

Aktuálne postupy u pacientov so zlomeninami proximálneho femuru užívajúcich protidoštičkovú a antikoagulačnú liečbu

Current Management of Patients with Proximal Femur Fractures Receiving Antiplatelet and Anticoagulant Therapy

B. ŠTEŇO¹, A. BÁTOROVÁ², D. JANKOVIČOVÁ², T. PRIGANCOVÁ², J. HLOŽNÍK³, A. ŠVEC⁴, I. CHANDOGA¹

¹ II. ortopedicko-traumatologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

² Klinika hematológie a transfuziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

³ Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny, Nemocnica Sv. Cyrila a Metoda, Univerzitná nemocnica Bratislava

⁴ I. ortopedicko-traumatologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

SUMMARY

Proximal femur fractures (PFF) pose a major challenge in elderly patients with severe comorbidities and receiving antithrombotic therapy since according to the latest guidelines the surgery should be performed as soon as possible, preferably within 24 hours, to reduce mortality and morbidity. This review outlines the practical approach to surgical management of PFF that relies on increasing evidence of safety of early surgery in patients with PFF receiving antiplatelet and anticoagulant therapy. We have also used information from the existing evidence-based guidelines for elective/planned surgery in patients with antithrombotic therapy. The practical approach can be summarised as follows:

- Antiplatelet therapy – discontinuation of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel in monotherapy or in combination is not necessary prior to surgery. In case of bleeding, antifibrinolytic therapy is recommended as well as administration of platelet concentrate which is rarely needed.
- In patients taking warfarin, reversal of its effects is recommended by early administration of vitamin K to allow surgery to be performed within 24 hours. Prothrombin complex concentrate (PCC) as a second-line drug is reserved for extreme cases only. Warfarin therapy is resumed 24 hours after surgery.
- Direct oral anticoagulants must be discontinued 24–48 hours prior to surgery, possibly longer depending on the type of drug, time of administration of the last dose, and renal function. In extreme cases, an antidote (idarucizumab, off-label andexanet) can be administered prior to surgery, or PCC in case they are unavailable. Anticoagulation therapy is resumed in 24–48 hours.
- Neuraxial anaesthesia is possible when ASA is taken by the patient and in case of effective warfarin reversal.
- In early surgery and rapid restart of anticoagulant therapy, bridging therapy with LMWH is not indicated except for in cases with extreme risk of thrombosis.

Key words: proximal femur fracture, antiplatelet therapy, anticoagulant therapy, perioperative management.

ÚVOD

Zlomeniny proximálneho femuru (FPF) sú najčastejšími fraktúrami, ktoré vyžadujú operačnú liečbu. Ich incidencia sa v posledných rokoch významne zvýšila v súvislosti s predlžujúcim sa vekom populácie a zvyšujúcim sa podielom krehkých pacientov s osteoporózou a zníženou funkčnou kapacitou (12). Najvyšší výskyt osteoporotických FPF je v krajinách severnej Európy a USA, s vyšším zastúpením žien (6, 18). Aj Slovensko patrí ku krajinám s vyššou incidenciou osteoporotických FPF, ktorá činila v r. 2016 390/100 000 obyvateľov s 1,7násobnou prevahou žien oproti mužom, s dramatickým vekovým vzostupom incidence až na 2145/100 000 u jedincov nad 80 rokov (30). Podľa predpovedí do roku 2050 stúpne celosvetový výskyt osteoporotických fraktúr na 7 miliónov ročne (6, 12). Pri FPF predstavujú okrem stúpajúcej incidence problém aj s vekom súvisiace komorbidity a polypragmázia vrátane antitrombotickej

liečby, ktoré môžu ovplyvniť voľbu optimálneho času pre výkon operácie, ktorý priamo koreluje s morbiditou a mortalitou pacientov (13, 33). Oddialenie operácie nad 48 hodín je spojené s výskytom celkových komplikácií ako sú pneumónia, dekubity, pľúcny edém, tromboembolizmus (TE), infekcie močového traktu a neskorá mobilizácia a imobilizačný syndróm (52). Oddialenie operácie nad 24 hodín je rizikovým faktorom pre vznik infekcie v rane (5). Podľa kritérií správnej praxe v Spojenom kráľovstve z r. 2014 sa za ekonomicky efektívnu považovala včasná operácia FPF vykonaná do 36 hodín (53), ale súčasné odporúčania národných a medzinárodných ortopedických a anesteziologických spoločností zaraďujú operáciu FPF do kategórie urgentných operácií, ktoré sa majú vykonať za 6–24 hodín po prijatí pacienta (15, 34, 54, 55). Ortopedické operácie patria medzi výkony s vysokým rizikom krvácania ale aj TE komplikácií. Trombotické riziko vyplývajúce z operácie samotnej je u starších pacientov s FPF potenciované prítomnosťou

kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej komorbidity. Riziko krvácania je podmienené súčasnou antitrombotickou liečbou. Existujúce medzinárodné odporúčenia pre manažment operácií u pacientov užívajúcich antitrombotickú liečbu riešia prípravu na elektívne výkony, prípadne manažment pooperačného krvácania (17, 22, 24). Súčasná literatúra už však poskytuje dostatok zdrojov a dôkazov pre výkon včasnej a bezpečnej operácie aj u pacientov s FPF užívajúcich antitrombotickú liečbu (9, 12, 13, 15, 55).

Na základe prehľadu rozsiahlych zdrojov z literatúry a relevantných metaanalýz v publikácii predkladáme aktuálne dostupné dôkazy, ktoré môžu slúžiť ako praktický návod pre včasnú operáciu a perioperačný manažment pacientov s FPF užívajúcich protidoštičkovú a antikoagulačnú liečbu.

FRAKTÚRY PROXIMÁLNEHO FEMURU U PACIENTOV UŽÍVAJÚCICH ANTITROMBOTICKÚ LIEČBU

Takmer 30–40 % pacientov s FPF užíva antitrombotickú liečbu, z nich približne 50 % protidoštičkovú liečbu, 5–10,3 % warfarín a v súčasnosti sa zvyšuje podiel nových priamych orálnych antikoagulantov (direct oral anticoagulants – DOAC), ktorý u pacientov s FPF dosahuje takmer 20 % (15). Správne načasovanie operácie vyžaduje úzku spoluprácu ortopéda a anesteziológa, zhodnotenie rizika ochorení, pre ktoré pacient protidoštičkovú alebo antikoagulačnú liečbu užíva, informáciu o funkcii obličiek ale aj orientačnú znalosť farmakokinetických a farmakodynamických vlastností najčastejších antitrombotických liekov. Prípady pacientov s najvyšším rizikom TE komplikácií (mechanické chlopne, fibrilácia predsiení s nedávnou cerebrovaskulárnou príhodou ≤ 3 mesiace a venóznym tromboembolizmom s vysokým rizikom) (8), vyžadujú multidisciplinárny prístup s konzultáciou internistu, kardiológa, prípadne angiológa a hematológa. Pri časovaní operácie FPF u pacientov s antitrombotickou liečbou musia byť zodpovedané nasledovné otázky:

1. Je možná včasná operácia do 24 h?
2. Aké sú možnosti neuraxiálnej a celkovej anestézie?
3. Je operácia možná pri pokračovaní antitrombotickej liečby alebo ju treba prerušiť?
4. Aké sú potreby a možnosti reverzie antitrombotickej liečby?
5. Kedy je optimálny návrat k antitrombotickej liečbe v prípade jej prerušenia?

Protidoštičkové lieky

Antiagreganciá majú veľký význam v sekundárnej prevencii arteriálnych TE príhod a používajú sa v monoterapii alebo ako kombinovaná, tzv. duálna antiagregačná terapia (DAT), ktorá inhibuje dve rôzne cesty aktivácie krvných doštičiek. Podľa odporúčení American College of Chest Physicians (ACCP) u pacientov užívajúcich antiagregačnú liečbu nie je pred operáciou potrebné rutinné funkčné vyšetrenie trombocytov (9).

Acetylsalicylová kyselina (ASK) je ireverzibilný inhibitor cyklooxygenázy-1 (COX-1), ktorý zabraňuje agregácii trombocytov prostredníctvom zníženia produkcie tromboxánu A₂ (TX₂). Protidoštičkový účinok sa dostaví už za 30–40 minút po užití lieku a ovplyvní celú populáciu cirkulujúcich trombocytov. V minulosti sa uvádzali vyššie nároky na transfúznú liečbu po operácii FPF u pacientov užívajúcich ASK (23), ale nedávne štúdie dokázali, že operácia bez oddialenia a vysadenia ASK je bezpečná. Podľa odporúčení ACCP, Association of Anaesthetics of Great Britain and Ireland (AAGBI) a British Society of Haematology (BSH) nemá byť operácia FPF oddialená z dôvodu užívania aspirínu (9,15,19). Monoterapia s ASK nie je prekážkou ani pre neuraxiálnu anestéziu (17, 27, 44). Podľa ACCP môže byť ASK prerušená u nízkorizikových pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (ACS) (9) a podľa AAGBI odporúčení u pacientov bez angíny alebo nedávnych tranzitórnych ischemických atakov (TIA) (15). V prípade neočakávaného nadmerného krvácania sa odporúča podať v prvom rade kyselinu tranexámovú 15 mg/kg a účinok ASK možno zvrátiť podaním trombocytového koncentráту, ale táto liečba je málokedy potrebná (12, 13).

Manažment operácie FPF pri užívaní ASK:

- Operáciu FPF možno vykonať bez oddialenia a bez vysadenia alebo prerušenia ASK.
- Pri užívaní ASK možno bezpečne vykonať aj neuraxiálnu anestéziu.
- Vyšetrenie funkcie trombocytov pred operáciou nie je potrebné.
- Pri krvácaní je liekom prvej voľby kyselina tranexámová v dávke 15 mg/kg i.v., v prípade perzistujúceho krvácania sa zvaží podanie 2 transfúzných jednotiek (TU) trombocytového koncentrátu.

Klopidogrel ireverzibilne inhibuje receptor P2Y₁₂ membrány trombocytov a bráni ich agregácii indukovanej ADP. Plazmatický polčas klopidogrelu je približne 6 hodín a jeho koncentrácia po 24 klesá pod 2 %, preto je bezpečné vykonať operáciu 24 h po poslednej dávke bez ďalšieho oddialenia. Viaceré štúdie demonštrovali u pacientov užívajúcich klopidogrel zvýšené intraoperačné krvácanie, ale bez zvýšenia mortality a morbidity (7, 12, 51). Collyer a spol. poukázali na vyššie riziko kardiovaskulárných príhod po prerušení liečby klopidogrelom a oddialení operácie (4), preto smernice AAGBI odporúčajú včasnú operáciu aj u pacientov užívajúcich klopidogrel (15). Aj nedávny prehľad rozsiahlej systematickej analýzy dostupných dôkazov, v zhode s výsledkami ďalších štúdií (7, 42, 47), potvrdil bezpečnosť včasnej operácie FPF pri užívaní klopidogrelu, s marginálnym zvýšením krvácania, bez rozdielu v celkovej krvnej state, počte transfúzií a mortalite, s nižším výskytom komplikácií a s kratšou hospitalizáciou oproti operovaným pacientom bez klopidogrelu a pacientom s oddialenou operáciou kvôli užívaniu klopidogrelu (28). U pacientov užívajúcich klopidogrel sa dáva pred-

nost' celkovej anestézie, keďže neuraxiálna anestézia je možná len po päťdňovom vysadení lieku (17). Pri krvácaní je liekom prvej voľby kyselina tranexámová, trombocytový koncentrát má väčší účinok, ak sa podá 12–24 hodín po poslednej dávke klopidoogrelu (12, 36).

Manažment operácie FPF pri monoterapii klopidoogrelom:

- *Užívanie klopidoogrelu nie je dôvodom pre oddialenie operácie FPF.*
- *Včasnú operáciu možno vykonať bez vysadenia klopidoogrelu, ideálne 24 h po poslednej dávke v celkovej anestézii.*
- *Neuraxiálna anestézia je pri súčasnom užívaní klopidoogrelu kontraindikovaná.*
- *Pre možnosť krvácania je vhodné pred operáciou a 3 hodiny po operácii podať kyselinu tranexámovú a mať v rezerve trombocytový koncentrát.*

Inhibitory P2Y12 receptora novej generácie. V súčasnosti sa zvyšuje počet pacientov užívajúcich antiagreganciá so silnejším účinkom ako klopidoogrel, najmä po revaskularizačných výkonoch. **Prasugrel** je ireverzibilný inhibitor P2Y12 receptora a obnova funkcie doštičiek vyžaduje až 10 dní. **Ticagrelor** inhibuje ADP receptor reverzibilne, pôsobí rýchlejšie, ale kratšie ako klopidoogrel, na obnovu funkcie doštičiek stačí liek vynechať 2–4 dni. **Cangrelor** je intravenózný reverzibilný P2Y12 inhibitor, ktorý účinkuje okamžite, má polčas len 2,6–3,3 minúty a jeho účinok rýchlo ustupuje už behom jednej hodiny.

Zatiaľ nie sú dostupné štúdie a odporúčenia pre manažment urgentných operácií FPF pri užívaní týchto liekov. Ak riziko krvácania prevyšuje ischemické riziko, mala by sa liečba na krátko prerušiť (16). Treba si uvedomiť, že pri užívaní prasugrelu a ticagreloru je trombocytový koncentrát neúčinný ak sa podá skôr ako 12 h po poslednej dávke (8,12,35).

Manažment operácie FPF pri užívaní prasugrelu a ticagreloru:

- *Odporúčenia pre manažment urgentných operácií FPF pri užívaní prasugrelu a ticagreloru chýbajú.*
- *Konzultácia anesteziológa, kardiológa a prípadne angiológa, ktorý zväží krátke prerušenie liečby.*
- *Neuraxiálna anestézia je kontraindikovaná.*
- *Trombocytový koncentrát je pri užívaní prasugrelu a ticagreloru neúčinný.*

Duálna protidoštičková liečba

Duálna antiagregačná terapia (DAT) kombináciou ASK s P2Y12 inhibítorom (klopidoogrel, ticagrelor alebo prasugrel) je indikovaná u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ako nedávny ACS a perkutánna koronárna intervencia (PCI). Duálna liečba ASK/klopidoogrel nie je prekážkou pre vykonanie operácie FPF do 24 hodín, treba počítať s vyššou krvnou stratou a vyššími nárokmi na transfúziu. Morbidita a mortalita vyplývajúce z oddialenia operácie a TE

príhod po prerušení liečby však prevyšujú riziko peroperačného krvácania (9, 12, 16). Ak je potrebné antiagregačnú liečbu redukovat', dáva sa prednosť vynechaniu P2Y12 inhibítora (8, 16, 26). U pacientov s vysokým trombotickým rizikom (ACS < 1 mesiac, PCI < 3 mesiace) a rizikom trombózy stentu je potrebná konzultácia kardiológa, ktorý zväží potrebu premostenia krátko účinkujúcimi parenterálnymi inhibítormi receptora GPIIb/IIIa (eptifibatid, tirofiban) alebo P2Y12 receptora (cangrelor) (8, 16). U pacientov s mechanickými chlopňami užívajúcimi DAT sa tento postup paušálne neodporúča (9,35). V prípade krvácania sa aj pri DAT preferuje antifibrinolytická liečba (kyselina tranexámová) a až v druhej línii sa odporúča podať dve TU trombocytového koncentráta (19). Trombocytový koncentrát má väčší účinok, ak sa podá 12–24 h po poslednej dávke klopidoogrelu (12, 36). Neuraxiálna anestézia je pri DAT kontraindikovaná (13).

Manažment operácie FPF pri duálnej antiagregačnej liečbe:

- *U pacientov s duálnou antiagregačnou liečbou je možná včasná operácia FPF v celkovej anestézii.*
- *Neuraxiálna anestézia je pri DAT kontraindikovaná.*
- *U pacientov s vysokým trombotickým rizikom (nedávny ACS, PCI a stenty) konzultácia anesteziológa, kardiológa alebo angiológa, ktorý zväží premostovacu liečbu krátko účinkujúcimi intravenóznymi antiagreganciami (eptifibatid, tirofiban, cangrelor).*
- *Pre možnosť zvýšeného krvácania je vhodné pred operáciou a 3 hodiny po operácii podať kyselinu tranexámovú a mať v rezerve trombocytový koncentrát.*
- *Pri kombinácii ASK s prasugrelom alebo ticagrelorom nie je trombocytový koncentrát účinný, ak sa podá skôr ako 12 hodín po poslednej dávke týchto liekov.*

Antikoagulačná liečba antagonistami vitamínu K

Warfarín je nepriame antikoagulancium ktoré inhibuje syntézu vitamínu K dependentných koagulačných faktorov II, VII, IX a X a inhibítorov koagulácie proteínu C a S. Warfarín má stále svoje miesto v liečbe pacientov s fibriláciou predsiení s ochorením obličiek alebo valvulárnou patológiou, v liečbe pacientov s mechanickými srdcovými chlopňami a venóznym tromboembolizmom (VTE) pri súčasnom chronickom ochorení obličiek (12). Terapeutické rozpätie INR (international normalised ratio) pri účinnej liečbe je 2,0–3,0. Všeobecne sa akceptuje, že pri veľkých operáciách medzi ktoré patrí aj operácia FPF, by mala byť hodnota INR <1,5, hoci viaceré štúdie potvrdili, že ani hodnoty >1,5–1,7 nezvyšujú riziko krvácania a nároky na transfúzie (3). U pacientov užívajúcich warfarín sa v minulosti operácia FPF automaticky oddialila, čo malo negatívny dopad na mortalitu aj morbiditu (35, 49, 50). Dnes sa v snahe zabezpečiť včasnú operáciu odporúča okrem prerušenia warfarínu použiť aj niektorú z foriem reverzie jeho účinku (19).

Vitamín K je preferovaným liekom na reverziu warfarínu, keďže operácia FPF nie je okamžitá, ale urgentná s preferenciou výkonu do 24 hodín. Pacientovi užívajúcemu warfarín sa hneď pri prijatí aplikuje intravenózne (i.v.). Vitamín K v dávke 5 mg, ktorá na rozdiel od historických nízkych dávok 1–2,5 mg (11) má silnejší potenciál rýchlej korekcie INR, čím sa významne skráti čas do operácie (12, 16, 19). Ak za 6 hodín neklesne INR pod 1,5, podajú sa ďalšie dávky vitamínu K 1–2 mg v 6–12 intervaloch až do dosiahnutia INR <1,5. Systematický prehľad a metaanalýza 11 retrospektívnych a 3 prospektívnych štúdií u pacientov s FPF potvrdila, že reverzia warfarínu viedla k významnému skráteniu času do operácie o 45,3 h (95% CI 15,8–74,8 h) (49).

Ak bola počas operácie adekvátna hemostáza, liečba warfarínom sa rešartuje prvý pooperačný deň predošlou udržiavacou dávkou (8), prípadne 1,5–2násobnou dávkou počas 2 dní (16, 38).

Protrombín-komplex koncentrát (PCC) obsahuje vysoké koncentrácie faktorov II, VII, IX a X a predstavuje druhú líniu reverzie warfarínu pri neúspechu reverzie vitamínom K. PCC aplikovaný v dávke 20–30 IU/kg normalizuje hemostázu behom 5–10 minút. Hlavnou obavou podania PCC je riziko TE, ale nedávne štúdie potvrdili jeho bezpečnosť v selektovanej skupine pacientov s FPF (31). Jedinou výnimkou pre podanie PCC v prvej línii je urgentná operácia u mladých warfarinizovaných pacientov s intrakapsulárnou fraktúrou bedra, kde je indikovaná rýchla (< 6 h) fixácia, aby sa zabránilo avaskulárnej nekróze (48).

Čerstvo zmrazená plazma sa v druhej línii na reverziu warfarínu používa zriedkavo, jej nevýhodou je pomaly nastupujúci efekt (14–50 h), riziko objemového preťaženia, akútnej potransfúznej pľúcnej reakcie TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) a prenos infekcie.

Premost'ovacia liečba nízkomolekulovým heparínom (LMWH) pri prerušení warfarínu

Veľké randomizované kontrolované štúdie a početné observačné štúdie ukázali, že podávanie LMWH počas prerušenia warfarínu u pacientov s fibriláciou alebo mechanickými srdcovými chlopňami neovplyvnilo výskyt trombotických príhod, ale naopak zvýšilo krvácavé komplikácie, ktoré boli prekážkou skorého reštartu antitrombotickej liečby (8, 21, 41). Najnovšie odporúčenia ACCP a ESC (European Society of Cardiology) argumentujú proti premost'ovacej liečbe u pacientov liečených warfarínom pre fibriláciu, mechanické chlopne a VTE s nízkym rizikom TE (8, 9). Pri operácii FPF sa pri nízkom riziku TE premostenie s LMWH paušálne neodporúča (19), LMWH sa má zväziť len u pacientov s vysokým rizikom TE (11,13,16).

Manažment operácie FPF u pacientov užívajúcich warfarín:

- Pri prijíme pacienta vysadiť warfarín a už na pohotovosti podať 5 mg vitamínu K i.v.

- Kontrola INR za 6 h po podaní vitamínu K, ak je INR $\leq 1,5$ operácia je možná.
- Neuraxiálna anestézia je možná pri INR <1,5.
- Ak je INR po 6 hodinách >1,5, podávať 1–2 mg vitamínu K s kontrolami v 6 h intervaloch.
- PCC sa aplikuje až v druhej línii v dávke 20–30 IU/kg pri neúspechu vitamínu K upraviť hemostázu do 24 h.
- Liečba warfarínom sa rešartuje prvý pooperačný deň udržiavacou dávkou, prípadne sa prvé dva dni podajú dvojnásobné udržiavacie dávky warfarínu.
- Premostenie s LMWH počas prerušenia warfarínu nie je indikované, vrátane pacientov s fibriláciou a mechanickými chlopňami s nízkym rizikom TE. LMWH sa zväziť len vo vybraných prípadoch s najvyšším rizikom TE príhod.

Antikoagulačná liečba priamymi orálnymi antikoagulanciami

Priame orálne antikoagulanty zahŕňajú dve skupiny liekov: priame inhibítory koagulačného FXa označované ako xabany (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) a kompetitívny priamy inhibítor trombínu (dabigatran). DOAC sa používajú v liečbe a profylaxii VTE a v prevencii embolizácie pri nevalvulárnej fibrilácii predsení. V súčasnosti DOAC prevažujú v preskripcii antikoagulačných liekov a ich podiel sa zvyšuje aj v skupine pacientov s FPF (8,35).

Priame inhibítory FXa dosiahnu účinnú koncentraciu už za 2–4 hodiny a ich deklarovaný biologický polčas je 10–14 hodín. Podiel eliminácie obličkami predstavuje pri rivaroxabane 33 %, pri apixabane 27 % a pri edoxabane 50 %. Dabigatran dosiahne účinnú koncentraciu v plazme za 2 h, jeho biologický polčas je 12–17 h a až 85 % lieku sa eliminuje obličkami (13). V závislosti od funkcie obličiek a klírensu kreatinínu, ktorý môže predĺžiť efektívne polčasy DOAC, sa ich skutočný polčas pohybuje medzi 5–27 h (29).

Laboratórne monitorovanie liečby DOAC bežne nie je potrebné. Globálne koagulačné testy ako INR, parciálny tromboplastínový čas (aPTT), trombínový čas (TT) a skríning anti-Xa nie sú spoľahlivým indikátorom a nie sú lineárne závislé na dávke DOAC. Nedávno boli vyvinuté chromogénne testy na kvantitatívne vyšetrenie DOAC, ktoré stanovujú aktuálnu koncentraciu konkrétneho lieku v krvi (37). Za bezpečnú pre operáciu sa považuje koncentrácia < 50 ng/ml (8, 29). Tieto testy môžu byť užitočné pri rozhodovaní o reverzii účinku DOAC (antidotum, PCC), ale nie sú všade bežne dostupné.

Podľa odporúčení pre perioperačný manažment plánovaných operácií u pacientov užívajúcich DOAC sa pri vysokom riziku krvácania vynechajú inhibítory FXa 24–48 h a dabigatran v závislosti na funkcii obličiek 48–96 h pred operáciou (10, 16, 24). V literatúre sa hromadia informácie aj o operáciách FPF u pacientov užívajúcich DOAC. Systematický prehľad zahŕňajúci 34 štúdií a 39 449 pacientov potvrdil, že čas do operácie bol u pacientov užívajúcich DOAC o 13,7 h dlhší v porovnaní s pacientmi bez liečby, pričom väč-

šina pacientov absolvovala operáciu až za >48 h (50). Niekoľko štúdií demonštrovalo mierne vyššie nároky na transfúzie u pacientov operovaných do 24 h oproti pacientom bez DOAC (2, 49). V súčasnosti pribúdajú dôkazy, že aj u týchto pacientov môže byť včasná operácia FPF bezpečná (45). Kolodychuk a spol. pozorovali nesignifikantný rozdiel v čase do operácie, ktorý bol $20,1 \pm 9,7$ h u užívateľov DOAC oproti $18,7 \pm 10,5$ h v kontrolnom súbore bez DOAC ($p > 0,04$). Nebol prítomný rozdiel vo veľkom krvácaní, počte transfúzií a 30dňovej mortalite (20). Včasná operácia FPF u pacientov užívajúcich DOAC sa považuje za bezpečnú a nemala by byť oddialená (20,25). Signifikantne dlhší interval do operácie majú užívatelia DOAC, ak sa podrobujú neuraxiálnej anestézii (25).

U pacientov s FPF je pri prijatí dôležité zistiť typ a čas užitia lieku a vyšetriť funkciu obličiek. Vyšetrenie klirensu kreatinínu (CrCl) patrí k základnému profilu vstupných laboratórnych vyšetrení. Pri užívaní inhibítorov FXa je u pacientov s CrCl >30 ml/min možná operácia FPF v celkovej anestézii 24 h po poslednom užití lieku (2 polčasy rozpadu). Ak je CrCl <30 ml/min, odporúča sa odložiť operáciu o 48 h. Pri užívaní dabigatranu je operácia v celkovej anestézii možná v závislosti na funkcii obličiek za 24 alebo až za 96 h po poslednej dávke. Liečba DOAC sa rešartuje 24 h po operácii, pri vysokom riziku krvácania sa rešart posunie na 48 h (9, 13, 16, 35). Názory na možnosť neuraxiálnej anestézie v dostupných odporúčaníach pre plánované operácie nie sú jednotné, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) odporúča vynechať xabany 72 h a dabigatran podľa výsledku CrCl 3–5 dní (17). AAGBI odporúča 18hodinový interval u pacientov s profylaxiou a 48hodinový pri terapeutickú dávku rivaroxabanu (15).

Premost'ovacia liečba s LMWH sa počas prestávky v užívaní DOAC neodporúča vzhľadom na trojnásobne vyššie riziko krvácania bez redukcie tromboembolizmu (21). Rýchly nástup účinku DOAC po ich rešartovaní umožňuje vyhnúť sa LMWH po operácii (8, 16, 35, 43). Výnimku tvoria len pacienti s nedávnou (<3 mesiace) TE príhodou (VTE, ischémia mozgu, systémová embolizácia) a pacienti, ktorí v minulosti vyvinuli TE príhodu pri vynechaní DOAC (16).

Reverzia účinku DOAC je potrebná v prípade emergentnej operácie a pri život ohrozujúcom krvácaní. V súvislosti s operáciou FPF môže byť aktuálnou otázkou reverzie v prípade nutnosti urýchlenia operácie pri pretrvávajúcej vysokej koncentrácii priamych inhibítorov.

Idarucizumab (Praxbind®) je veľmi účinné antidotum dabigatranu. Ide o humanizovanú monoklonálnu protilátku proti dabigatranu. Je registrovaný pre inhibíciu dabigatranu u pacientov s veľkým krvácaním alebo v rámci prípravy na urgentnú chirurgickú intervenciu.

Andexanet (Ondexxa®) je modifikovaný rekombinantný FXa, ktorý inaktívuje inhibítory FXa v plazme. Biologický polčas andexanetu je 1 h. Klinické skúšky s rivaroxabanom a apixabanom potvrdili až

92–94% redukciu anti-Xa aktivity (46) a výskyt TE príhod bol na úrovni 10 % (14). Andexanet je zatiaľ registrovaný na reverziu účinku rivaroxabanu a apixabanu v prípade nekontrolovateľného alebo život ohrozujúceho krvácania, nie na prípravu na operáciu. V súčasnosti prebieha prospektívna kontrolovaná štúdia, ktorá zhodnotí účinnosť andexanetu pred urgentnou operáciou u 800 pacientov liečených inhibítormi FXa (46, 56).

Zatiaľ nebola publikovaná žiadna štúdia o reverzii DOAC špecifickými antidotami u pacientov s FPF. Pri rozhodovaní o reverzii treba zvažovať aj pomer nákladov a prínosu, nakoľko použitie idarucizumabu a andexanetu sa nepovažuje za opodstatnené v prípadoch, ktoré nie sú emergentné, prípadne život ohrozujúce a ktoré potenciálne môžu čakať 24–48 hodín (40).

Protrombín komplex koncentrát sa v súčasnosti úspešne používa na podporu hemostázy pri krvácaní alebo v príprave na operáciu u pacientov užívajúcich inhibítory FXa (PCC) a dabigatran (PCC alebo aktivovaný PCC – aPCC) (39). PCC zvýši koncentráciu koagulačných faktorov II, VII, IX a X, ale bez inhibície DOAC. Použitie PCC je zakotvené vo viacerých odporúčaníach pre reverziu DOAC od čias, keď ešte neboli dostupné špecifické antidotá (8,16,32). White a spol. porovnali účinnosť andexanetu a PCC v liečbe veľkých krvácaní u pacientov liečených antiXa inhibítormi. Metaanalýza 18 štúdií potvrdila lepšiu hemostatickú účinnosť a redukciu 30 dňovej mortality pri použití andexanetu, rozdiel vo výskyte TE príhod nebol medzi oboma skupinami signifikantný (46). Skúsenosti s použitím PCC v reverzii DOAC pred operáciou FPF sú zatiaľ limitované.

Manažment operácie FPF u pacientov užívajúcich DOAC:

- *Pri prijíme pacienta vysadiť DOAC, zdokumentovať typ, čas a veľkosť poslednej dávky.*
- *Základné laboratórne vyšetrenie + hemokoagulačný skríning + klirens kreatinínu.*

Pri užívaní xabanov:

- *Ak je CrCl >30 ml/min je operácia možná v celkovej anestézii 24 h po poslednej dávke.*
- *Ak je CrCl <30 ml/min, po 24 hodinách vykonať DOAC kalibrovaný test ak je dostupný:*
 - *ak je koncentrácia lieku <50 ng/ml, operácia je možná, vrátane neuraxiálnej anestézie,*
 - *ak je koncentrácia lieku >50 ng/ml, test opakovať o 24 h.*
- *Ak test nie je dostupný, operácia 48 h po poslednej dávke, v naliehavom prípade zvážiť reverziu off label podaním andexanetu alfa alebo PCC 30 IU/kg.*
- *Rešart inhibítora FXa 24–48 h po operácii bez premostenia s LMWH.*

Pri užívaní dabigatranu:

- *Ak je CrCl >30 ml/min je operácia možná v celkovej anestézii 24–48 h po poslednej dávke.*

- Ak je $CrCl < 30$ ml/min, 24–48 h po poslednej dávke vyšetrit trombínový čas a špecifický kvantitatívny DTI test, ak je dostupný:
 - ak je koncentrácia lieku < 50 ng/ml, operácia je možná, vrátane neuraxiálnej anestézie,
 - ak je koncentrácia lieku > 50 ng/ml, opakovat vyšetrenie o 24 h, v nalievavom prípade individuálne zvážiť reverziu idarucizumabom, pri jeho nedostupnosti PCC alebo aPCC 30 IU/kg.
- Neuraxiálna anestézia vyžaduje vynechanie dabigatranu 3–5 dní.
- Reštart dabigatranu 24–48 h po operácii, bez premostenia s LMWH.

ZÁVER

Zvyšujúca sa incidencia zlomenín proximálneho femuru u starších pacientov s komorbiditami, z ktorých veľká časť užíva antitrombotickú liečbu predstavuje narastajúci zdravotnícky problém. Prioritným cieľom je vykonanie operácie do 24 hodín v záujme zníženia morbidita a mortality, pri udržaní bezpečnosti anestézie a únosného pomeru medzi rizikom krvácania a trombotických komplikácií. Predložený prehľad uvádza praktický prístup k riadeniu operácie FPF, ktorý sa opiera o hromadiace sa dôkazy o bezpečnosti včasnej operácie u pacientov s FPF užívajúcich antiagregačnú alebo antikoagulačnú liečbu, zohľadňujúc aj odporúčenia založené na dôkazoch pre plánované operácie u pacientov liečených antitrombotikami. Pri operácii FPF sa preferuje pragmatický prístup, ktorého podmienkou je individuálne posúdenie každého pacienta a výsledkom je operačný a anestetický plán, prispôbený komorbiditám a potrebám pacienta.

Literatúra

1. Bátorová A, Šteňo B. Odporúčenie k urgentným operačným výkonom pri traume pohybového aparátu u pacientov užívajúcich protidoštičkovú a antikoagulačnú liečbu. Štandardný operačný postup MZ-SR 2023 [https://health.gov.sk].
2. Bruckbauer M, Prexl O, Voelckel W, Ziegler B, Grottke O, Maegele M, Schöchl H. Impact of direct oral anticoagulants in patients with hip fractures. *J Orthop Trauma*. 2019;33:e8–13.
3. Cohn MR, Levack AE, Trivedi NN, Villa JC, Wellman DS, Lyden JP, Lorich DG, Lane JM. The hip fracture patient on warfarin: evaluating blood loss and time to surgery. *J Orthop Trauma*. 2017;31:407–413.
4. Collyer TC, Reynolds HC, Truyens E, Kilshaw L, Corcoran T. Perioperative management of clopidogrel therapy: the effects on in-hospital cardiac morbidity in older patients with hip fractures. *Br J Anaesth*. 2011;107:911–915.
5. Cordero J, Maldonado A, Iborra S. Surgical delay as a risk factor for wound infection after a hip fracture. *Injury*. 2016;47:S56–60.
6. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation. *IJO*. 2011;45:15–22.
7. Doleman B, Moppett IK. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury*. 2015;46:954–962.
8. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *NEJM Evid*. 2023;2:EVI-Dra2200322. doi: 10.1056/EVIDra2200322.
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JJ, Dager WE, Dunn AS, Fargo RA, Levy JH, Samama CM, Shah SH, Sherwood MW, Tafur AJ, Tang LV, Moores LK. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *CHEST*. 2022;162:e207–e243.
10. Douketis J, Spyropoulos A, Anderson J, Arnold D, Bates S, Blostein M, Carrier M, Caprini JA, Clark NP, Coppens M, Dentali F, Duncan J, Gross PL, Kassir J, Kowalski S, Lee AY, Le Gal G, Le Templier G, Li N, MacKay E, Shah V, Shivakumar S, Solyomoss S, Spencer FA, Syed S, Tafur AJ, Vanassche T, Thiele T, Wu C, Yeo E, Schulman S. The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: design and rationale. *Thromb Haemost*. 2017;117:2415–2424.
11. Fischer H, Maleitzke T, Eder C, Ahmad S, Stöckle U, Braun KF. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. *Eur J Med Res*. 2021;26:86. doi: 10.1186/s40001-021-00556-0.
12. Ghasemi MA, Ghadimi E, Shamabadi A, Mortazavi SJ. The perioperative management of antiplatelet and anticoagulant drugs in hip fractures: do the surgery as early as possible. *Arch Bone Jt Surg*. 2022;10:490–500. doi: 10.22038/ABJS.2021.56396.2800.
13. Giannoudi M, Giannoudis PV. Proximal femur fractures in patients taking anti-coagulants: has anything changed? *EFORT Open Rev*. 2022;7:356–364.
14. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Vargas-Castrillón E. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2987–3001.
15. Griffiths R, Babu S, Dixon P, Freeman N, Hurford D, Kelleher E, Moppett I, Ray D, Sahota O, Shields M, White S. Guideline for the management of hip fractures 2020: Guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76:225–237.
16. Halvorsen S, Mehili J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826–3924.
17. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43:263–309.
18. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23:2239–2256.
19. Keeling D, Tait RC, Watson H, the British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016;175:602–613.
20. Kolodychuk NL, Godshaw B, Nammour M, Starring H, Mautner J. Early hip fracture surgery is safe for patients on direct oral anticoagulants. *OTA International: The Open Access J Orthop Trauma*. 2023;6: e252. doi: 10.1097/OI9.0000000000000252.
21. Kovacs MJ, Wells PS, Anderson DR, Lazo-Langner A, Kearon C, Bates SM, et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;n1205, doi: 10.1136/bmj.n1205.
22. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesth*. 2013;30:270–382.
23. Kragh AM, Waldén M, Apelqvist A, Wagner P, Atroshi I. Bleeding and first-year mortality following hip fracture surgery and preoperative use of low-dose acetylsalicylic acid: an observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:254. doi: 10.1186/1471-2474-12-254.
24. Kwon S, Lee S-R, Choi E-K, Lee K-Y, Choi J, Ahn H-J, h S, Lip GYH. Perioperative management in patients with atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants undergoing minor bleeding risk procedure: rationale and protocol for the PERIXa Study. *Vasc Health Risk Manag*. 2024;20:231–244.

25. Leer-Salvesen S, Dybvik E, Ranhoff AH, Husebø BL, Dahl OE, Engesæter LB, Gjertsen JE. Correction to: Do direct oral anticoagulants (DOACs) cause delayed surgery, longer length of hospital stay, and poorer outcome for hip fracture patients? *Eur Geriatr Med.* 2020;11:571–752.
26. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O’Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC Jr, Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Fleisher LA, Gentile F, Gidding S, Hlatky MA, Ikonmidis JS, Joglar JA, Pressler SJ, Wijeyesundera DN. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Thoracic Cardiovasc Surg.* 2016;152:1243–1275. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.07.044.
27. Lin SY, Huang HT, Chou SH, Ho CJ, Liu ZM, Chen CH, Lu CC. The safety of continuing antiplatelet medication among elderly patients undergoing urgent hip fracture surgery. *Orthopedics.* 2019;42:268–274.
28. Lu W, Yon DK, Lee SW, Koyanagi A, Smith L, Shin JI, Rahmati M, Xiao W, Li Y. Safety of early surgery in hip fracture patients taking clopidogrel and/or aspirin: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2024;39:1374–1383.
29. Maegele M. Management of patients with proximal femur fractures under DOACs. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2024;50:359–366.
30. Masaryk P. Incidencia zlomenín femoru na Slovensku v rokoch 2000–2016. *Clin Osteol.* 2018;23:162–168.
31. Mattisson L, Lapidus LJ, Enocson A. Is fast reversal and early surgery (within 24 h) in patients on warfarin medication with trochanteric hip fractures safe? A case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19:203. doi: 10.1186/s12891-018-2126-3.
32. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios: is there a general consensus? *Am J Emerg Med.* 2020;38:1890–1903.
33. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G, Garmagnoli L, Liberati A, Banfi G. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. Scherer RW, editor. *PLoS ONE.* 2012;7:e46175. doi: 10.1371/journal.pone.0046175.
34. Morgan L, McKeever TM, Nightingale J, Deakin DE, Moppett IK. Spinal or general anaesthesia for surgical repair of hip fracture and subsequent risk of mortality and morbidity: a database analysis using propensity score-matching. *Anaesthesia.* 2020;75:1173–1179.
35. Papachristos IV, Giannoudis PV. Proximal femur fractures in patients taking anticoagulants. *EFORT Open Reviews.* 2020;5:699–706.
36. Purushothaman B, Webb M, Weusten A, Bonczek S, Ramaskandhan J, Nanu A. Decision making on timing of surgery for hip fracture patients on clopidogrel. *Annals.* 2016;98:91–95.
37. Qiao J, Tran M-H. Challenges to laboratory monitoring of direct oral anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296241241524. doi: 10.1177/10760296241241524.
38. Schulman S, Hwang H-G., Eikelboom JW, Kearon C, Pai M, Delaney J. Loading dose vs. maintenance dose of warfarin for reinitiation after invasive procedures: a randomized trial. *Thromb Haemost.* 2014;12:1254–1259.
39. Schulman S, Gross P, Ritchie B, Nahimiak S, Lin Y, Lieberman L, Carrier M, Crowther MA, Ghosh I, Lazo-Langner A, Zondag M; Study Investigators. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *ThrombHaemost.* 2018;118:842–851. doi: 10.1055/s-0038-1636541.
40. Shah R, Sheikh N, Mangwani J, Morgan N, Khairandish H. Direct oral anticoagulants (DOACs) and neck of femur fractures: standardising the perioperative management and time to surgery. *J Clinical Orthop Trauma.* 2021;12:138–147.
41. Siddiqui MU, Pasha AK, Rauf I, Lee JZ, Siddiqui MD, Yaacoub Y, Movahed MR. Efficacy and safety of perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing elective surgical procedures: a meta-analysis. *Clin Med Res.* 2021;19:19–25.
42. Soo CGKM, Torre PKD, Yolland TJ, Shatwell MA. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:136. doi: 10.1186/s12891-016-0988-9.
43. Tafur AJ, Clark NP, Spyropoulos AC, Li N, Kaplovitch E, MacDougall K, Schulman S, Caprini JA, Douketis J. Predictors of bleeding in the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017316. doi: 10.1161/JAHA.120.017316.
44. Thaler HW, Frisee F, Korminger C. Platelet aggregation inhibitors, Platelet function testing, and blood loss in hip fracture surgery. *Injury.* 2010;69:1217–1221.
45. Wall PV, Mitchell BC, Ta CN, Kent WT. Review of perioperative outcomes and management of hip fracture patients on direct oral anticoagulants. *EFORT Open Rev.* 2023;8:561–571.
46. White CM, Caroti KS, Bessada Y, Hernandez AV, Baker WL, Dobesh PP, van Haalen H, Rhodes K, Coleman CI. Andexanet alfa versus PCC products for factor Xa inhibitor bleeding: a systematic review with meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2024;44:394–408.
47. Yang Z, Ni J, Long Z, Kuang L, Gao Y, Tao S. Is hip fracture surgery safe for patients on antiplatelet drugs and is it necessary to delay surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15:105. doi: 10.1186/s13018-020-01624-7.
48. Yassa R, Khalfaoi MY, Hujazi I, Sevenoaks H, Dunkow P. Management of anticoagulation in hip fractures: a pragmatic approach. *EFORT Open Rev.* 2017;2:394–402.
49. You D, Xu Y, Krzyzaniak H, Korley R, Carrier M, Schneider P. Safety of expedited-surgery protocols in anticoagulant-treated patients with hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2023;66:E170–E180. doi: 10.1503/cjs.010021.
50. You D, Xu Y, Ponich B, Ronksley P, Skeith L, Korley R, Carrier M, Schneider PS. Effect of oral anticoagulant use on surgical delay and mortality in hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2021;103-B:222–133.
51. Zhang J, Chen X, Wang J, Liu Z, Wang X, Ren J, Sun T. Poor prognosis after surgery for intertrochanteric fracture in elderly patients with clopidogrel treatment: a cohort study. *Medicine.* 2017;96:e8169. doi: 10.1097/MD.00000000000008169.
52. Royal College of Physicians, Healthcare Quality Improvement Partnership. Facing new challenges: the national hip fracture database report on 2020. [https://www.nhfd.co.uk/20/hipfractureRnsf/docs/reports2021].
53. Payment by Results in the NHS: tariff for 2013 to 2014. [https://www.gov.uk/government/publications/payment-by-results-pbr-operational-guidance-and-tariffs].
54. American Academy of Orthopaedic Surgeons. AAOS updates clinical practice guideline for management of hip fractures in older adults, [https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/hip-fractures-in-the-elderly/hipfxcp.pdf].
55. Overview | Hip fracture: management | Guidance | NICE. [https://www.nice.org.uk/guidance/cg124].
56. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05926349.

Korešpondujúci autor:

prof. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.

Klinika hematológie a transfúziológie LFUK a UNB

NsP Sv. Cyrila a Metoda

Antolská 11

85107 Bratislava, Slovenská republika

E-mail: batorova@hotmail.sk