

# 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)

Uravnoteženost koristi s tveganji in bremenami				
	koristi pretehtajo tveganja/bremena	tveganja/bremena pretehtajo koristi	tveganja/bremena in koristi so uravnoteženi	Nejasno, nesigurno
<b>visoko</b>	1A	1A	2A	
<b>srednje</b>	1B	1B	2B	
<b>šibko</b>	1C	1C	2C	2C

Nivo	Vrste raziskav		Koristnost/tveganja, bremena
<b>A=visok</b>	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>B=srednji</b>	RCT z neskladnimi izsledki ali dokazi iz močnih opazovalnih raziskav raziskav.	2	tveganja/bremena in koristi so uravnoteženi
		2	uravnoteženost koristi s tveganji/bremenami je nejasen
<b>C=šibek</b>	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
<b>Za bolnike s stabilnim INR se svetuje kontrola INR na 12 tednov .</b>	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
<b>Bolnike, ki imajo sicer stabilen INR ob eni subterapevtski vrednosti INR, ne prevajamo na heparin.</b>	2C
Bolnikom na VKA(antagonisti vit.K) <b>odsvetujemo uporabo NSAR</b> vključno z ciklooksigenaza-2 selektivnimi NSAR in nekatere antibiotike (azitromicin, klaritromicin, ciprofloksacin, amoksicilin s klavulansko kislino...)	2C
Bolnikom na VKA(antagonisti vit.K) <b>odsvetujemo uporabo antiagregacijske terapije</b> 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 <b>kronično ledvično boleznijo (GF &lt; 30 ml/min)</b> , se svetuje znižana doza NMH.	2C
Pri ukinitvi VKA se svetuje takojšnja in ne postopna ukinitev.	2C

# Preprečevanje VT pri nekirurških bolnikih (ambulantno)

<b>Bolnikom z rakom, ki nimajo drugih DT za VT, se odsvetuje rutinsko preventivo s heparini.</b>	<b>2B</b>
<b>Bolnikom z rakom, ki nimajo drugih DT za VT, se odsvetuje rutinsko preventivo z VKA (kumarini).</b>	<b>1B</b>
<b>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.</b>	<b>2B</b>
<b>Kronično nepokretnim bolnikom doma ali v DU odsvetujemo rutinsko tromboprofilakso.</b>	<b>2C</b>
<b>Potnikom na dolгих letih s tveganjem za VT (prejšnja VT, tik po operaciji ali poškodbi, omejeno gibljivost, zelo debeli, stari, aktivna rakava bolezen, nosečnost, estrogenska terapija, trombofilija) se svetuje vaje, sedenje ob hodniku v letalu, pogosto vstajanje.</b>	<b>2C</b>
<b>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.</b>	<b>2C</b>
<b>Potnikom na dolгих letih se odsvetuje uporabo aspirina ali antikoagulantov za preventivo VT.</b>	<b>2C</b>
<b>Osebam z asimptomatsko trombofilijo (brez prejšnje VT) se odsvetuje mehansko ali farmakološko tromboprofilakso.</b>	<b>1C</b>

# Preprečevanje VT pri ortopedskih (krv) bolnikih

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

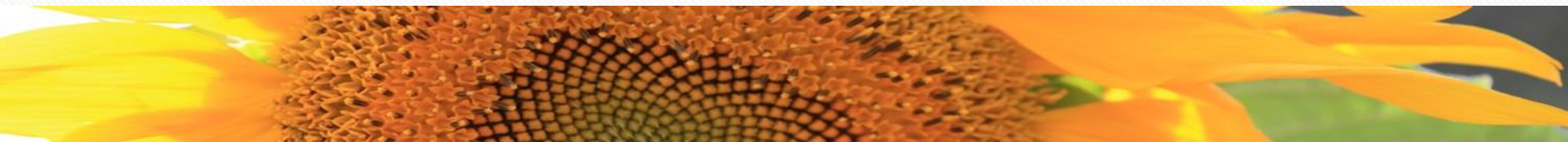
# AKZ po preboleli venski trombozi

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



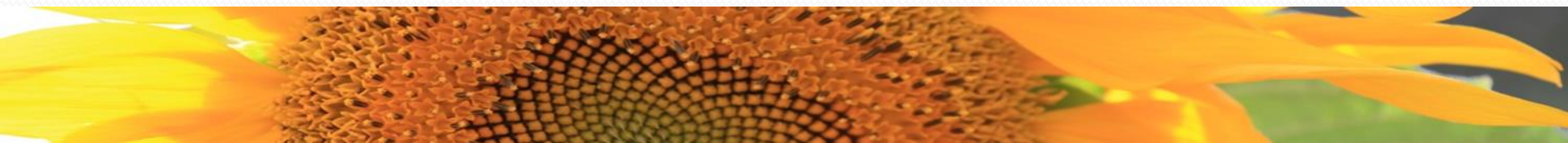
# Antitrombotično zdravljenje proksimalne VT - trajanje

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



# 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

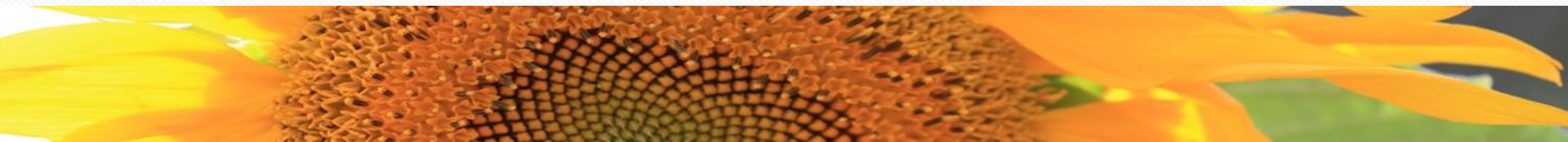


# Pljučna embolija: trajanje zdravljenja

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

# 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
	<b>Bolniki, ki ne marajo injekcij se bodo odločili za zdravljenje brez antikoagulacije (VT je redek zaplet)</b>	



# 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 <b>NE</b> dvojna antiagregacijska terapija (ASA+klopidogrel) <b>NE</b> 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

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

# 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 CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

### CHADS<sub>2</sub> Risk Score<sup>[a]</sup>

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

### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Risk Score<sup>[b]</sup>

	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 $\geq 75$ 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
<b>Največje število točk</b>	<b>9</b>

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



# Vrednotenje priporočil

(evropske smernice: European Society of Cardiology)

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

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

<b>stopnja</b>	Sistem GRADE (omejitve raziskave, neskladnost izsledkov, neposrednost dokazov, nenatančnost, pristranosti)
<b>močna</b>	To zdravljenje je treba ponuditi.
<b>šibka</b>	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

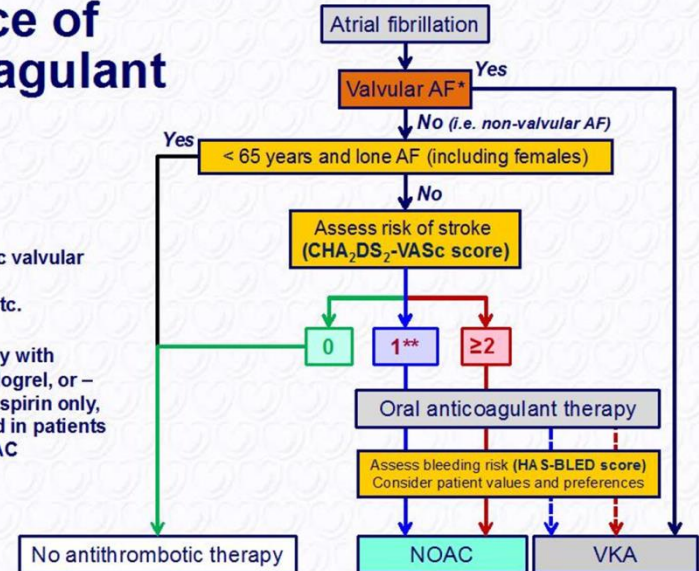
\*Hypertension is defined as systolic blood pressure > 160 mmHg.  
INR = international normalized ratio.

# 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 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

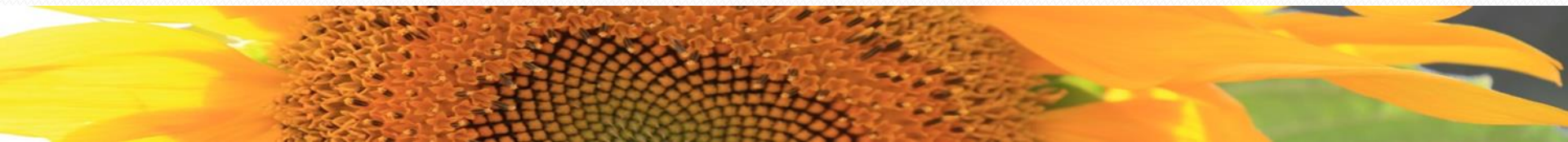


# Protitrombotična zaščita: ishemični možganski dogodek (kap ali TIA)

Priporočilo	razred	nivo	GRADE
Po ishemičnem možganskem dogodku, ki ni posledica kardioembolije, se priporoča bodisi <b>kombinacija aspirina in dipiridamola</b> bodisi <b>klopidogrel</b> .	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 klopidogeta 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 ( <b>12 mesecev</b> ) dvojna protitromocitna zaščita z aspirinom in zaviralcem P2Y12 (tikagrelor ali prasugrel), če zanjo ni kontraindikacije (npr. nesprejemljivo tveganje za krvavitve)	I	B	močno
<b>Klopidogrel se priporoča pri bolnikih, ki ne morejo prejeti tikagrelora ali prasugrela</b>	I	A	močno
Pri kronični koronarni bolezni (> 12 mesecev po infarktu) se priporoča aspirin.	I	A	močno

# AF in koronarna bolezen: AT zdravljenje

	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	HAS-BLED	1 mesec	Do 6 meseca	Do 12 meseca	Po 12 mesecu
AKS ali DES	≥ 2	0-2	OAK+A+C		OAK+A ali C	OAK
		≥ 3	OAK+A+C*	OAK+A ali C		OAK
	= 1	0-2	A+C		OAK+A ali C	OAK
≥ 3						
Elektivno BMS	≥ 2	0-2	OAK+A + C*	OAK+A ali C		OAK
		≥ 3				
	= 1	0-2	A+C	OAK+A ali C		OAK
		≥ 3				

OAK=oralno antikoagulacijsko zdravljenje  
 A=aspirin  
 C=klopidogrel

Vir: Vene N. Slovenska priporočila za AKZ  
 2014



**Hvala za vašu pozornost**

