

Gregor Tratar  
Nina Vene  
Alenka Mavri



UPORABA  
ANTIAGOAGULACIJSKIH  
ZDRAVIL

## INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

	Heparini	Varfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Akutna venska tromboza in pljučna embolija pri hemodinamsko stabilnem bolniku	+	+	+	+	+
Preprečevanje trombemboličnih dogodkov pri bolnikih po preboleli venski trombozi in pljučni emboliji	+	+	+	+	+
Preprečevanje kardioemboličnih dogodkov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo	-	+	+	+	+
Preprečevanje kardioemboličnih dogodkov pri bolnikih z umetnimi srčnimi zaklopkami	-	+	-	-	-

\* le ob sočasnem prehodnem zdravljenju s heparini

## ODMERKI PERORALNIH ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL PRI RAZLIČNIH INDIKACIJAH

Indikacija	Zdravilo	Odmerek
Atrijska fibrilacija	<b>Varfarin</b>	Glede na INR [2-3]
	<b>Dabigatran</b>	2 x 150 mg
	- oGF 30-50 ml/min	2 x 110 mg
	- starost >75 let, zvečano tveganje za krvavitev	
Rivaroksaban	- oGF 30-50 ml/min	20 mg 15 mg
	<b>Apiksaban</b>	2 x 5 mg
	- kreatinin >133 µmol/l in starost >80 ali tel. teža <60 kg	2 x 2,5 mg
Venska tromboza/ pljučna embolija	<b>Varfarin</b>	Glede na INR [2-3]
	<b>Rivaroksaban</b>	15 mg/12 h od 1. do 21. dne, nato 20 mg dnevno.
Preprečevanje venske tromboze/ pljučne embolije po zaključku vsaj 6 mesečnega zdravljenja venske tromboze/pljučne embolije	<b>Rivaroksaban</b>	10 ali 20 mg
	<b>Apiksaban</b>	2x2,5 mg
	<b>Dabigatran</b>	2x150 mg
Venska tromboza/ pljučna embolija	<b>Dabigatran</b>	2 x 150 mg
	- starost >75 let, zvečano tveganje za krvavitev - NMH najmanj 5 dni pred začetkom zdravljenja z dabigatranom	2 x 110 mg
Venska tromboza/ pljučna embolija	<b>Apiksaban</b>	2 x 10 mg prvih 7 dni, nato 2 x 5 mg

## KOAGULACIJSKE PREISKAVE

Zdravilo	aPTČ	antiXa	PČ	INR	Razredčen trombinski čas (DTT, Hemoclot)
Nefrakcionirani heparin (NFH)	+	-	-	-	-
Nizkomolekularni heparini (NMH)	-	+ <sup>1</sup>	-	-	-
Varfarin	-	-	-	+	-
Dabigatran	+/- <sup>2</sup>	-	-	-	+
Rivaroksaban	-	+ <sup>3</sup>	+/- <sup>2</sup>	-	-
Apiksaban	-	+ <sup>4</sup>	-	-	-

<sup>1</sup> po umeritveni krivulji za nizkomolekularne heparine  
<sup>2</sup> samo za kvalitativno oceno učinka

<sup>3</sup> po umeritveni krivulji za rivaroksaban  
<sup>4</sup> po umeritveni krivulji za apiksaban

Tisk zloženke so omogočila podjetja:



## ZAMENJAVE ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

### Zamenjava varafrina z NOAK

INR	Uvedba NOAK isti dan
< 2	Uvedba NOAK isti dan
2,0 – 2,5	Uvedba NOAK naslednji dan
> 2,5	Uvedbo NOAK odložimo, dokler INR ne doseže 2,5 ali manj

NOAK - nova oralna antiokoagulacijska zdravila

### Zamenjava NOAK z varfarinom

oGF (ml/min)	Zamenjava NOAK z varfarinom
>30	- uvedemo varfarin, - zdravljenje z NOAK nadaljujemo, - prvi INR določimo 3. dan po uvedbi varfarina, nato pa na 1 – 2 dni (pred zaužitjem NOAK) in prilagajamo odmerke varfarina - NOAK ukinemo, ko je INR > 2,0 - nadaljujemo s prilagajanjem odmerkov varfarina ob pogostih kontrolah INR
≤ 30	- uvedemo varfarin, - zdravljenje z NOAK nadaljujemo še 1 dan, - INR določimo 2. dan zdravljenja z varfarinom, - NOAK ukinemo 2. dan po uvedbi varfarina, ne glede na INR, - nadaljujemo s prilagajanjem odmerkov varfarina ob pogostih kontrolah INR

### Zamenjava heparinov in NOAK

	Staro zdravilo			
	NFH	NMH	Dabigatran (D)	Rivaroksaban in apiksaban (R/A)
Novo zdravilo	NFH	NFH uvedemo, ko je čas za naslednji odmerek NMH	NFH uvedemo, ko je čas za naslednji odmerek D	NFH uvedemo, ko je čas za naslednji odmerek R/A
	NMH	NFH ukinemo in uvedemo NMH	Uvedba NMH, ko je čas za naslednji odmerek D	Uvedba NMH, ko je čas za naslednji odmerek R/A
	Dabigatran (D)	NFH ukinemo in uvedemo D	Uvedba D, ko je čas za naslednji odmerek NMH	D uvedemo, ko je čas za naslednji odmerek R/A
	Rivaroksaban in apiksaban (R/A)	NFH ukinemo in uvedemo R/A	Uvedba R/A, ko je čas za naslednji odmerek NMH	- oGF > 50 ml/min: R/A uvedemo 12-24 h po zadnjem odmerku D - oGF 30-50 ml/min: R/A uvedemo 24-48 h po zadnjem odmerku D

## PRIPRAVA BOLNIKOV S PERORALNIMI ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI NA INVAZIVNE POSEGE

### Ocena tveganja za krvavitev ob posegu:

Majhni posegi	Posegi z zmernim tveganjem za krvavitev	Posegi z velikim tveganjem za krvavitev
Stomatološki posegi	Manjše abdominalne operacije	Punkcije parenhimskih organov
Operacija sive mreže	Torakalne operacije	Nevrokirurške operacije
Povrhnje rane	Punkcije sklepov	Urološke operacije
Punkcija bezgavk	Biopsije GIT	Srčnožilne operacije
Punkcija kostnega mozga	Punkcije velikih arterij	Operacije zaradi raka
Punkcije seroznih votlin		Ortopedske operacije
Endoskopije prebavil		Večje abdominalne operacije
		Polipektomije GIT

## PRIPOROČILA ZA ANTIAGREGACIJSKO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI S KORONARNO BOLEZNIJO

Prvi odmerek zdravila pri AKS:

Vzdrževalni odmerek zdravila:

acetilalicilna kislina 250 mg p.o. ali i.v.  
ticagrelor 180 mg p.o.  
prasugrel 60 mg p.o.  
klopidogrel 600 mg p.o.

100 g p.o./dan  
2x90 mg p.o./dan  
10 mg p.o./dan  
75 mg p.o./dan

◊ veliko tveganje za aterotrombotične dogodke: starost >50 let, in ena ali več od naslednjih lastnosti: starost 65 let ali več, sladkorna bolezen, ki zahteva zdravljenje, drugi spontani MI, večžilna koronarna bolezen ali kronična ledvična bolezen, opredeljena z oceno čistka kreatinina <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

2. pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo po PCI, pri katerih je zdravljenje z DAPT potekalo brez zapletov zaradi krvavitve in imajo veliko tveganje za aterotrombotične dogodke ter majhno tveganje za krvavitev, za neprekinjeno nadaljevalno zdravljenje z DAPT s klopidogrelom za >6 mesecev in <30 mesecev (po presoji kardiologa, II b/A)

3. pri bolnikih s stabilno koronarno boleznijo - zdravljenje z acetiilsalicilno kislino v odmerku 100 mg dnevno doživljenjsko ali do pojava kontraindikacij, zdravilo drugega izbora je klopidogrel  
4. pri odraslih bolnikih s stabilno koronarno boleznijo (KB) in/ali simptomatično periferno arterijsko boleznijo (PAB) in velikim tveganjem za ishemične dogodke, ki se ne zdravijo z DAPT ali antiokoagulantnim zdravilom  
- zdravljenje z acetiilsalicilno kislino 100 mg/dan in rivaroksabanom 2x2,5 mg/dan je indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov

pri odraslih bolnikih s KB ali simptomatično PAB z velikim tveganjem za ishemične dogodke [zdravilo je registrirano, ni še uvrščeno na listo ZZSZ in v ESC smernice].

Bolezensko stanje	ZDRAVILO	TRAJANJE ZDRAVLJENJA	Razred priporočila/raven dokazov
<b>AKS-DAPT</b> ne glede na način zdravljenja:		-12 mesecev	I A
- zdravljenje z zdravili, - PCI: DES, DCB, BMS, - kirurška revaskularizacija	A+T ali A+P <sup>o</sup> ; A+C*	-6 mesecev pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev†	II a/B
- BRS		>12 mesecev	II a/C
<b>SKB</b> ne glede na način zdravljenja:			
- PCI: BMS, DCB ali DES	A+C	6 mesecev	I A
		pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev†:	
		-1 mesec	II b/C
		-3 mesece	II a/B
- BRS	A+T ali A+P; A+C*	>12 mesecev	II a/C

AKS-akutni koronarni sindrom, SKB-stabilna koronarna bolezen, A-Acetiilsalicilna kislina, T-tikagrelor, P-prasugrel, C-klopidogrel, PCI-perkutani koronarni poseg, BMS-kovinska žilna opornica, DES-s citostatikom prevlečena žilna opornica, DCB-s citostatikom prevlečen balon, BRS-biorazgradljiva žilna podpornica, ESC- Evropsko združenje kardiologov, DAPT-dvojno antiagregacijsko zdravljenje

A+P<sup>o</sup>: pri bolnikih, pri katerih bo izvedena koronarografija  
\*C-klopidogrel: zdravilo izbire, če ni možna uporaba T ali P [Kontraindikacije za tikagrelor: prejšnje intrakranialne krvavitve ali aktualna krvavitev, Kontraindikacije za prasugrel: prejšnje intrakranialne krvavitve, prehodna ishemična kap ali prehodni ishemični napad ali stalne krvavitve; prasugrel ni priporočljiv za bolnike, stare >75 let ali telesno težo <60 kg, vključno s tistimi z indikacijo za antiokoagulantno zdravljenje.  
Klopidogrel (300 mg prvi odmerek pri bolnikih, starih <75 let, vzdrževalni odmerek 75 mg na dan), ob sočasnem zdravljenju z A, je priporočen pri bolnikih s STEMI, ki so zdravljeni s trombolizo.

‡ veliko tveganje za krvavitev: točkovnik PRECISE DAPT >25 [www.precisedaptscore.com]  
† prirejeno po ESC smernicah: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

### PRIPRAVA NA POSEG

#### POSEG ODLOŽIMO:

- BMS: 1 mesec
- DES: 6 mesecev (najmanj 3 mesece)

#### POSEG NUJEN:

posvet z intervencnim kardiologom!!

VARFARIN, DABIGATRAN, RIVAROKSABAN IN APIKSABAN: prehodno ukinemo  
ASA: ne ukinjamo (izjemoma pri velikem tveganju za krvavitev 10 dni pred posegom)  
KLOPIDOGREL, TIKAGRELOL: ukinemo 5 dni pred posegom  
PRASUGREL: ukinemo 7 dni pred posegom

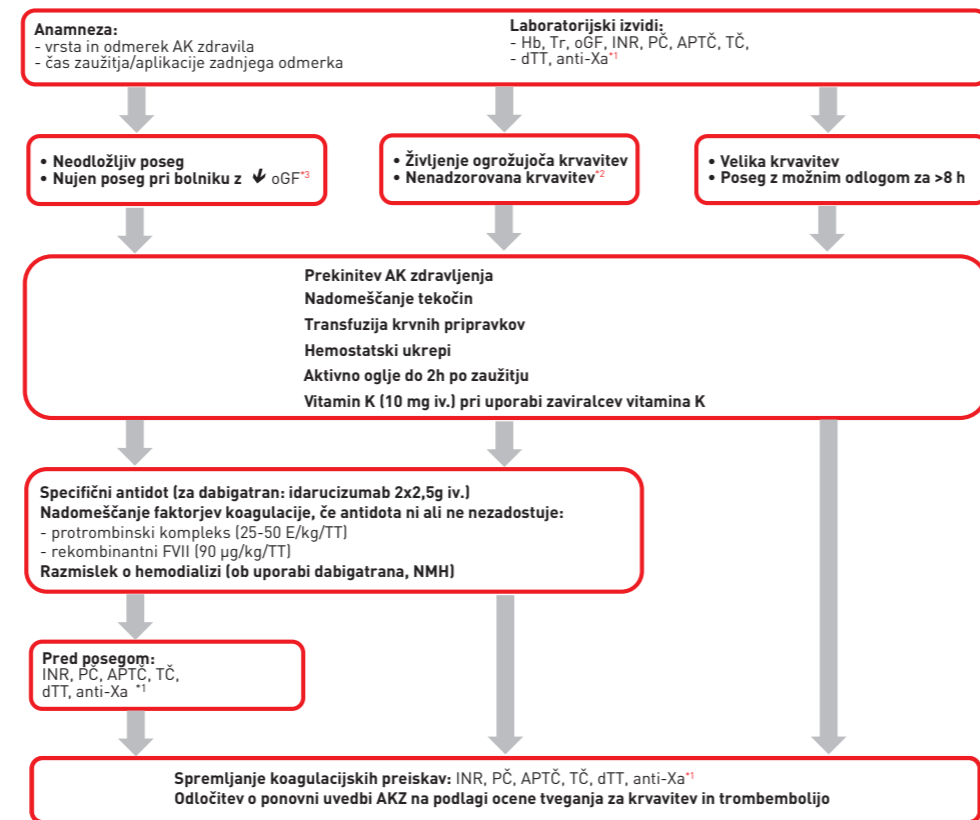
## PRIPRAVA BOLNIKOV S PERORALNIMI ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI NA INVAZIVNE POSEGE

Tveganje za krvavitev	Zdravilo	oGF (ml/min)	Ukinitev pred posegom	Premostitveno zdravljenje pred posegom	Koagulacijski testi na dan posega	Premostitveno zdravljenje po posegu	Ponovna uvedba po posegu
Majhno	Varfarin	/	Ne	Ne	INR <sup>1</sup>	Ne	/
	Dabigatran Rivaroksaban Apiksaban	/	≥18 ur	Ne	Ne	Ne	12-24 ur
Zmerno	Varfarin	/	5 dni	Terapevtski odmerki NMH le pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za tromboembolijo <sup>4</sup>	PČ, INR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>preventivni odmerki NMH 6-12 h po posegu</li> <li>terapevtski odmerki NMH 24 h po posegu le pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za tromboembolijo<sup>4</sup></li> </ul>	Na dan posega zvečer
	Dabigatran Rivaroksaban Apiksaban	>50	≥24 h	Ne	Ne	Ne	≥24 h
	Dabigatran Rivaroksaban Apiksaban	30-50	≥48 h	Ne	Individualno*	Ne	≥24 h
	Varfarin	/	≥5 dni	Terapevtski odmerki NMH le pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za tromboembolijo <sup>4</sup>	PČ, INR <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>preventivni odmerki NMH 6-12 h po posegu</li> <li>terapevtski odmerki NMH 48-72 h po posegu le pri bolnikih z zelo velikim tveganjem za tromboembolijo<sup>4</sup></li> </ul>	Dan po posegu
Veliko	Dabigatran	>50	48-96 h	Ne	Individualno*	Ne	48-72 h
	Dabigatran	30-50	≥96 h	Ne	Individualno*	Ne	48-72 h
	Rivaroksaban Apiksaban	>50	≥48 h	Ne	Individualno*	Ne	48-72 h
	Rivaroksaban Apiksaban	30-50	≥48 h	Ne	Individualno*	Ne	48-72 h

\* priporočeno pri bolnikih z ledvično odpovedjo in pri tistih s povečanim tveganjem za krvavitve

- <sup>1</sup> Poseg opravimo ob INR 2,0 – 2,5  
<sup>2</sup> Poseg opravimo ob INR < 1,5  
<sup>3</sup> Poseg opravimo ob INR < 1,3
- <sup>4</sup> Zelo veliko tveganje za tromboembolijo:  
 - AF s CHASD2 5-6  
 - AF z mitralno stenozo  
 - mehanske umetne srčne zaklopke
- do 3 mesece po arterijski emboliji  
 - do 3 mesece po venski tromboemboliji  
 - antifosfolipidni sindrom

## UKREPI OB VELIKI KRVAVITVI IN OB NUJNEM POSEGU



<sup>1</sup>: dTT - razredčen trombinski čas, ki ga določamo ob zdravljenju z dabigatranom prilagojeni anti-Xa, ki ga določamo ob zdravljenju z rivaroksabanom, apiksabanom in NMH

<sup>2</sup>: življenje ogrožajoča krvavitev: hemodinamska nestabilnost, padec Hb>50g/L, mesto: znotrajlobanjska, perikardialna, ob disekciji aorte, ...  
**nenadzorovana krvavitev:** ki se ne ustavi ob nespecifičnih ukrepih, nedostopna mehanični hemostazi.

<sup>3</sup>: neodložljiv poseg: ob krvavitvi v telesne votline s padcem Hb>20g/L, perforacija votlega organa v trebuhu ali prsnem košu, utesnitveni sindromi, akutna okvara živca zaradi pritiska, akutna zapora ali poškodba velike ali funkcijsko pomembne žile.  
**nujen poseg pri bolniku z ↓ oGF < 30 ml/min:** kadar pri bolniku na NOAK ali NMH posega ni mogoče odložiti tako, da bi učinek AKZ izvenel.

AK – antikoagulacijsko  
 Hb – hemoglobin  
 Tr – trombociti  
 oGF – ocena glomerulne filtracije  
 INR – mednarodno umerjeno razmerje  
 APTČ – aktivirani parcialni trombinski čas  
 TČ – trombinski čas  
 NOAK – neposredna peroralna antikoagulacijska zdravila  
 NMH – nizkomolekularni heparin  
 TT – telesna teža

### Dodatno:

- Pri vseh bolnikih s kombiniranim protitrombotičnim zdravljenjem je potrebna zaščita za želodec (PPI).
- Ob antikoagulacijskem zdravljenju od zaviralcev P2Y<sub>12</sub> receptorja uporabljamo le klopidogetrel.
- Ob tretirnem zdravljenju ob uporabi varfarina vzdržujemo INR 2,0 – 2,5, ob uporabi novih peroralnih antikoagulantnih zdravil je potreben razmislek o nižjem odmerku.
- Odsvetujemo sočasno uporabo nesteroidnih antirevmatikov.

## PRIPOROČILA ZA PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI Z ATRIJSKO FIBRILACIJO

	Tveganje za tromboembolijo		Protitrombotično zdravljenje
	CHADS <sub>2</sub>	CHADS <sub>2</sub> -VASc	
>1	>1	antikoagulacijsko	
0	≥2	antikoagulacijsko	
0	1 (starost > 65 let)	antikoagulacijsko	
0	1 (žilne bolezni)	antiagregacijsko	
0	1 (ženski spol)	ni potrebno	
0	0	ni potrebno	

## PRIPOROČILA ZA PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI Z UMETNIMI ZAKLOPKAMI IN POPRAVO ZAKLOPK

	Položaj	Vrsta	Tip	Zdravljenje do 3 mesece	po 3. mesecu
Mehanske	Aortna	dvolistna, enolistna	St. Jude Medical, CarboMedics, Medtronic Hall	varfarin (2,0-3,0)	varfarin (2,0-3,0)
		kroglična	Starr-Edwards	varfarin (2,5-3,5)	varfarin (2,5-3,5)
	Mitralna	dvolistna, enolistna	St. Jude Medical, CarboMedics, Medtronic Hall	varfarin (2,5-3,5)	varfarin (2,5-3,5)
		kroglična	Starr-Edwards	varfarin (2,5-3,5)	varfarin (2,5-3,5)
		vse vrste	Starr-Edwards	varfarin (2,5-3,5)	varfarin (2,5-3,5)
Biološke	Aortna	z ogrođjem, šivna	Trifeca, Epic, Mitroflow, Mosaic, Magna, Hancock	varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
		z ogrođjem, brezšivna	Perceval S	aspirin 100 mg	aspirin 100 mg
		TAVI	Enable	aspirin 100 mg + klopidogetrel 75 mg (6 tednov)	aspirin 100 mg
			Intuity	varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
			Freedom Solo, Solo smart	aspirin 100 mg	aspirin 100 mg
				aspirin 100 mg + klopidogetrel 75 mg	aspirin 100 mg
	Mitralna		Epic, Magna	varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
	Trikuspidalna		Epic, Magna	varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
	Pulmonalna		Melody	aspirin 100 mg	aspirin 100 mg
Poprava obroča	Mitralna			varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
	Trikuspidalna			varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
	De Vega			aspirin 100 mg	aspirin 100 mg

## KOMBINIRANO PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI Z AF IN VSTAVLJENO ŽILNO OPORNICO

Vstavitev žilne opornice	Tveganje za krvavitve	1. mesec	do 6. meseca	do 12. meseca	po 12. mesecu
načrtovana	majhno	OAK + C + A	OAK + C ali A	OAK	
	veliko	OAK + C + A*	OAK + C ali A	OAK	
ob AKS	majhno	OAK + C + A	OAK + C ali A	OAK**	
	veliko	OAK + C + A*	OAK + C ali A	OAK	

OAK – peroralno antikoagulacijsko zdravljenje, A – aspirin, C – klopidogetrel, AKS – akutni koronarni sindrom  
 \* ob zelo velikem tveganju za krvavitve lahko aspirin opustimo

\*\* v kombinaciji z aspirinom ali klopidogetrelom ob zelo velikim tveganju za ishemične zaplete

# veliko tveganje za ishemične zaplete: predhodna tromboza v žilni opornici, vstavitev opornice v edino prehodno koronarno arterijo, difuzna koronarna bolezen, vstavitev treh ali več opornic ali razrešitev treh ali več zožitev, postavitev dveh opornic v razcepišče koronarne arterije, razrešitev kronične popolne zapore z vstavitvijo opornice

## TOČKOVNIKI

### ATRIJSKA FIBRILACIJA

CHADS <sub>2</sub>	Št. točk
C (congestive heart failure) – srčno popuščanje	1
H (hypertension) – arterijska hipertenzija	1
A (age) – starost 75 let ali več	1
D (diabetes) – sladkorna bolezen	1
S (stroke) – CVI ali TIA	2
<b>Največje število točk</b>	<b>6</b>

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

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Št. točk
C (congestive heart failure) – srčno popuščanje	1
H (hypertension) – arterijska hipertenzija	1
A (age) – starost 75 let ali več	2
D (diabetes) – sladkorna bolezen	1
S (stroke) – CVI, TIA ali sistemska embolija	2
V (valvular disease) – žilna bolezen (MI, PAOB, aortni plaki)	1
A (age) – starost 65 – 74 let	1
Sc (sex category) – ženski spol	1
<b>Največje število točk</b>	<b>9</b>

### HAS-BLED

HAS-BLED	Št. točk
H (Hypertension) – arterijska hipertenzija (sistolni tlak > 160 mmHg)	1
A (Abnormal liver/kidney function) – okvarjena ledvična ali jetna funkcija (po 1 točka)	1 ali 2
S (stroke) – CVI (posebno lakunarna)	1
B (bleeding) – predhodna krvavitve ali nagnjenost h krvavitvam	1
L (labile INR) – slabo urejeno antikoagulacijsko zdravljenje	1
E (elderly) – starost ≥ 65 let	1
D (drugs) – sočasno jemanje zdravil, ki povečajo tveganje za krvavitve in ali uživanje alkohola	1 ali 2
<b>Največje število točk</b>	<b>9</b>

Previdnost pri bolnikih s HAS-BLED>3

## PLJUČNA EMBOLIJA

Wellsovi kriteriji	Št. točk
Predhodna PE/GVT	1,5
Pulz 100/min ali več	1,5
Operacija ali imobilizacija v zadnjih 4 tednih	1,5
Hemoptize	1
Aktivni rak	1
Klinični znaki GVT	3
PE vsaj tako verjetna kot druga diagnoza	3
<b>Klinična verjetnost</b>	
<i>Tristopenjski sistem</i>	
Nizka verjetnost	0-1
Zmerna verjetnost	2-6
Visoka verjetnost	7 ali več
<i>Dvostopenjski sistem</i>	
PE ni verjetna	0-4
PE je verjetna	5 ali več

## GLOBOKA VENSKA TROMBOZA

Wellsovi kriteriji	Št. točk
Aktivni rak	1
Imobilizacija vsaj tri dni ali velika operacija v zadnjih 12 tednih	1
Obseg simptomatske goleni za 3 cm večji kot na drugi nogi	1
Prisotne kolateralne (nevarikozne) povrhnje vene	1
Otekline cele noge	1
Občutljivost v poteku globokih ven	1
Vtišljiv edem, omejen na simptomatsko nogo	1
Paraliza, pareza ali imobilizacija simptomatske noge	1
Predhodna GVT	1
Druga diagnoza vsaj tako verjetna kot GVT	-2
<b>Klinična verjetnost</b>	
<i>Tristopenjski sistem</i>	
Nizka verjetnost	-2-0
Zmerna verjetnost	1-2
Visoka verjetnost	3 ali več
<i>Dvostopenjski sistem</i>	
GVT ni verjetna	-2-1
GVT je verjetna	2 ali več