

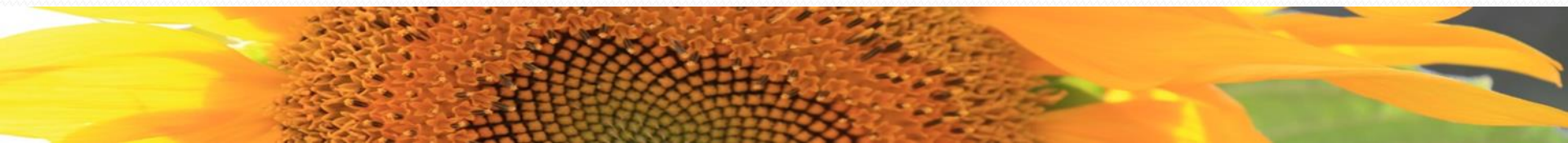
Antikoagulacijsko in antiagregacijsko zdravljenje

Prim. dr. Vlasta Vodopivec-Jamšek, dr. med.
spec. družinske medicine
Zdravstveni dom Nova Gorica



Pregled smernic za izbrana področja

- Splošno
- Preprečevanje venskih trombembolizmov (VT) pri nekirurških bolnikih
- Preprečevanje VT pri ortopedskih kirurških bolnikih
- Antitrombotično zdravljenje pri VT, PE, površinskem tromboflebitisu
- Antitrombotično zdravljenje pri PAOB
- **Antitrombotično zdravljenje pri AF**
- **Primarna in sekundarna preventiva BSŽ**
- **Antitrombotično zdravljenje po ishemičnem možganskem dogodku**



Vrednotenje priporočil

(9. ACCP konferenca 2012)

Uravnoveženost koristi s tveganji in bremeni				
	koristi pretehtajo tveganja/bremena	tveganja/bremena pretehtajo koristi	tveganja/bremena in koristi so uravnoveženi	Nejasno, nesigurno
visoko	1A	1A	2A	
srednje	1B	1B	2B	
šibko	1C	1C	2C	2C

Nivo	Vrste raziskav		Koristnost/tveganja, bremena
A=visok	RCT brez pristranosti ali omejitev ter zelo trdni dokazi iz opazovalnih študij	1	koristi jasno pretehtajo tveganja/bremena
		1	tveganja/bremena jasno pretehtajo koristi
B=srednji	RCT z neskladnimi izsledki ali dokazi iz močnih opazovalnih raziskav raziskav.	2	tveganja/bremena in koristi so uravnoveženi
		2	uravnoveženost koristi s tveganji/bremeni je nejasen
C=šibek	manjše raziskave, restrospektivne raziskave, študije primerov		

Antikoagulacijska zdravila



KUMARINI

- zavirajo delovanje vitamina K
- varfarin ([Marevan](#)), acenokumarol ([Sintrom](#))

ZAVIRALCI TROMBINA

- z neposrednim, reverzibilnim učinkom na trombin
- dabigatran ([Pradaxa](#))

ZAVIRALCI FAKTORJA Xa

- selektivno se vežejo tako na prosti faktor Xa kot na vezan faktor Xa
- rivaroksaban ([Xarelto](#)), apiksaban ([Eliquis](#))

NIZKOMOLEKULARNI HEPARINI (NHM)

- ključna je vezava z antitrombinom, inhibirajo predvsem faktor Xa
- podkožne injekcije, takojšni antikoagulacijski učinek
- dalteparin ([Fragmin](#)), enoxaparin ([Clexane](#)) in nadroparin ([Fraxiparine](#)).

Vodenje AK terapije splošno

Bolniki, ki ambulantno začenjajo AKT z varfarinom naj začnejo z 10 mg varfarina prva 2 dni, nato odmerjanje glede na INR.	2C
Za bolnike s stabilnim INR se svetuje kontrola INR na 12 tednov .	2B
Ena vrednost INR izven meja za $\leq 0,5$ nad ali pod terapevtskim oknom: nadaljuje z istim odmerkom in kontrola čez 1 do 2 tedna.	2C
Bolnike, ki imajo sicer stabilen INR ob eni subterapevtski vrednosti INR, ne prevajamo na heparin.	2C
Bolnikom na VKA(antagonisti vit.K) odsvetujemo uporabo NSAR vključno z ciklooksigenaza-2 selektivnimi NSAR in nekatere antibiotike (azitromicin, klaritromicin, ciprofloksacin, amoksicilin s klavulansko kislino...)	2C
Bolnikom na VKA(antagonisti vit.K) odsvetujemo uporabo antiagregacijske terapije razen v primeru, ko korist zdravljenja pretehta možno škodo zaradi krvavitve (bolniki z mehanskimi umetnimi srčnimi zaklopkami, bolniki z AKS, ali bolniki po stentiranju)	2C
Bolniki na NMH s kronično ledvično boleznijo (GF < 30 ml/min) , se svetuje znižana doza NMH.	2C
Pri ukinitvi VKA se svetuje takojšnja in ne postopna ukinitev.	2C

Preprečevanje VT pri nekirurških bolnikih (ambulantno)

Bolnikom z rakom, ki nimajo drugih DT za VT, se odsvetuje rutinsko preventivo s heparini.	2B
Bolnikom z rakom, ki nimajo drugih DT za VT, se odsvetuje rutinsko preventivo z VKA (kumarini).	1B
Bolnikom s čvrstimi tumorji in DT za VT (prejšnja VT, imobilizacija, hormonska terapija, inhibitorji angiogeneze, talidomidom in lenalidomidom) in imajo nizko tveganje za krvavitve se svetuje preventivno heparine raje kot nič.	2B
Kronično nepokretnim bolnikom doma ali v DU odsvetujemo rutinsko tromboprofilakso.	2C
Potnikom na dolгих letih s tveganjem za VT (prejšnja VT, tik po operaciji ali poškodbi, omejeno gibljivi, zelo debeli, stari, aktivna rakava bolezen, nosečnost, estrogenska terapija, trombofilija) se svetuje vaje, sedenje ob hodniku v letalu, pogosto vstajanje.	2C
Potnikom na dolгих letih s tveganjem za VT (kot zgoraj) se svetuje elastične dokolenke (15-30 mm Hg pritiska), za vse ostale se te nogavice odsvetuje.	2C
Potnikom na dolгих letih se odsvetuje uporabo aspirina ali antikoagulantov za preventivo VT.	2C
Osebam z asimptomatsko trombofilijo (brez prejšnje VT) se odsvetuje mehansko ali farmakološko tromboprofilakso.	1C

Preprečevanje VT pri ortopedskih (krv) bolnikih

TEP kolka, kolena	LMWH, fondaparinux, apixaban, dabigatran , LDUH, rivaroxaban , VKA, aspirin minimalno 10 do 14 dni raje kot brez trombopofilakse	1B za vse
	Intermitentna pnevmatična kompresijska naprava (IPCD) minimalno 10 do 14 dni raje kot brez trombopofilakse	1C
Op.zloma kolka	LMWH, fondaparinux, LDUH, VKA, aspirin minimalno 10 do 14 dni raje kot brez trombopofilakse	1B za vse
	Intermitentna pnevmatična kompresijska naprava (IPCD) minimalno 10 do 14 dni raje kot brez trombopofilakse	1C
TEP kolka, kolena (ne glede na IPCD ali trajanje terapije)	Priporoča se LMWH raje kot fondaparinux, apixaban, dabigatran, LDUH, rivaroxaban	2B
	Priporoča se LMWH raje kot VKA ali aspirin	2C
Večje ortop. operacije, bolniki ne marajo injekcij	Apixaban ali dabigatran (če sta nedostopna pa rivaroxaban ali VKA) raje kot druge možnosti	1B
Poškodbe sp. dela sp. okončin z imobilizacijo	Nič profilakse raje kot trombopofilakso z zdravili	2C
Artroskopija kolena brez predhodne VT	Nič profilakse raje kot trombopofilakso z zdravili	2B

AKZ po preboleli venski trombozi

Venska tromboza	AKZ	Trajanje
Prva VT okončin s prehodnim sprožilnim dej.	kumarini ali NOAK	3 M
Prva idiopatska VT okončin:		
- distalna (golenska)	kumarini ali NOAK	3 M
- proksimalna	Kumarini ali NOAK	najmanj 6 M
Prva VT neobičajnih lokalizacij	kumarini	do 12 M
VT pri bolnikih z rakom	NMH kumarini	1. do 6. M do ozdravitve
VT pri antifosfolipidnem sindromu	kumarini	trajno
Druga VT: obe s preh. sprožilnim dejavnikom	kumarini ali NOAK	3–6 M
Druga idiopatska VT	kumarini ali NOAK	trajno
Več kot dve VT	kumarini ali NOAK	trajno
Spontani povrhnji tromboflebitis	fondaparin	45 dni

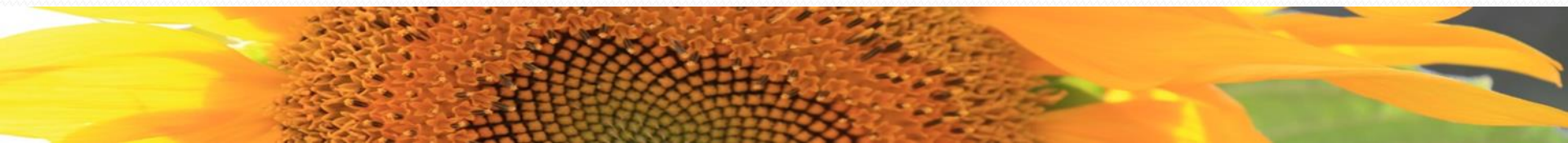
Antitrombotično zdravljenje proksimalne VT - trajanje

VT sprožilni dejavnik: operacija, nekirurški prehodni vzroki	3 mesece raje kot krajše ali daljše obdobje	1B
Idiopatska VT (dist. ali proks.) Idio. proks. VT (zmerno tveganje za krvavitve)	3 mesece raje kot krajše obdobje Daljše trajanja raje kot 3 mesece	1B 2B
Prva idiop. PVT (visoko tveganje za krvavitve)	3 mesece raje kot daljše obdobje	1B
2. idio. proks. VT (zmerno tveganje za krvavitve)	Daljše trajanja raje kot 3 mesece	2B
2. idio. proks. VT (visoko tveganje za krvavitve)	3 mesece raje kot daljše obdobje	2B
VT/aktivna rakava bolezen (zmerno tveganje za krvavitve)	Daljše trajanja raje kot 3 mesece	1B
Podaljšano AK zdravljenje	Ponovno oceni najmanj 1X letno	



AKZ po preboleli pljučni emboliji

Pljučna embolija	AKZ	trajanje
Prva PE s preh. sprožilnim dejavnikom	Kumarini ali NOAK	do 6 M
Prva idiopatska PE	Kumarini ali NOAK	najmanj 6 M
PE pri bolnikih z rakom	NMH	1. do 6. M
	kumarini	do ozdravitve
PE pri antifosfolipidnem sindromu	kumarini	trajno
Dve ali več PE	kumarini	trajno



Pljučna embolija: trajanje zdravljenja

PE sprožilni dejavnik: operacija, nekirurški prehodni vzroki	3 mesece raje kot krajše ali daljše obdobje	1B
Idiopatska PE	3 mesece raje kot krajše obdobje	1B
1.idiopatska PE (zmerno tveganje za krvavitve)	Daljše trajanje raje kot 3 mesece	2B
1.idiopatska PE (visoko tveganje za krvavitve)	3 mesece raje kot daljše obdobje	1B
2.idiopatska PE (zmerno tveganje za krvavitve)	Daljše trajanje raje kot 3 mesece	2B
2.idiopatska PE (visoko tveganje za krvavitve)	3 mesece raje kot daljše obdobje	2B
PE/akt. rakava bolezen (zmerno tveganje za krvavitve)	Daljše trajanje raje kot 3 mesece	1B
Podaljšano AK zdravljenje	Ponovno oceni najmanj 1X letno	

Bolniki s površinskim tromboflebitisom

PTF spodnjih okončin v dolžini najmanj 5 cm	Predlagana profilaktična doza fondaparinux ali LMWH v trajanju 45 dni raje kot brez antikoagulacije	2B
Bolniki zdravljeni z antikoagulacijo	Predlagan fondaparinux 2,5 mg/dan pred profilaktično dozo LMWH	2C
	Bolniki, ki ne marajo injekcij se bodo odločili za zdravljenje brez antikoagulacije (VT je redek zaplet)	



Antitrombotična terapija pri PAOB

Asimptomatska PAOB	Aspirin v dozi 75 do 100 mg raje kot brez aspirina	2B
Simptomatska PAOB	Aspirin v dozi 75 do 100 mg ali klopidogrel 75 mg/dan trajno NE dvojna antiagregacijska terapija (ASA+klopidogrel) NE antiagregacijske terapije skupaj z varfarinom	1A 2B 1B
Po PTA s stentom ali brez	Aspirin v dozi 75 do 100 mg ali klopidogrel 75 mg/dan trajno. Raje enojna kot dvojna antiagregacijska terapija	1A 2C
Po bypass krg. posegih	Aspirin v dozi 75 do 100 mg ali klopidogrel 75 mg/dan trajno Raje enojna antiagregacijska kot antiagregacijska in varfarin	1A 1B
Po bypasih pod kolenom z umetnimi grafti	Klopidogrel 75mg /d in aspirin 75 do 100 mg /d, raje kot samo aspirin v trajanju 1 leto	2C
Vsi ostali	Raje enoja kot dvojna antiagregacijska terapija	2B

Antitrombotična terapija pri karotidni stenozi

Asimptomatska karotidna stenoza	Aspirin v dozi 75 do 100 mg raje kot brez aspirina	2B
Simptomatska karotidna stenoza, tudi bolniki po karotidni endarterektomiji	Dolgotrajna antiagregacijska terapija s klopidogrelom 75 mg/d ali aspirin + dipiridamol (25mg+200mg 2krat/d) ali aspirin v dozi 75-100mg/dan, raje kot brez antiagregacijske terapije	1A
	Raje antiagregacijska terapija s klopidogrelom 75 mg/d ali aspirin + dipiridamol (25mg+200mg 2krat/d) kot aspirin v dozi 75-100mg/dan	2B

Nevalvularna atrijska fibrilacija (AF): antitrombotična terapija (AT) (european society of cardiology 2010)

AT za vse z AF razen za tiste pod 65 let (M in Ž) in s kontraindikacijami	1	A
Pri izbiri zdravila se tehta tveganje za možgansko kap in tveganje za krvavitve	1	A
CHA2DS2-VASc je priporočena lestvica za ocenjevanje tveganja za možg kap	1	A

Comparison of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc

CHADS₂ Risk Score^[a]

	Points
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 years	1
Diabetes	1
Stroke/TIA	2

CHA₂DS₂-VASc Risk Score^[b]

	Points
Congestive heart failure or LVEF ≤ 35%	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 years	2
Diabetes	1
Stroke/TIA/systemic embolism	2
Vascular disease (MI/PAD/aortic plaque)	1
Age 65-74 years	1
Sex category (female)	1

LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; PAD = peripheral artery disease; TIA = transient ischemic attack

a. Gage BF, et al. *JAMA*. 2001;285(22):2864-2870.

b. Lip GY, et al. *Am J Med*. 2010;123(6):484-488.

AKZ za preprečevanje možganske kapi ob atrijski fibrilaciji

Dejavnik tveganja	Točke
Congestive heart failure – srčno popuščanje	1
Hypertension – arterijska hipertenzija	1
Age – starost ≥ 75 let	2
Diabetes mellitus – sladkorna bolezen	1
Stroke – možganska kap, TIA ali sist.emb.	2
Vascular disease – žilne bolezni (AMI, PAOB, aortni plaki)	1
Age – starost 65 - 74 let	1
Sex category – ženski spol	1
Največje število točk	9

Zdravilo glede na točke
2 točki ali več
AKZ: VKA ali NOAZ
1 točka
<ul style="list-style-type: none">starost: VKA ali NOAZžilna bol: antiag. zdr.ženski spol: brez zdravil
0 točk
brez zdravil

Vrednotenje priporočil

(evropske smernice: European Society of Cardiology)

Razred	Koristnost, učinkovitost, uporabnost
I	Dokazi in/ali soglasje, da je zdravljenje ali postopek koristen, učinkovit, uporaben.
II	Nasprotujoči si dokazi ali nestrinjanje o uporabnosti/učinkovitosti.
Ila	Teža dokazov/mnenj je v korist uporabnosti/učinkovitosti.
Ilb	Uporabnost/učinkovitost je manj podprta z dokazi/mnenji.
III	Dokazi in/ali soglasje, da določen postopek ni učinkovit, uporaben ali je celo škodljiv.

Nivo dokazov	Vrste raziskav
A	Podatki iz več RCT ali meta analiz.
B	Podatki iz ene RCT ali velikih nerandomiziranih raziskav.
C	Konsenz ali mnenja strokovnjakov in/ali manjše raziskave, restrospektivne raziskave, registri.

stopnja	Sistem GRADE (omejitve raziskave, neskladnost izsledkov, neposrednost dokazov, nenatančnost, pristranosti)
močna	To zdravljenje je treba ponuditi.
šibka	Lahko razmislimo o drugih možnostih.

Novi oralni antikoagulanti (NOAC)

Pri bolnikih z AF, ki so težko vodljivi z VKA, ko pričakujemo stranske učinke VKA ali niso možne laboratorijske kontrole, se priporoča dabigatran, rivaroxaban ali apixaban	I	B
Če je priporočena oralna AK terapija, se presodi o uporabi NOAC (dabigatran, rivaroxaban ali apixaban), raje kot uporabi VKA za večino bolnikov z AF	II a	A
Dabigatran v dozi 2 x 150 mg za večino bolnikov, doza 2 x 110mg za starejše od 80 let, sočasni zdravili z interakcijo (verapamil) , bolnike s tveganjem za krvavitve (HAS-BLED 3 ali več), KLB (GF: 30-59 ml/I)	II a	B
Rivaroxaban v dozi 20mg/dan za večino bolnikov, doza 15 mg/dan za bolnike s tveganjem za krvavitve (HAS-BLED 3 ali več), KLB (GF: 30-59 ml/I)	II a	C
Kontrola ledvičnega delovanja v začetku, nato najmanj 1 x letno, ob KLB 2-3x letno	II a	B
Za bolnike s KLB (GF < 30 ml/min) se odsvetuje uporabo NOAC	III	A

Tveganje za krvavitve

Pri predpisu AT terapije (VKA, NOAC, aspirin/klopidogrel ali aspirin) se priporoča oceno tveganja za kvavitve

I

A

- **HAS-BLED 3 ali več = veliko tveganje, potrebna je previdnost in redne kontrole (A)**
- **DT, ki se jih lahko odpravi, se uredi (neurejena AH, neurejen INR, zdravila: NSAR (B))**
- **HAS-BLED se uporabi za oceno tveganja, ne pa za izključitev bolnikov za AK terapijo (B)**

II a

A/B

Tveganje za velike krvavitve ob antiagregacijski terapiji (aspirin/klopidogrel), pri starejših tudi samo aspirin je morda podobno kot pri oralni AK terapiji

II a

B

The HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic*	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

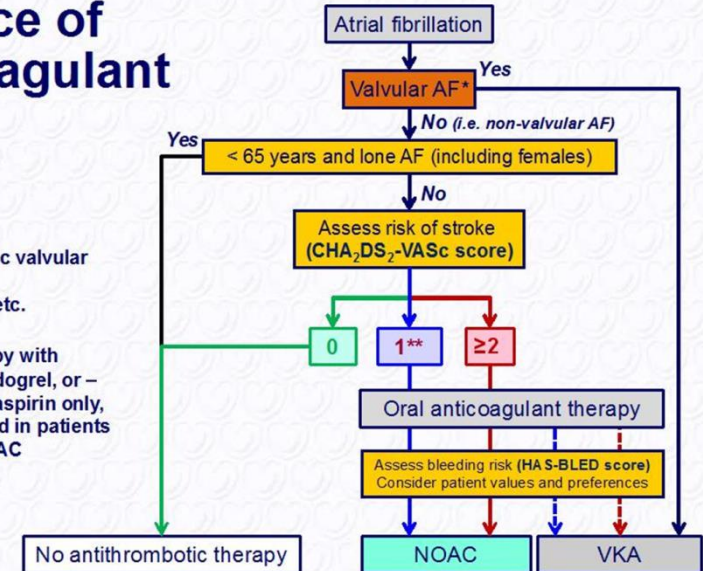
*Hypertension is defined as systolic blood pressure > 160 mmHg.
INR = international normalized ratio.

AK terapija pred konverzijo AF

Pri AF v trajanju 48 h in več ali neznanega trajanja, se priporoča oralno AK terapijo (VKA ali dabigatran) 3 tedne ali več pred in 4 tedne ali več po konverziji (elektro ali z zdravili)	I	B
Pri bolnikih s tveganjem za možgansko kap ali za ponovitev AF, naj bo AK terapija (VKA ali dabigatran) trajna tudi, če se povrnejo v sinusni ritem.	I	B

Choice of Anti-coagulant

- Includes rheumatic valvular AF, hypertrophic cardiomyopathy, etc.
- ** Antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel, or – less effectively – aspirin only, may be considered in patients who refuse any OAC

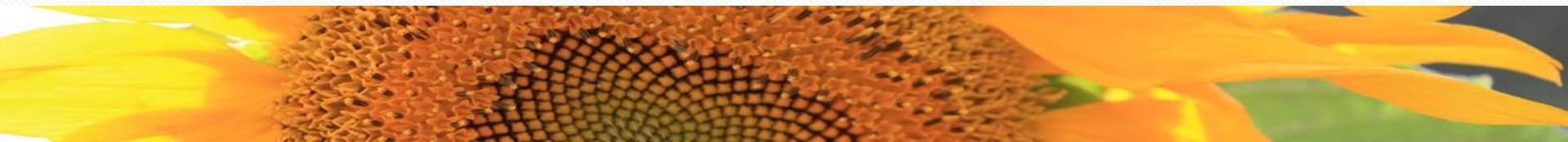


Protitrombotična zaščita: ishemični možganski dogodek (kap ali TIA)

Priporočilo	razred	nivo	GRADE
Po ishemičnem možganskem dogodku, ki ni posledica kardioembolije, se priporoča bodisi kombinacija aspirina in dipiridamola bodisi klopidogrel .	I	A	močno
Če bolnik ne preneša dipiridamola (glavobol) ali klopidogrela, se priporoča aspirin samostojno.	I	A	močno
Po ishemičnem možganskem dogodku, ki ni posledica kardioembolije, antikoagulacijska zaščita ni boljša od protitrombotične zaščite z aspirinom in se zato ne priporoča	III	B	močno

Protitrombotična zaščita: primarna preventiva

Priporočilo	razred	nivo	GRADE
Aspirina ali klopidogrela se ne priporoča osebam brez srčno-žilne bolezni zaradi povečanega tveganja za pomembne krvavitve.	III	B	močno



Protitrombocitna zaščita: koronarna bolezen

(european society of cardiology 2012)

Priporočilo	razred	nivo	GRADE
Po akutnem koronarnem dogodku (12 mesecev) dvojna protitromocitna zaščita z aspirinom in zaviralcem P2Y12 (tikagrelor ali prasugrel), če zanjo ni kontraindikacije (npr. nesprejemljivo tveganje za krvavitve)	I	B	močno
Klopidogrel se priporoča pri bolnikih, ki ne morejo prejeti tikagrelora ali prasugrela	I	A	močno
Pri kronični koronarni bolezni (> 12 mesecev po infarktu) se priporoča aspirin.	I	A	močno

AF in koronarna bolezen: AT zdravljenje

	1 mesec	Do 6 meseca	Do 12 meseca	Po 12 mesecu
Nizko tveganje za krvavitve v primerjavi s tveganjem za AKS ali trombozo stenta	OAK+A+C (IIaB)		OAK+A ali C(IIaC)	OAK (IB)
Veliko tveganje za krvavitve v primerjavi s tveganjem za AKS ali trombozo stenta	OAK+A + C (IIaB)	OAK+A ali C (IIaC)		OAK (IB)

OAK=oralno antikoagulacijsko zdravljenje
A=aspirin
C=klopidogrel

Vir: ESC guidelines 2016