
3	3,7	5,3
4	5,5	7,8
5	8,4	11,7
6	11,4	15,9
7	13,1	18,4
8	12,6	17,9
9	14,4	20,3

Upraveno dle [5].

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

především skóre HAS-BLED. Tento skórovací systém byl vytvořen v roce 2010 k stanovení jednorozhodného rizika velkého krvácení u pacientů s fibrilací síní. HAS-BLED bylo následně srovnáno s jinými skórovacími systémy. Práce Lipa a spol. prokázala, že HAS-BLED měl vyšší prediktivní hodnotu velkého krvácení oproti systému HEMORR₂HAGES a systémům, které vytvořili Shireman a spol., Kujer a spol. a Beyth a spol. [7,8]. V roce 2013 byl k predikci rizika vytvořen skórovací systém ABC, který vykazoval v porovnání se systémy HAS-BLED a ORBIT ještě vyšší prediktivní hodnotu. Součástí systému ABC je ale stanovení růstového diferenciatního faktoru 15 (GDF-15), které není rutinně dostupné, což činí tento systém v běžné klinické praxi téměř nepoužitelný [9]. I přesto, že skóre HAS-BLED není z hlediska predikce rizika krvácení v delším časovém horizontu nejlepší, je mimořádně praktické a na rozdíl od skóre ABC bylo validováno v predikci rizika krvácení v periprocedurálním období u pacientů, u nichž byla zahájena přemostující terapie LWMH nebo UFH v registru NEAD. Hodnota HAS-BLED ≥ 3 byla v tomto registru nezávislým prediktivním markerem krvácení [10]. Při používání zmínovaných skórovacích systémů je potřeba si uvědomit, že některé parametry systémů pro predikci rizika tromboembolismu a krvácení (jako např. vysoký věk, arteriální hypertenze nebo CMP v anamnéze) jsou stejné, a někteří pacienti s vyšším rizikem tromboembolických příhod budou mít tedy i vyšší riziko krvácení.

Dostupná data

I přesto, že v klinické praxi často stojíme před nutností dočasného vysazení VKA a zvažujeme nutnost zahájení přemostující terapie, je množství dat, která jsou dostupná, poměrně malá a limitovaná především na observační studie nebo prospektivní studie s jednou větví a malým souborem pacientů.

Jednou z nejcitovanějších nedávných prací, které se věnovaly problematice přemostující terapie, je studie BRIDGE [11]. Jedná se o randomizovanou, dvojvětví zasle-

penou, placebem kontrolovanou studii, která srovnávala riziko krvácení a tromboembolických příhod ve skupině 1 884 pacientů s nevalvulární fibrilací síní, kteří byli randomizováni k podávání LWMH nebo placeba subkutánně během dočasného přerušení antikoagulace VKA před invazivními výkony. Během 30denního sledování byl výskyt cévní mozkové příhody (CMP), transitorní ischemické ataky (TIA) nebo systémové embolizace 0,4 % v placebové větvi a 0,3 % ve větvi s LWMH. Prokázala se tedy noninferiorita placeba proti LWMH, co se týče redukce rizika tromboembolických příhod v periprocedurálním období. Přemostující terapie LWMH vedla k signifikantně vyššímu riziku velkého krvácení, které se v placebové větvi vyskytovalo u 1,3 % pacientů a ve větvi s LWMH u 3,2 % pacientů. Nebyl zaznamenán signifikantně vyšší výskyt akutního infarktu myokardu, hluboké žilní trombózy, plicní embolie nebo úmrtí z jakékoliv příčiny v placebové větvi. Výskyt malého krvácení byl opět signifikantně vyšší u pacientů, kteří byli zařazeni do větve s LWMH. BRIDGE je dosud největší prospektivní placebem kontrolovaná studie, která zkoumala účinnost a bezpečnost přemostující terapie heparinem, přesto má určité limity. Průměrné skóre CHADS₂ studijní populace bylo 2,3, což odpovídá průměrné hodnotě tohoto skóre v registrech pacientů s fibrilací síní, avšak méně než 15 % pacientů mělo skóre CHADS₂ ≥ 4 . Rovněž nízké bylo zastoupení pacientů, kteří měli přerušenu antikoagulaci z důvodu velkého výkonu nebo výkonu s vysokým rizikem krvácení. Tato skupina pacientů tvořila jenom 10,6 % z celkové populace. Pozorovaný výskyt tromboembolických příhod byl v obou větvích nižší, než se očekávalo, což snižuje statistickou sílu studie. Výsledky studie tedy nelze uplatnit u pacientů s vyšším skóre CHADS₂ a u pacientů, kteří podstupují chirurgický zákrok, jenž byl ve studii klasifikován jako velký, resp. s vysokým rizikem krvácení (tabulka 2). V současnosti probíhající

Tabulka 2 – Klasifikace výkonů ve studii BRIDGE

Malé výkony nebo výkony s nízkým rizikem krvácení

- Gastrointestinální endoskopie (s biopsií nebo bez biopsie)
- Katetrizace srdce (s perkutánní koronární intervencí nebo bez perkutánní koronární intervence)
- Stomatologické nebo jiné stomatologické výkony
- Dermatologické operace nebo jiné dermatologické výkony
- Oftalmologické výkony (včetně operace katarakty)
- Jakékoliv jiné operace nebo výkony trvající méně než jednu hodinu

Velké výkony nebo výkony s vysokým rizikem krvácení

- Nitrobřišní operace
- Nitrohruční operace
- Velké ortopedické výkony
- Chirurgická revaskularizace periferních tepen
- Urologické výkony
- Implantace trvalého kardiostimulátoru nebo implantabilního kardioverteru-defibrilátoru
- Velké nechirurgické výkony (např. biopsie ledviny nebo prostaty)
- Jakékoliv jiné operace nebo výkony trvající déle než jednu hodinu

Upraveno dle [11].

dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie PERIOP 2 (označení v databázi ClinicalTrials.gov: NCT00432796) by měla přinést odpověď na otázku, jestli je přemostující terapie přínosná u pacientů s mechanickými chlopenními náhradami, fibrilací síní nebo flutterem síní s vysokým tromboembolickým rizikem. Studie by měla být ukončena v prosinci 2017 [12].

Řada dalších prospektivních studií s jednou větví a observačních registrů dospěla k podobnému riziku výskytu velkého krvácení jako studie BRIDGE. To se v uvedených studiích pohybovalo od 3,3 do 3,6 % [13–15]. Nutno dodat, že definice velkého krvácení se v jednotlivých pracích mírně lišila. V multicentrické prospektivní studii PROSPECT s jednou větví 260 pacientů, kteří byli periprocedurálně přemostěni LWMH za použití protokolu velice podobného jako ve studii BRIDGE, byl výskyt velkého krvácení dramaticky vyšší u pacientů, kteří podstoupili velký chirurgický výkon. V této skupině pacientů se velké krvácení vyskytlo až ve 20 % oproti 0,5 % ve skupině pacientů podstupujících malý chirurgický nebo invazivní nechirurgický výkon. Celkový výskyt velkého krvácení byl 3,5 % [13]. Subanalýza studie RE-LY prokázala u pacientů antikoagulovaných VKA se zahájenou přemostující terapií vyšší riziko velkého krvácení než většina jiných studií (6,8 % vs. 1,6 % u pacientů bez přemostující terapie). Přemostující terapie vedla rovněž překvapivě k signifikantně vyššímu riziku tromboembolických příhod (1,8 % vs. 0,3 %, $p = 0,007$). Průměrná hodnota skóre CHADS₂ byla 2,1, nebyly žádné významné rozdíly mezi měřenými parametry u obou skupin pacientů [12,16].

Výsledky studie BRIDGE potvrzuje v podmínkách běžné klinické praxe observační registr ORBIT-AF, který zahrnoval 2 200 pacientů, kteří měli dočasně přerušenu antikoagulační terapii dabigatranem nebo VKA. Z toho 24 % mělo nasazenou přemostující terapii většinou LWMH. Výskyt velkého krvácení byl signifikantně vyšší u pacientů s nasazenou přemostující terapií (3,6 oproti 1,2 %, $p = 0,0007$) a po multivariátní adjustaci byl trend k vyššímu výskytu kardiovaskulárních příhod (CMP, systémová embolizace, infarkt myokardu, hospitalizace z kardiovaskulárních příčin), který byl ale statisticky nesignifikantní (odds ratio 1,62, $p = 0,07$). Průměrné skóre CHADS₂ bylo 2,39 [14].

Výsledky studií provedených s přemostující terapií shrnula metaanalýza 34 studií s celkem 12 278 pacienty, kteří byli antikoagulováni VKA. Poolovaný výskyt tromboembolických příhod byl mírně vyšší při zahájení přemostující terapie (0,9 vs. 0,6 %, odds ratio 0,30). Výskyt velkého krvácení byl výrazněji vyšší u pacientů s nasazenou přemostující terapií (4,2 vs. 0,9 %) [12,17].

Doporučené postupy

Evropská kardiologická společnost se ve svých doporučených postupech a jiných odborných dokumentech věnuje problematice přemostující terapie jen okrajově. V doporučených postupech pro fibrilaci síní z roku 2016 se uvádí, že pokud je nutné dočasné přerušení perorální antikoagulace, nepřináší zahájení přemostující terapie žádný užitek vyjma pacientů s mechanickými chlopenními náhradami. Dokument přitom vychází pouze z výsledků

Obr. 1 – Algoritmus indikace přemostující terapie v periprocedurálním období u pacientů s nevalvulární fibrilací síní a nutností dočasného přerušení antikoagulace VKA dle odborného stanoviska American College of Cardiology k periprocedurální antikoagulaci z roku 2017. CMP – cévní mozková příhoda; TIA – transitorní ischemická ataka

výše zmiňované studie BRIDGE [18]. Pracovní skupina ESC pro trombózu uvádí v jednom ze svých dokumentů, že u pacientů s mechanickou chlopenní náhradou je doporučeno přemostění UFH po poklesu INR pod terapeutické rozmezí. Podávání UFH by se mělo ukončit čtyři až šest hodin před výkonem a znovu začít po výkonu, co nejdříve to bude možné [19].

American College of Cardiology (ACC) vydala v roce 2017 odborné stanovisko k periprocedurálnímu vedení antikoagulace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní, ve kterém se poměrně detailně věnuje i problematice přemostující terapie. V případě nutnosti dočasného přerušeni perorální antikoagulace doporučuje ACC stanovit roční riziko tromboembolických příhod na základě skóre CHA₂DS₂-VASc. U pacientů s nízkým rizikem tromboembolických příhod (< 5 % na rok; CHA₂DS₂-VASc ≤ 4; bez iCMP, TIA nebo systémové embolie v anamnéze) je doporučeno nezahajovat přemostující terapii. U pacientů se středním rizikem (5–10 % na rok; CHA₂DS₂-VASc 5–6 nebo iCMP, TIA, systémová embolie před třemi a více měsíci v anamnéze) je doporučeno dál stanovit riziko krvácení. Při zvýšeném riziku krvácení je doporučeno nezahajovat přemostující terapii. Při absenci zvýšeného rizika krvácení je doporučeno postupovat na základě klinického úsudku, přičemž u pacientů s iCMP, TIA nebo systémovou embolií v anamnéze je doporučeno se spíše klonit k zahájení přemostující terapie a ve zbylé skupině pacientů naopak se spíše klonit k nezahajování přemostující terapie. Konečně ve skupině pacientů s vysokým rizikem (> 10 % na rok; CHA₂DS₂-VASc 7–9 nebo iCMP, TIA, systémová embolie před méně než třemi měsíci) doporučuje ACC zvážit zahájení přemostující terapie (obr. 1). Parenterální antikoagulans by měl být podán po poklesu INR pod terapeutické rozmezí, nejdříve ale 24 h po první nepodané dávce VKA. V případě UFH doporučuje ACC ukončení 4–6 h před výkonem, v případě LWMH nejdříve 24 h před výkonem [6].

Doporučené postupy pro perioperační léčbu antikoagulovaných pacientů, které se zabývají i otázkou nasazení přemostující terapie, vydala i American College of Chest Physicians (CHEST). Její doporučené postupy ale pocházejí

Tromboembolické riziko			
Indikace perorální antikoagulace	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko**
Mechanická chlopenní protéza	<ul style="list-style-type: none"> Dvoulistová protéza v aortální pozici bez rizikového faktoru 	<ul style="list-style-type: none"> Dvoulistová protéza v aortální pozici + min. 1 rizikový faktor* 	<ul style="list-style-type: none"> Mitrální pozice Kuličková nebo disková protéza v aortální pozici CMP nebo TIA před méně než šesti měsíci
Fibrilace síní	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ 0–2 bez CMP nebo TIA v anamnéze 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ 3–4 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂ 5–6 CMP nebo TIA před méně než třemi měsíci Revmatické onemocnění chlopně
Tromboembolická nemoc	<ul style="list-style-type: none"> Tromboembolická nemoc před více než 12 měsíci 	<ul style="list-style-type: none"> Tromboembolická nemoc před 3–12 měsíci Nezávažná trombofilie Rekurentní tromboembolická nemoc Aktivní malignita 	<ul style="list-style-type: none"> Tromboembolická nemoc před méně než třemi měsíci Těžká trombofilie

Bez přemostující terapie

Individuální přístup

Nasazení přemostující terapie

Obr. 2 – Algoritmus indikace přemostující terapie v periprocedurálním období při nutnosti dočasného přerušení antikoagulace VKA dle doporučených postupů American College of Chest Physicians z roku 2012 (upraveno dle [20]).

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

* Rizikové faktory: fibrilace síní, CMP nebo TIA v anamnéze, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kongestivní srdeční selhání, věk ≥ 75 let.

** Mezi pacienty s vysokým rizikem se řadí i pacienti s ischemickou příhodou v periprocedurálním období a dočasně vysazenou antikoagulací v anamnéze nebo pacienti podstupující chirurgický zákrok asociovaný se zvýšeným rizikem ischemických příhod.

ještě z roku 2012. Od této doby bylo publikováno několik významných studií v této oblasti [10,13,15,16]. Doporučené postupy pracují se skóre CHADS₂. Jejich algoritmus je zachycen na obr. 2 [20].

Přemostující terapie u pacientů antikoagulovaných NOAC

S ohledem na krátký biologický poločas, rychlý nástup a rychlé odeznění účinku NOAC není ve většině případů u této skupiny pacientů nutná přemostující terapie, a to ani v případě vysokého rizika tromboembolických příhod. V klinické praxi ale může dojít k několika situacím, kdy je nutné přerušení antikoagulace NOAC a po výkonu nelze NOAC dostatečně brzo nasadit. K tomu může dojít v případě nutnosti dalších invazivních výkonů v krátkém post-procedurálním období a v případě intolerance perorální medikace nebo neschopnosti perorálního příjmu. V takových případech u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod lze zvážit přemostující terapii LWMH nebo UFH [6]. Dle doporučení European Heart Rhythm Association pro použití NOAC u pacientů s nevalvulární fibrilací síní je u výkonů spojených s imobilizací pacienta také vhodné zahájit léčbu LWMH v profylaktické nebo intermediární dávce šest až osm hodin po výkonu, zatímco plná antikoagulace NOAC je odložena 48–72 h po invazivním výkonu [21].

V současnosti dostupná data ukazují, že přemostující terapie u pacientů antikoagulovaných NOAC je spojena se stejnými riziky a přínosy jako při antikoagulaci VKA. V Drážďanském prospektivním registru 595 pacientů antikoagulovaných NOAC podstoupilo celkem 863 výkonů. V 78,3 % byla antikoagulace dočasně přerušena a v 30 % z toho byla nasazena přemostující terapie. Přibližně tři čtvrtiny pacientů užívali rivaroxaban, zbylá čtvrtina dabigatran a apixaban užilo jen 0,5 % pacientů. Nasazení přemostující terapie bylo spojeno s nesignifikantně vyšším výskytem tromboembolických příhod (akutní koronární syndrom, CMP, TIA, systémová embolie, hluboká žilní trombóza a plicní embolie) a signifikantně vyšším rizikem velkého krvácení (2,7 vs. 0,5 %), což bylo způsobeno především vyšším rizikem krvácení po velkých výkonech. Riziko malého krvácení bylo stejné [22].

V subanalýze studie RE-LY zaměřené na přemostující terapii bylo zjištěno, že přemostující terapie byla častější u pacientů antikoagulovaných VKA než dabigatranem (27,5 vs. 15,4 %, $p < 0,001$). U pacientů užívajících dabigatran bylo nasazení přemostující terapie asociovaný se signifikantně vyšším rizikem velkého krvácení oproti nenášení přemostující terapie (6,5 vs. 1,8 %, $p < 0,001$) při nesignifikantně nižším riziku tromboembolických příhod (1,2 vs. 0,6 %, $p = 0,16$) a systémové embolizace (0,5 vs. 0,3 %, $p = 0,46$) [16]. Obdobně v subanalýze studie ROCKET-AF bylo zahájení přemostující terapie spojeno s vyšším rizikem krvácení při porovnatelném riziku trom-

boembolických příhod. V této studii však jenom 6 % pacientů, kteří měli dočasně přerušenu antikoagulaci warfarinem nebo rivaroxabanem, mělo nasazenou přemostující terapii heparinem [23,24].

Použití dabigatranu místo heparinu jako agens k přemostění zkoumala studie Shivakumara a spol. Studie byla předčasně ukončena v lednu 2017 pro nedostatek rekrutovaných pacientů. Jiné podobné studie zatím chybějí a žádná z odborných společností nedoporučuje použití NOAC jako přemostujícího agens [12].

Závěr

Nasazení přemostující terapie při dočasném přerušení antikoagulace by mělo optimálně snižovat periprocedurální riziko tromboembolických příhod a nezvyšovat výrazně riziko krvácivých komplikací. Množství dat k přemostující terapii je poměrně malé a limitované především na observační studie a malé prospektivní studie bez kontroly placebem. V současnosti máme k dispozici jenom jednu velkou prospektivní, multicentrickou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii. Jedná se o studii BRIDGE, která ale zahrnovala pouze pacienty antikoagulované VKA pro nevalvulární fibrilaci síní. Přemostující terapie byla asociována se signifikantně vyšším rizikem velkého krvácení. Tromboembolické riziko nebylo výrazně ovlivněno. I když studie má jisté limitace, k podobným výsledkům dospěla řada jiných studií s různým uspořádáním. Na základě uvedených studií nedoporučuje ESC u pacientů s nevalvulární fibrilací síní nasazovat přemostující terapii [18]. American College of Cardiology ve svém odborném stanovisku stratifikuje pacienty na základě skóre CHA₂DS₂-VASc a doporučuje přemostění jenom u pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod [6]. V současnosti nejsou dostupná data z randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie, která by řešila problematiku přemostující terapie u pacientů s mechanickou chlopenní náhradou nebo vysokým tromboembolickým rizikem, kteří byli ze studie BRIDGE vyloučeni nebo v ní byli minoritně zastoupeni. Probíhající studie PERIOP 2 by ale měla dát odpověď na otázku, jestli přemostující terapie u této skupiny pacientů přinese užitek. Stále je nedostatek dat ohledně nasazení přemostující terapie u pacientů antikoagulovaných pro hlubokou žilní trombózu, plicní embolii nebo z jiné indikace.

Přemostující terapie u pacientů antikoagulovaných NOAC většinou není opodstatněná s výjimkou specifických klinických situací. Data ze subanalýz studií RE-LY a ROCKET-AF a z Drážďanského prospektivního registru ukazují, že nasazení přemostující terapie je spojeno se stejnými výsledky jako při antikoagulaci warfarinem. O použití NOAC jako agens k přemostění místo heparinu není dostatek dat a dosud nebyla ukončena žádná studie, která by se touto problematikou zabývala.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů

Financování

Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace

(FN Plzeň, 00669806) a programem podpory rozvoje vědy UK (Progres Q38).

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

- [1] A.J. Camm, G. Accetta, G. Ambrosio, et al., Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation, *Heart* 103 (2017) 307–314.
- [2] J. Kvasnička, J. Hájková, P. Bobčíková, et al., Prevalence polymorfismů CYP2C9 a VKORC1 v České republice a zamyšlení nad výhledy antikoagulační léčby warfarinem, *Cor et Vasa* 53 (2011) 522–526.
- [3] B.F. Cage, A.D. Waterman, W. Shannon, et al., Validation of clinical classification schemes for predicting stroke, *Journal of the American Medical Association* 285 (2001) 2864–2870.
- [4] G.Y.H. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, et al., Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, *Chest* 137 (2010) 263–272.
- [5] L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y.H. Lip, Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 18 2678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study, *European Heart Journal* 33 (2012) 1500–1510.
- [6] J.U. Doherty, T.J. Gluckman, W.J. Hucker, 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 69 (2017) 871–898.
- [7] R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat, et al., A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey, *Chest* 138 (2010) 1093–1100.
- [8] G.Y.H. Lip, L. Frison, J.L. Halperin, D.A. Lane, Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* 57 (2011) 173–180.
- [9] Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck, et al., The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study, *Lancet* 387 (2016) 2302–2311.
- [10] H. Omeran, R. Bauersachs, S. Rübenacker, et al., The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REGistRy (BORDER), *Thrombosis and Haemostasis* 108 (2012) 65–73.
- [11] J.D. Douketis, A.C. Spyropoulos, S. Kaatz, et al., Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation, *New England Journal of Medicine* 373 (2015) 823–833.
- [12] C.L. Garwood, B. Korkis, D. Grande, et al., Anticoagulation bridge therapy in patients with atrial fibrillation: recent updates providing a rebalance of risk and benefit, *Pharmacotherapy* 37 (2017) 712–724.
- [13] A.S. Dunn, A.C. Spyropoulos, A.G.G. Turpie, Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT), *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5 (2007) 2211–2218.
- [14] B.A. Steinberg, E.D. Peterson, S. Kim, et al., Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF), *Circulation* 131 (2015) 488–494.
- [15] A.C. Spyropoulos, A.G.G. Turpie, A.S. Dunn, et al., Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-

- term oral anticoagulants: the REGIMEN registry, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4 (2006) 1246–1252.
- [16] J.D. Douketis, J.S. Healey, M. Brueckmann, et al., Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial, *Thrombosis and Haemostasis* 113 (2015) 625–632.
- [17] D. Siegal, J. Yudin, S. Kaatz, et al., Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates, *Circulation* 126 (2012) 1630–1639.
- [18] P. Kirchhof, S. Benussi, S. Kotecha, et al., 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal* 37 (2016) 2893–2962.
- [19] R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin, et al., Parenteral anticoagulants in heart disease: current status and perspectives, *Thrombosis and Haemostasis* 109 (2013) 769–786.
- [20] 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 guidelines, *Chest* 141 (2012) e326–e350.
- [21] R. Čihák, L. Haman, M. Táborský, 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.
- [22] J. Beyer-Westendorf, V. Gelbricht, K. Förster, et al., Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry, *European Heart Journal* 35 (2014) 1888–1896.
- [23] M.W. Sherwood, J.D. Douketis, M.R. Patel, et al., Outcomes of temporary interruption of rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF, *Circulation* 129 (2014) 1850–1859.
- [24] A.C. Spyropoulos, A. Al-Badri, M.W. Sherwood, J.D. Douketis, Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 14 (2016) 875–885.
- Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.*