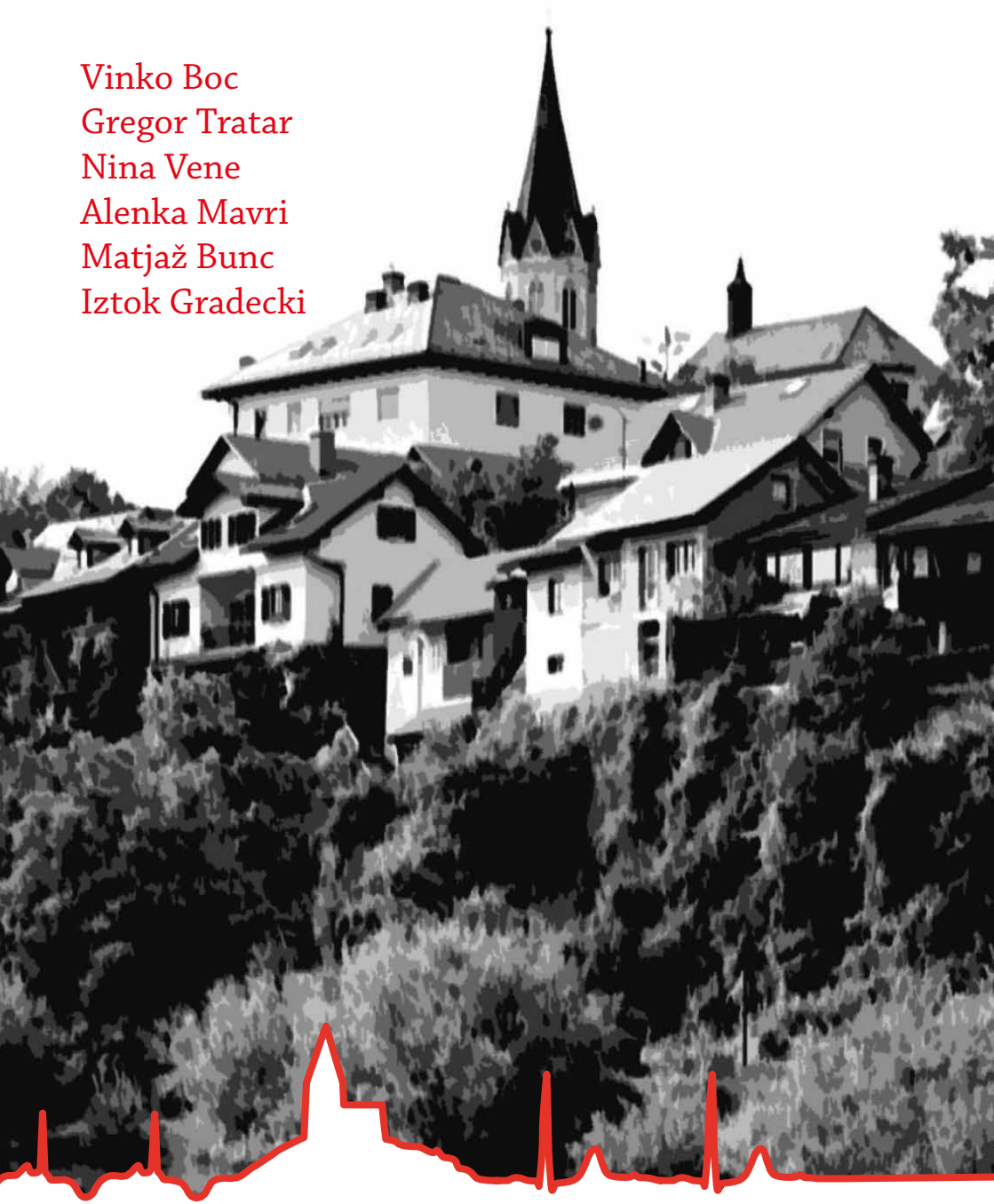


Vinko Boc
Gregor Tratar
Nina Vene
Alenka Mavri
Matjaž Bunc
Iztok Gradecki



PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE
2025

TISK KNJIŽICE SO OMOGOČILA PODJETJA:



Bayer



Boehringer
Ingelheim



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



AstraZeneca 

SwiXX  **BioPharma**
Modern Medicines for All



SANDOZ



11. izdaja je izšla ob 19. posvetu o kroničnih boleznih srca,
22. marca 2025 v Novem mestu.

Avtorji: doc. dr. Gregor Tratar, dr. med., dr. Nina Vene, dr. med., prof. dr. Alenka Mavri, dr. med.,
doc. dr. Vinko Boc, dr. med., vsi UKC Ljubljana, KO za žilne bolezni; prof. dr. Matjaž Bunc, dr. med.,
UKC Ljubljana, KO za kardiologijo; prim. Iztok Gradecki, dr. med., Oddelek za kardiologijo, SB Novo mesto

KAZALO

Točkovniki.....	4
Indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje (OAK).....	8
Načrtovani invazivni posegi ob antikoagulacijskem zdravljenju.....	10
Zamenjave antikoagulacijskih zdravil.....	11
Ukrepi ob veliki krvavitvi in ob nujnem posegu.....	12
Koagulacijske preiskave.....	12
Priporočila za protitrombotično zdravljenje pri bolnikih z umetnimi zaklopkami in popravo zaklopk	14
Razredi priporočil.....	15
Raven dokazov.....	15
Priporočeni režimi protitrombotičnega zdravljenja pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom, pri katerih ni indicirano protitrombotično zdravljenje in smo pri njih opravili koronarografijo° + PCI.....	16
Bolniki z AKS in indikacijo za OAK.....	17
Možnosti protitrombotičnega zdravljenja po prvih 12 mesecih po AKS.....	18
Možnosti protitrombotičnega zdravljenja za zmanjšanje tveganja krvavitve v prvih 12 mesecih po AKS.....	19
Priporočeni režimi zdravljenja pri bolnikih s kroničnim koronarnim sindromom (KKS) in perkutano koronarno intervencijo (PCI)*.....	20
Kombinirano protitrombotično zdravljenje bolnikov z AF in vstavljenjo žilno opornico.....	21
Priporočila za odločanje o časovnem trajanju antiagregacijskega zdravljenja glede na tveganje za trombozo (smernice Evropskega kardiološkega združenja) in tveganja za krvavitve (Akademski raziskovalni konzorcij za definicijo visokega tveganja krvavitve).....	22
Ocena tveganja za odločanje o trajanju dvojnega peroralnega antiagregacijskega zdravljenja.....	24
Menjava antiagregacijskega zdravila.....	25
Priporočila za perioperativno zdravljenje z antitrombotiki.....	26
Premostitveno zdravljenje s kangrelorjem (Kengrexal) od ukinitve zdravljenja s peroralnimi zaviralci P2Y12 do kirurškega posega.....	27
Dolgotrajno antitrombotično zdravljenje pri bolnikih s simptomatično periferno arterijsko boleznijo.....	28
Protitrombotično zdravljenje po znotrajžilnih revaskularizacijskih posegih pri periferni arterijski bolezni (PAB).....	29
Priporočila za protitrombotično zdravljenje za bolnike z aterosklerotično boleznijo karotidnih arterij.....	30

TOČKOVNIKI

OCENA TVEGANJA ZA MOŽGANSKO KAP PRI ATRIJSKI FIBRILACIJI [AF]: točkovnik CHA₂DS₂-VA

Rezultat točkovnika CHA₂DS₂-VA je klinična ocena tveganja za možgansko kap pri bolnikih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo [AF], izražena v odstotkih. Uporablja se kot vodilo za odločitev, ali lahko določenemu bolniku koristi antikoagulantno zdravljenje. Temelji na rezultatih točkovnika CHA₂DS₂-VASc, vendar izključuje spol kot dejavnik tveganja, ki je bil vključen v točkovnik CHA₂DS₂-VASc.

ATRIJSKA FIBRILACIJA

CHADS ₂	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) – IMK, TIA ali sistemska embolija	2
Največje število točk	6

TVEGANJE ZA TROMBEMBOLIJO

MAJHNO	ZMerno	VELIKO
AF CHADS ₂ 0 do 1	AF CHADS ₂ 2 do 4	Umetne mehanske srčne zaklopke
Paradoksnе embolije	> 3 mesece po VTE	Antifosfolipidni sindrom
Prolaps mitralne zaklopke z arterijsko TE	> 3 mesece po arterijski TE	AF CHADS ₂ 5 do 6
		AF z mitralno stenozo
		do 3 mesece po VTE
		do 3 mesece po arterijski TE

AF-atrijska fibrilacija, VTE-venska trombembolija, TE-trombembolija, ki zajema ishemično možgansko kap, prehodni ishemični napad ali periferno arterijsko embolijo

CHA₂DS₂-VA Točkovnik

Merila, ki sestavljajo rezultat CHA₂DS₂-VA, so navedena spodaj:

[C] Kongestivno srčno popuščanje	
Simptomi in znaki srčnega popuščanja ne glede na iztisni delež levega prekata (LVEF) ali prisotnost asimptomatskega popuščanja ob LVEF ≤ 40 %	
1 točka	
[H] Arterijska hipertenzija (katerekoli stopnje)	
Krvni tlak v mirovanju > 140/90 mmHg, izmerjen vsaj dvakrat ali potekajoče antihipertenzivno zdravljenje z zdravili	
1 točka	
[A₂] Starost	
< 65 let	0 točk
65-74 let	1 točka
≥ 75 let	2 točki
[D] Sladkorna bolezen	
Sladkorna bolezen (tip 1 ali tip 2), kot je opredeljena s trenutno sprejetimi merili, ali zdravljenje z zdravili za zniževanje glukoze	
1 točka	
[S₂] Predhodna možganska kap ali TIA ali trombembolija	
Predhodna možganska kap, prehodni ishemični napad ali arterijska trombembolija	
2 točki	
[VA] Žilne bolezni	
Koronarna arterijska bolezen (CAD), vključno s predhodnim miokardnim infarktom, angino pektoris, anamnezo koronarne revaskularizacije in pomembno CAD na angiografiji ali slikanju srca	
ALI	
Periferna vaskularna bolezen (PVD), vključno z: intermitentno klavdikacijo, predhodno revaskularizacijo zaradi PVD, perkutanim ali kirurškim posegom na trebušni aorti in kompleksnim aortnim plakom na slikanju (opredeljen kot značilnost giblivosti, razjede, pedunkulacije ali debeline ≥ 4 mm)	
1 točka	
CHA₂DS₂-VA Točkovnik: doseženo število točk	
≥ 2	Tveganje za ishemično možgansko kap Veliko: priporočamo antikoagulantno zdravljenje
1	Zmerno: razmisli o antikoagulantnem zdravljenju
0	Nizko: antikoagulantnega zdravljenja ne priporočamo

CHA ₂ DS ₂ -VA Točkovnik [največje možno število točk:8]	Tveganje za ishemično možgansko kap [%]
0	0.5
1	1.5
2	2.9
3	5.1
4	7.3
5	11.2
6	15.5
7	14.7
8	19.5

Prirejeno po 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

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
Klinična verjetnost	
<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
Oteklina cele noge	1
Občutljivost v poteku globokih ven	1
Vtisljiv edem, omejen na simptomatsko nogo	1
Paraliza, pareza ali imobilizacija simptomatske noge	1
Predhodna GVT	1
Druga diagnoza vsaj tako verjetna kot GVT	-2
Klinična verjetnost	
<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

INDIKACIJE ZA ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE (OAK)

Indikacija, zdravilo	Dnevni odmerek
Atrijska fibrilacija	
Varfarin	Glede na INR
Dabigatran	2 x 150 mg 2 x 110 mg
Apiksaban	2 x 5 mg 2 x 2,5 mg
Rivaroxaban	20 mg 15 mg
Edoksaban	60 mg 30 mg
Venska tromboza, pljučna embolija (VTE)	
Varfarin	začetno: NMH ali NH + varfarin glede na INR nadaljevalno in dolgotrajno: glede na INR
Dabigatran	začetno: NMH ali NH najmanj 5 dni nadaljevalno in dolgotrajno: 2 x 150 mg
Edoksaban	začetno: NMH ali NH najmanj 5 dni nadaljevalno in dolgotrajno: 60 mg 30 mg
Rivaroksaban	začetno: 2 x 15 mg prvih 21 dni nadaljevalno: 20 mg dolgotrajno: 20 mg 10 mg
Apiksaban	začetno: 2 x 10 mg prvih 7 dni nadaljevalno: 2 x 5 mg dolgotrajno: 2 x 5 mg 2 x 2,5 mg
Antifosfolipidni sindrom	
Varfarin	začetno: NMH ali NH + varfarin glede na INR dolgotrajno: glede na INR
Umetne mehanske zaklopke	
Varfarin	začetno: NMH ali NH + varfarin glede na INR dolgotrajno: glede na INR

Pogoji

INR 2,0 – 3,0

oGF > 50 ml/min, majhno tveganje za krvavitev

oGF 30 – 50 ml/min, starost > 75 let, veliko tveganje za krvavitev

oGF > 50 ml/min

dva od sledečih pogojev: kreatinin >133 µmol/L, starost ≥ 80 let, telesna teža ≤ 60 kg

oGF > 50 ml/min

oGF 30 – 50 ml/min

oGF > 50 ml/min

oGF 30 – 50 ml/min ali telesna teža ≤ 60 kg ali uporaba močnih zaviralcev P-gp

INR 2,0 – 3,0

INR 2,0 – 3,0

oGF > 50 ml/min

oGF 30 – 50 ml/min ali telesna teža ≤ 60 kg ali uporaba močnih zaviralcev gp-P

recidivna VTE, veliko tveganje za ponovite bolezni

zmerno tveganje za ponovitev bolezni

recidivna VTE, veliko tveganje za ponovitev bolezni

zmerno tveganje za ponovitev bolezni

INR 2,5 – 3,5

INR 2,0 – 3,0 za

dvolistne aortne zaklopke (St. Jude Medical, CarboMedics, Medtronic Hall)

INR 2,5 – 3,5 za

kroglične zaklopke (Starr-Edwards),

mitralne zaklopke (St. Jude Medical, CarboMedics, Medtronic Hall),

trikuspidalne zaklopke

NAČRTOVANI INVAZIVNI POSEGI OB ANTIKOAGULACIJSKEM ZDRAVLJENJU

Tveganje za krvavitev ob posegu	Zdravilo	oGF (ml/min)	Ukinitev pred posegom	Ponovna uvedba po posegu	Premostitveno zdravljenje
Majhno (majhni stomatološki posegi, operacija sive mreže, intramuskularne injekcije, majhni dermatološki posegi, oskrba površinskih ran, punkcija bezgavk in kostnega mozga)	Varfarin	-	Prilagoditev INR na 2,0-2,5 v tednu pred posegom	na dan posega	Ne
	Dabigatran	-	12 – 18 ur	6 – 12 ur	Ne
	Apiksaban Edoksaban Rivaroxaban				
Zmerno (veliki stomatološki posegi, majhne operacije v trebušni votlini ali v prsnem košu, biopsije prebavnega trakta, punkcije velikih arterij, punkcije sklepov, artroskopije, manjše ortopedске operacije dlani in stopal)	Varfarin	-	5 dni, da INR doseže $\leq 1,5$	na dan posega	NMH samo pri bolnikih z velikim tveganjem za trombembolijo*
	Dabigatran	> 50	24 – 48 ur	≥ 24 ur	Ne
	Apiksaban	30 – 50	48 – 72 ur		
	Edoksaban Rivaroxaban	> 50 30 – 50	24 ur 48 ur	≥ 24 ur	Ne
Veliko (velike ortopedске torakalne, abdominalne, nevrokirurške, urološke, srčno-žilne operacije, operacije zaradi karcinoma, punkcije biopsije parenhimskih organov, endoskopski posegi prebavne poti: polipektomije, sklerozacije, resekcije, ligature, spinalna anestezija, analgezija in lumbalna punkcija)	Varfarin	-	5 dni, da INR doseže $\leq 1,3$	24 h	NMH samo pri bolnikih z velikim tveganjem za trombembolijo*
	Dabigatran	> 50	72 – 96 ur	48 – 96 ur	Ne
		30 – 50	96 – 110 ur		
	Apiksaban	> 50	48 – 72 ur	48 – 96 ur	Ne
	Edoksaban Rivaroxaban	30 – 50	72 ur		

* Ko se pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitev INR zmanjša pod spodnjo mejo ciljnega območja, uvedemo nizkomolekularni heparin (NMH) v terapevtskem odmerku odmerjenem na telesno težo in oGF. Zadnji polovični odmerek NMH prejme 24 ur pred posegom. Po posegu z zmernim tveganjem za krvavitev ponovno uvedbo NMH odložimo za 24 ur, po posegu z velikim tveganjem za krvavitev pa za 48 – 72 ur. V tem času bolnik lahko prejema preventivni odmerek NMH.

ZAMENJAVE ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

Zamenjave med NOAK in varfarinom

INR	Uvedba NOAK ob opustitvi varfarina
< 2,0	Isti dan
2,0 – 2,5	Naslednji dan
> 2,5	Ko je INR ≤ 2,5

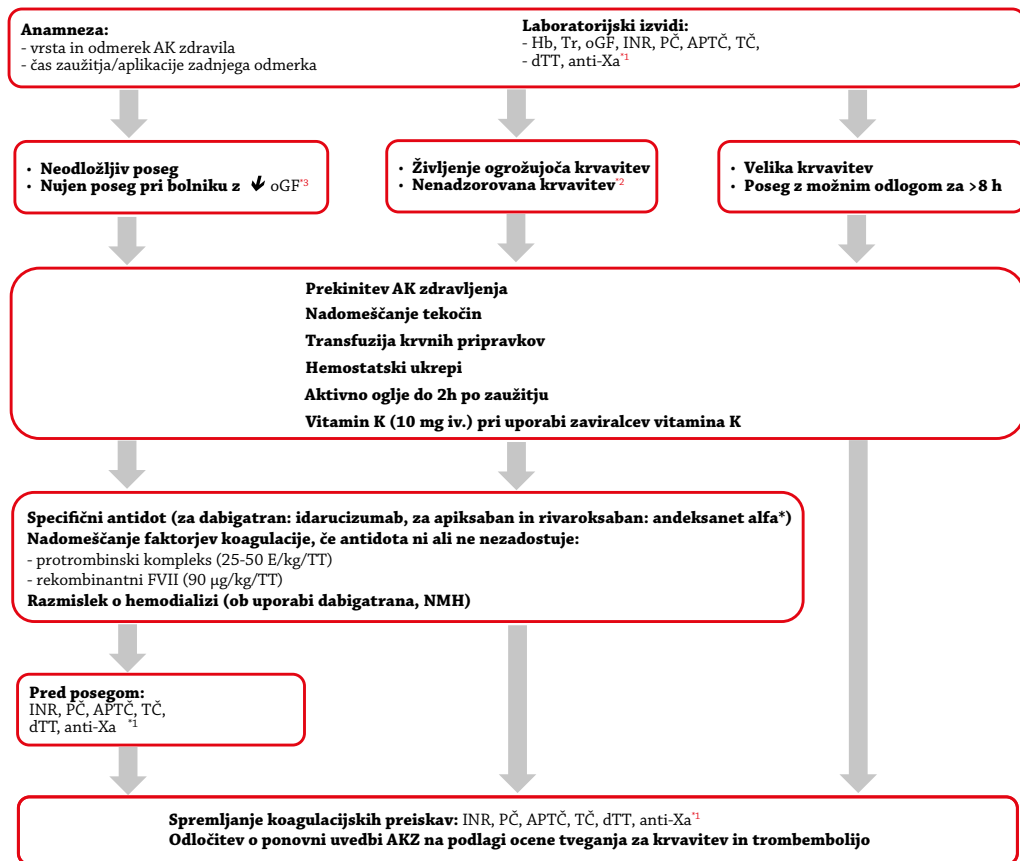
oGF (ml/min)	Uvedba varfarina ob opustitvi NOAK
> 30	Uvedemo varfarin, NOAK ukine, ko INR doseže 2,0
≤ 30	Uvedemo varfarin, NOAK ukine isti ali naslednji dan

Zamenjave med NOAK in heparini

		Uvedba drugega zdravila		
		NH	NMH	NOAK
Predhodno zdravljenje	NH	-	2 h po ukinitvi NH	takoj po ukinitvi NH
	NMH	12 – 24 ur po ukinitvi NMH	-	ko bi bil čas za naslednji odmerek NMH
	NOAK	ko bi bil čas za naslednji odmerek NOAK	ko bi bil čas za naslednji odmerek NOAK	ko bi bil čas za naslednji odmerek NOAK

NH-nefrakcionirani heparin, NMH-nizkomolekularni heparin

UKREPI OB VELIKI KRVAVITVI IN OB NUJNEM POSEGU



¹pri bolnikih z življenje ogrožujočo ali nenadzorovano krvavitvijo

KOAGULACIJSKE PREISKAVE

	Dabigatran	Apiksaban	Rivaroxaban
Preiskava	- dTT - Hemoclot	antiXa za apixaban	antiXa za rivaroksaban
Koncentracije:			
pričakovana največja	52 – 383 ng/ml	69 – 321 ng/ml	178 – 343 ng/ml
pričakovana najmanjša	28 – 215 ng/ml	34 – 230 ng/ml	12 – 137 ng/ml
terapevtska	-	-	-

NMH-nizkomolekularni heparin, NH-nefrakcionirani heparin, APTČ-aktivirani parcialni trombinski čas, * - za reagent Pathromtin SL, PČ-protrombinski čas

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

^{*1}: **dTT** - razredčen trombinski čas, ki ga določamo ob zdravljenju z dabigatranom
prilagojeni anti-Xa, ki ga določamo ob zdravljenju z rivaroksabanom, apiksabanom, edoksabanom in NMH

^{*2}: **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.

^{*3}: **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 izžvenel.

Edoksaban	NMH	NH	Varfarin
antiXa za edoksaban	antiXa za NMH	- APTČ - antiXa za NH	PČ/INR
101 – 288 ng/ml	0,5 – 1,0 E/ml (NMH 2x dnevno) 1,0 – 2,0 E/ml (NMH 1x dnevno)	-	-
12 – 43 ng/ml	-	-	-
-	-	80 – 130* s 0,3 – 0,7 E/ml	2,0 – 3,0 ali 2,5 – 3,5

PRIPOROČILA ZA PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKIHZ 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)
	Trikuspidalna	vse vrste	varfarin (2,5-3,5)	varfarin (2,5-3,5)	
Biološke	Aortna	z ogrodjem, šivna	Trifecta, Epic, Mitroflow, Mosaic, Magna, Hancock	aspirin 100 mg	aspirin 100 mg
		z ogrodjem, brežšivna	Perceval S	aspirin 100 mg	aspirin 100 mg
			Enable	aspirin 100 mg + klopidogrel 75 mg (6 tednov)	aspirin 100 mg
			Intuity	varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
		brez ogrodja	Freedom Solo, Solo smart	aspirin 100 mg	aspirin 100 mg
		TAVI		aspirin 100 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 obročja	Mitralna			varfarin (2,0-3,0)
Trikuspidalna				varfarin (2,0-3,0)	aspirin 100 mg
De Vega				aspirin 100 mg	aspirin 100 mg

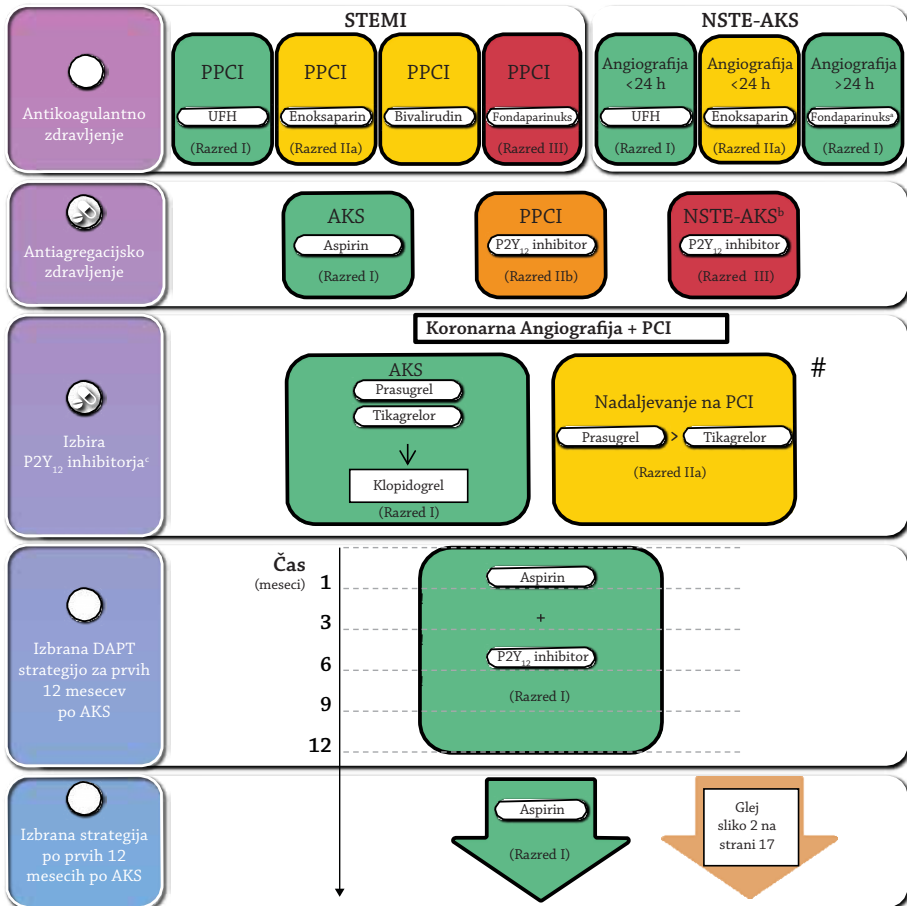
RAZREDI PRIPOROČIL

Razredi priporočil	Opredelitev	Predlagana uporaba besedila
Razred I	Dokaz in/ali soglasje, da je določeno zdravljenje ali poseg koristen, uporaben, učinkovit.	Je priporočeno/je indicirano.
Razred II	Nasprotujoči si dokazi in/ali različna mnenja o uporabnosti ali učinkovitosti določenega zdravljenja ali posega.	
Razred IIa	Dokazi oz. mnenja se nagibajo v prid uporabnosti/učinkovitosti	Naj se upošteva.
Razred IIb	Uporabnost/učinkovitost sta slabše podprti z dokazi/mnenji.	Se lahko upošteva.
Razred III	Dokaz ali soglasje, da določeno zdravljenje ali postopek ni uporaben/koristen, in je lahko v določenih primerih celo škodljiv.	Ni priporočljivo.

RAVEN DOKAZOV

Dokazna raven A	Podatki izhajajo iz randomiziranih multicentričnih kliničnih raziskav ali metaanaliz.
Dokazna raven B	Podatki izhajajo iz posamezne randomizirane klinične raziskave ali velikih nerandomiziranih raziskav.
Dokazna raven C	Soglasje mnenj izvedencev in/ali majhnih raziskav, retrospektivnih raziskav, registrov.

PRIPOROČENI REŽIMI PROTITROMBOTIČNEGA ZDRAVLJENJA PRI BOLNIKIHZ AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM, PRI KATERIH NI INDICIRANO PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE IN SMO PRI NJIH OPRAVILI KORONAROGRAFIJO^o + PCI



Slika 1

AKS, akutni koronarni sindrom; DAPT, dvojna antitrombotična terapija; HBR, visoko tveganje za krvavitev; NSTEME-AKS, akutni koronarni sindrom brez elevacije ST; PPCI, perkutana koronarna intervencija; PPCI, primarna perkutana koronarna intervencija; UFH, nefrakcionirani heparin.

a - Fondaparinux (plus en bolus UFH v času PCI) se priporoča prednostno pred enoksaparinom pri bolnikih z NSTEME-AKS v primerih zdravljenja ali logističnih omejitev za prenos NSTEME-AKS bolnika na PCI v 24 urah po pojavu simptomov.

b - Rutinsko predhodno zdravljenje z zaviralcem receptorja P2Y₁₂ pri bolnikih z NSTEME-AKS, pri katerih koronarna anatomija ni znana in je načrtovano zgodnje invazivno zdravljenje (<24 ur), ni priporočljivo, vendar se lahko razmisli o predhodnem zdravljenju z zaviralcem receptorja P2Y₁₂ pri NSTEME - Bolniki z akutnim koronarnim sindromom, za katere se ne pričakuje, da bodo podvrženi zgodnji invazivni strategiji (<24 ur) in nimajo HBR.

c - Klopidoagrel se priporoča 12 mesecev kot DAPT, če prasugrel in tikagrelor nista na voljo, ju ni mogoče prenašati ali sta kontraindicirana, pri starejših bolnikih z AKS lahko izberemo klopidoagrel (običajno definirani kot starejši od 70–80 let).

* Zdravljenje s kangrelorjem pri AKS:

Pri bolnikih, ki še niso prejeli peroralnega zaviralca P2Y12 receptorjev lahko uporabimo kangrelor v naslednjih primerih:

1. pri sediranem bolniku
2. pri mehansko ventiliranem bolniku
3. pri bolniku, ki ne zmore požirati ali bruha
4. po odločitvi interventnega kardiologa pri PCI zaradi počasnega toka krvi v koronarni arteriji, velikem trombotičnem bremenu, pri kompleksni PCI: nepopolni ekspanziji stenta, disekciji koronarne arterije, pri velikem tveganju za ishemični zaplet po PCI...

Uporaba zdravila:

1. kangrelor apliciramo v bolusu v odmerku 30 µg/kg telesne mase i.v., sledi infuzija 4 µg/kg/min do konca posega ali še 2 uri po posegu, kar traja dlje. Glede na klinične okoliščine lahko infuzijo podaljšamo do 4 ure.
2. Za kronično zdravljenje je treba bolnike prevesti na peroralno zdravljenje s P2Y12. Za prehod je takoj po prekinitvi infuzije kangrelorja dati začetni odmerek peroralnega zdravljenja s P2Y12 (klopidogetrel, tikagrelor ali prasugrel). Druga možnost je, da do 30 minut pred koncem infundiranja damo začetni odmerek tikagrelorja ali prasugrela, vendar ne klopidogetrela.
3. Priprava zdravila: 50 mg/10 ml (redčenje na 200 µg/ml) • Bolus (ml): 30 µg/kg/ 200 µg/ml x telesna teža (kg) • Infuzija (ml): 4 µg/kg/min x 60 min/h/ 200 µg/ml x telesna teža (kg)

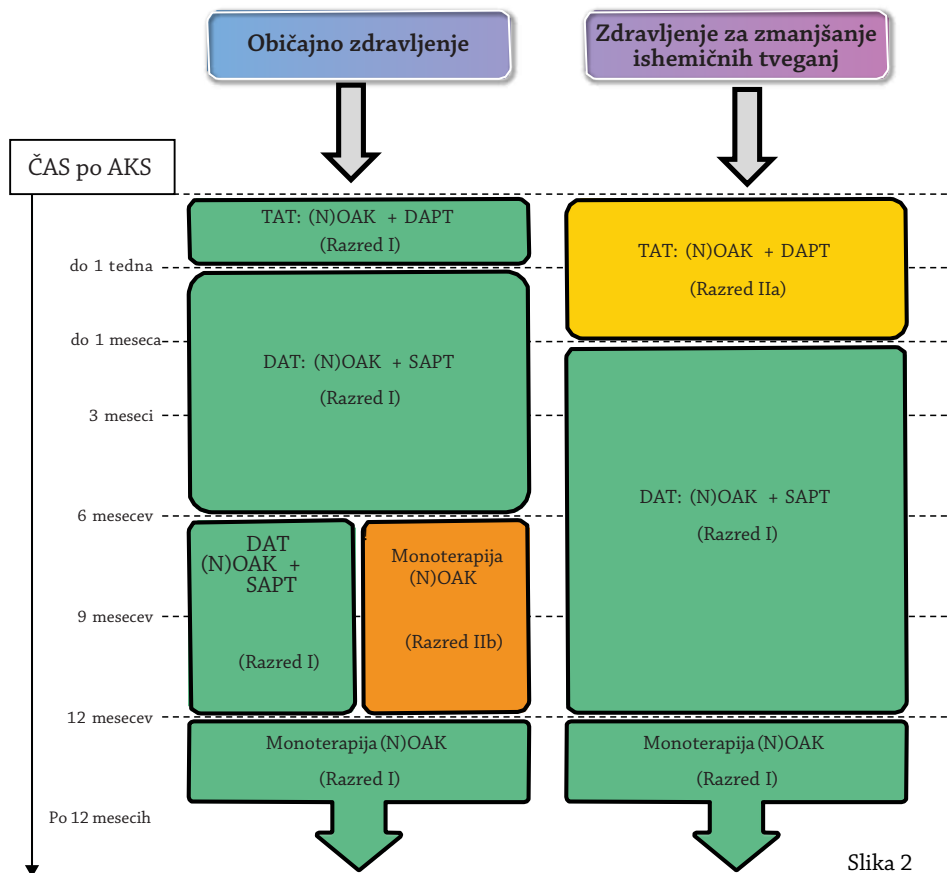
Ni omejitev glede starosti, ledvične ali jetrne funkcije.

4. Kontraindikacije:

- Aktivna krvavitev ali povečano tveganje za krvavitev zaradi oslabiljene hemostaze in/ali ireverzibilne motnje strjevanja krvi ali zaradi nedavnega večjega kirurškega posega/travme ali nenadzorovane hude arterijske hipertenzije.
- Morebitna možganska kap ali tranzitorna ishemična ataka (TIA) v anamnezi.
- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Prirjeno po European Medicines Agency (EMA) Kengrexal : EPAR - Product Information

BOLNIKI Z AKS IN INDIKACIJO ZA OAK



Slika 2

AKS, akutni koronarni sindrom; DAPT, dvojna antiagregacijsko zdravljenje; DAT, dvojna antitrombotična terapija; NOAK, peroralni antikoagulantno zdravilo, ki ni antagonist vitamina K; OAK, peroralno antikoagulantno zdravilo; SAPT, enojno zdravljenje; TAT, trojna antitrombotično zdravljenje; VKA, antagonist vitamina K. OAK: prednost za NOAK pred VKA za izbrano prednostno antikoagulacijsko zdravljenje, če ni kontraindikacij.

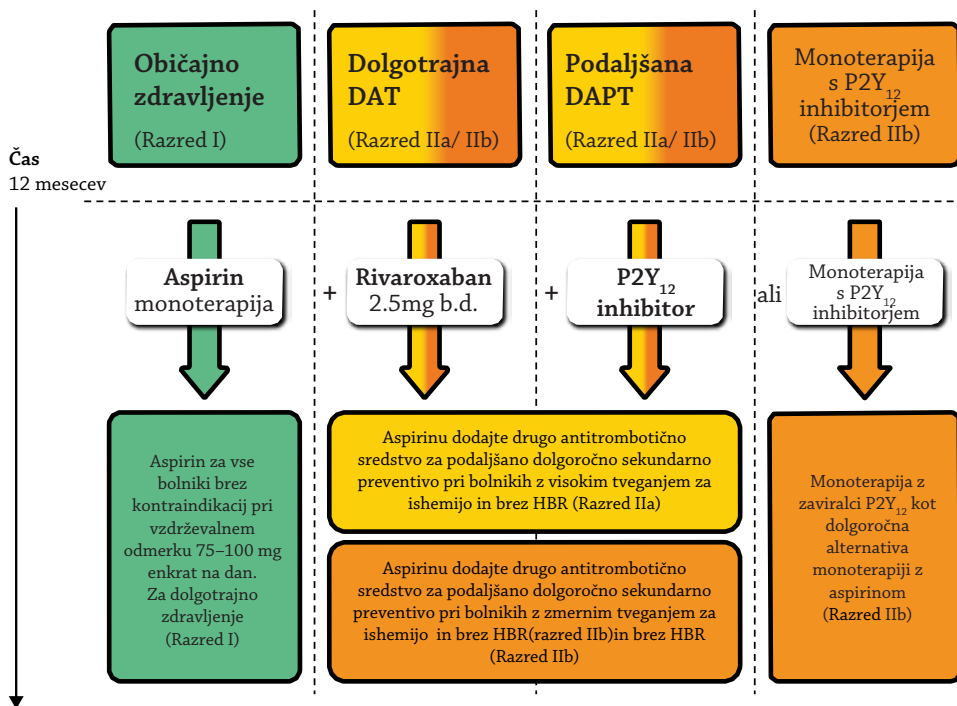
Za režima TAT in DAT so priporočeni odmerki za NOAK naslednji: apiksaban 5 mg dvakrat na dan, dabigatran 110 mg ali 150 mg dvakrat na dan, edoksaban 60 mg enkrat na dan, rivaroksaban 15 mg ali 20 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih se priporoča zmanjšanje odmerka NOAK na podlagi določenih meril za vsakega od NOAK (vključno z delovanjem ledvic, telesno težo, sočasno jemanimi zdravili in starostjo).

SAPT: prednost za zaviralec receptorja P2Y₁₂ (običajno klopidoagrel) pred aspirinom.

Glejte oceno tveganja krvavitve v tabeli in tveganje za ishemične dogodke (trombozo) v Priporočila za odločanje o časovnem trajanju antiagregacijskega zdravljenja na strani 22.

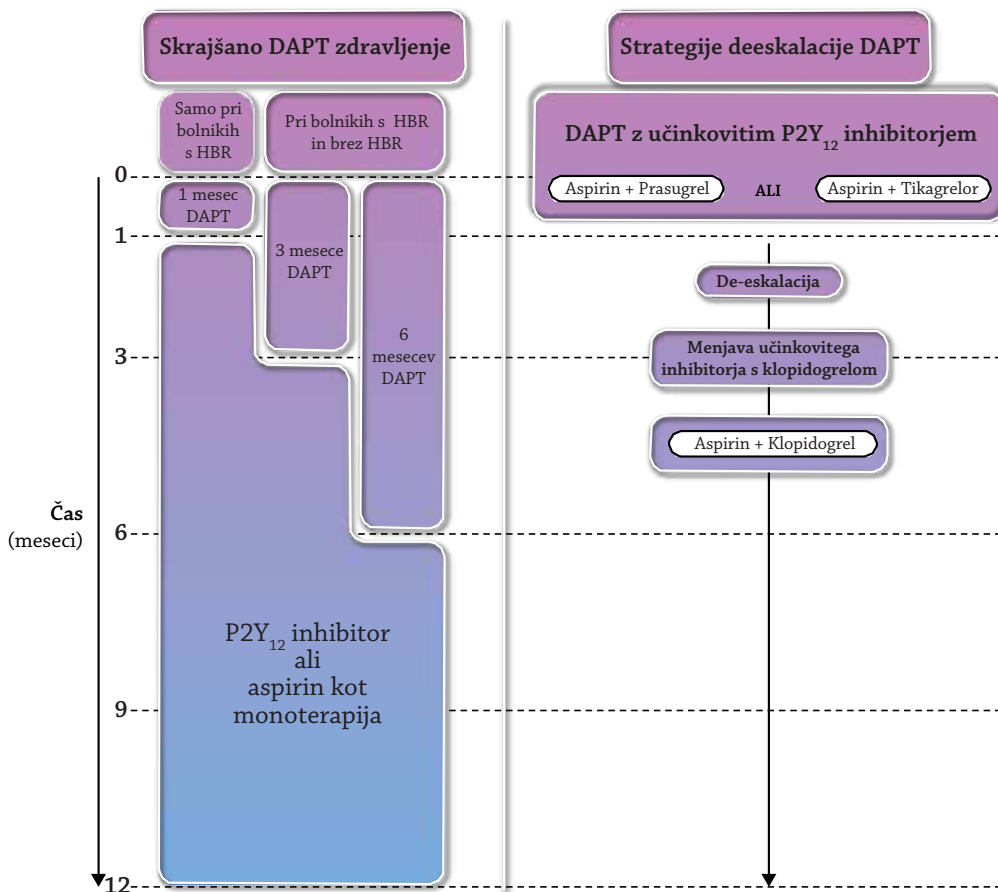
MOŽNOSTI PROTITROMBOTIČNEGA ZDRAVLJENJA PO PRVIH 12 MESECIH PO AKS



Slika 3

AKS, akutni koronarni sindrom; DAPT, dvojna antitrombotična terapija; DAT, dvojna antitrombotična terapija; HBR, visoko tveganje za krvavitve; MD, vzdrževalni odmerek.

MOŽNOSTI PROTITROMBOTIČNEGA ZDRAVLJENJA ZA ZMANJŠANJE TVEGANJA KRVAVITVE V PRVIH 12 MESECIH PO AKS

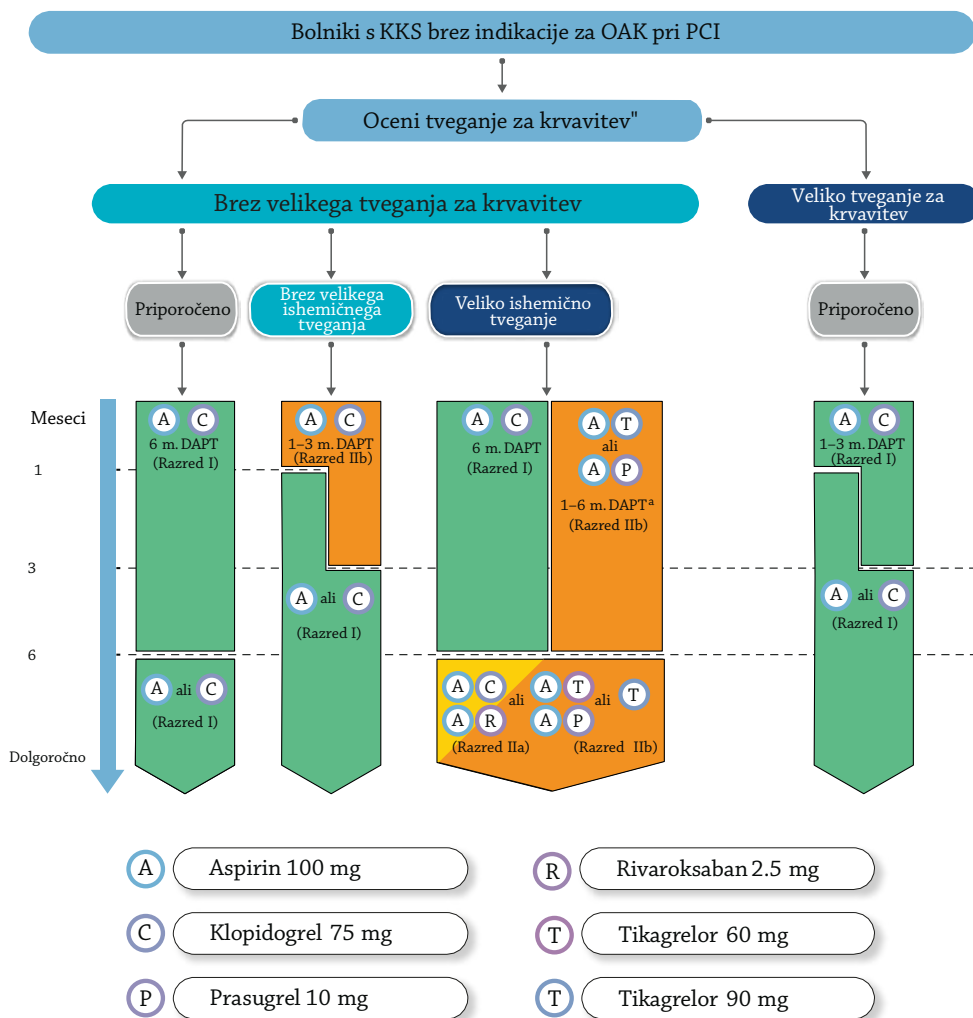


Slika 4

Alternativne možnosti antiagregacijskega zdravljenja za zmanjšanje tveganja krvavitve v prvih 12 mesecih po AKS.

AKS, akutni koronarni sindrom; DAPT, dvojna antitrombotična terapija; HBR, visoko tveganje za krvavitve; PFT, test delovanja trombocitov.

PRIPOROČENI REŽIMI ZDRAVLJENJA PRI BOLNIKI S KRONIČNIM KORONARNIM SINDROMOM (KKS) IN PERKUTANO KORONARNO INTERVENCIJO (PCI)*



Slika 5

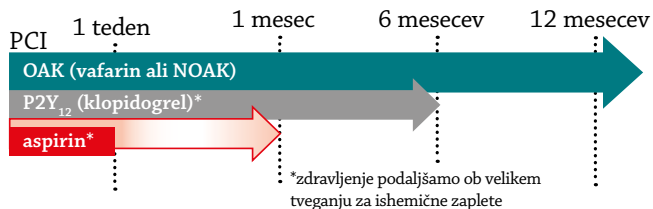
*vstavitev stenta, dilatacija zožitve koronarne arterije z zdravilom prevlečenim balonom ali samo z neprevlečenim balonom

"ocena tveganja za krvavitev s pomočjo točkovnika PRECISE-DAPT - PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy

(www.precisedaptscore.com) ali s pomočjo kriterijev ARC-HBR - Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

KOMBINIRANO PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z AF IN VSTAVLJENO ŽILNO OPORNICO

KRONIČNI KORONARNI SINDROMI



* Dejavniki tveganja za ishemične zaplete (oceni intervencijski kardiolog): predhodna tromboza v žilni opornici, postavitve opornic v razcepišče koronarnih arterij, postavitve opornice v edino prehodno koronarno arterijo, vstavitve več opornic, periproceduralni dejavniki: ekspanzija stenta, rezidualna disekcija, dolžina stentov, sladkorna bolezen

Priporočila za odločanje o časovnem trajanju antiagregacijskega zdravljenja glede na tveganje za trombozo (smernice Evropskega kardiološkega združenja) in tveganja za krvavitve (Akademski raziskovalni konzorcij za definicijo visokega tveganja krvavitve)

ARC definicija velikega tveganja za krvavitve	
Major kriteriji	Minor kriteriji
Najmanj 1 kriterij	Najmanj 2 kriterija
Pričakovano dolgotrajno peroralno antikoagulacijsko zdravljenje	Starost ≥ 75 let
Huda ali končna CKD (oGFR < 30 mL/min/1.73 m ²)	Zmerna CKD (oGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m ²)
Hemoglobin < 11 g/dL	Hemoglobin 11 to 12.9 g/dL za moške in 11 to 11.9 g/dL za ženske
Spontana krvavitev, ki zahteva hospitalizacijo ali transfuzijo v zadnjih 6 mesecih ali kadar koli, če se ponavlja	Spontana krvavitev, ki zahteva hospitalizacijo ali transfuzijo v zadnjih 12 mesecih in ne izpolnjuje glavnega kriterija
Zmerna ali huda izhodiščna trombo-citopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$)	Dolgotrajna uporaba peroralnih NSAID ali steroidov
Kronična krvavitvena diateza	Vsaka ishemična možganska kap kadarkoli, ki ne izpolnjuje glavnega kriterija
Ciroza jeter s portalno hipertenzijo	–
Aktivna maligna bolezen (razen nemelanomskega kožnega raka) v zadnjih 12 mesecih	–
Prejšnji spontani ICH (kadar koli)	–
Prejšnji poškodbeni ICH v zadnjih 12 mesecih	–
Prisotnost bAVM	–
Zmerna ali huda ishemična možganska kap v zadnjih 6 mesecih	–
Neodložljiva večja operacija na DAPT	–
Nedavna večja operacija ali večja poškodba v 30 dneh pred PCI	–

Opredelitev tveganja za trombozo v smernicah ESC: v skladu s priporočili smernic so bolniki s CAD razdeljeni v 2 različni skupini tveganja (visoko proti zmerno povečanemu trombotičnemu ali ishemičnemu tveganju). Stratifikacija bolnikov na kompleksno in nekompleksno CAD temelji na individualni klinični presoji s poznavanjem bolnikove srčno-žilne anamneze in/ali koronarne anatomije. ARC-HBR: Akademski raziskovalni konzorcij za visoko tveganje krvavitve; bAVM: možganska arteriovenska malformacija; CAD: bolezen koronarnih arterij; CKD: kronična ledvična bolezen;

ESC definicija tveganja za trombozo

Veliko tveganje za trombozo

Kompleksna CAD

in najmanj 1 kriterij

Zmerno tveganje za trombozo

Nekompleksna CAD

in najmanj 1 kriterij

Ojačevalci tveganja

Sladkorna bolezen, ki zahteva zdravljenje

Sladkorna bolezen, ki zahteva zdravljenje

Anamneza o ponavljajočih se MI

Anamneza o ponavljajočih se MI

Večžilna CAD

Polivaskularna bolezen (CAD in PAD)

Polivaskularna bolezen (CAD in PAD)

CKD z oGFR

15-59 mL/min/1.73 m²

Prezgodnja (<45 let) ali pospešena (nova lezija v 2-letnem časovnem okviru) CAD

–

Sočasna sistemska vnetna bolezen (npr. virus humane imunske pomanjkljivosti, sistemski eritematozni lupus, kronični artritis)

–

CKD z oGFR 15-59 mL/min/1.73 m²

–

Tehnični vidiki

Vsaj 3 implantirani stenti

–

Vsaj 3 zdravljene zožitve

–

Skupna dolžina stentov >60 mm

–

Zgodovina kompleksne revaskularizacije (leva glavna, bifurkacijska stentiranje z > 2 implantiranima stentoma, kronična popolna okluzija, stentiranje zadnje odprte žile)

–

Tromboze stenta ob antiagregacijskem zdravljenju

–

–

–

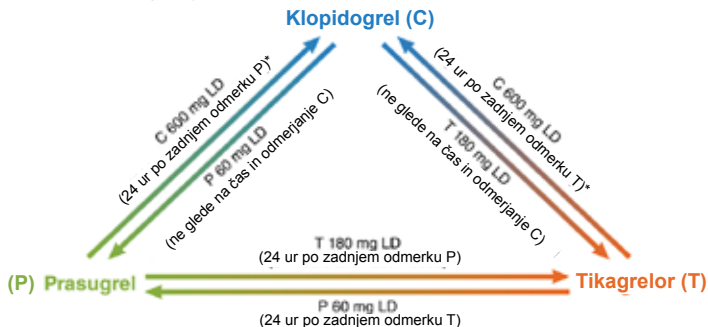
OCENA TVEGANJA ZA KRVAVITEV ZA ODLOČANJE O TRAJANJU DVOJNEGA PERORALNEGA ANTIAGREGACIJSKEGA ZDRAVLJENJA

	PRECISE-DAPT točkovnik	DAPT točkovnik
Kdaj uporabimo	Na dan stentiranja	Po 12 mesecih, DAPT brez zapletov
Strategije predvidenega trajanja DAPT	Kratka DAPT (3–6 mesecev) vs. Standardna/daljša DAPT (12–24 mesecev)	Standardna (12–24 mesecev) vs. Daljša DAPT (30 mesecev)
Za izračun potrebni podatki	Hemoglobin, levkociti, starost, ocenjeni glomerularni očistek in predhodne krvavitve.	Starost, kajenje, diabetes mellitus, miokardni infarkt ob sprejemu, predhodna PCI ali prebolel miokardni infarkt, stent s paklitakselom, premer stenta < 3 mm, Anamnestični podatki o kongestivnem srčnem popuščanju ali iztisni delež levega prekata < 30 % in stentiranje venskega obvoda.
Razpon točk	0 do 100 točk	-2 do 10 točk
Predlagano število točk za odločanje	Število točk ≥ 25 → Kratka DAPT Število točk < 25 → Standardna/daljša DAPT	Število točk ≥ 2 → Daljša DAPT Število točk < 2 → Standardna DAPT
Spletni kalkulator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

MENJAVA ANTIAGREGACIJSKEGA ZDRAVILA

Menjava med peroralnimi inhibitorji P2Y₁₂

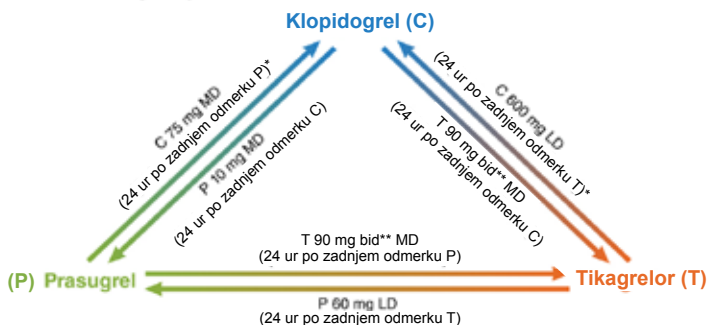
A Akutna/zgodnja faza



V akutni/zgodnji fazi (≤30 dni od akutnega dogodka), izvedemo menjavo s polnilnim odmerkom (LD) v večini primerov. Izjema so bolniki, pri katerih zaradi krvavitve ali upravičene skrbi, da bomo izzvali krvavitve, presodimo o nadaljevanju zdravljenja samo z vzdrževalnim odmerkom (MD) klopidogrela (C). Čas menjava naj bo 24 ur po zadnjem odmerku prvotno izbranega zdravila. Izjema je pri stopnjevanju (eskalaciji) antiagregacijskega zdravljenja s prasugrelom (P) ali tikagrelorjem (T), ko se polnilni odmerek (LD) lahko daje ne glede na čas in odmerjanje prejšnjega režima zdravljenja s klopidogrelom.

*Razmislite o de-eskalaciji zdravljenja s klopidogrelom 75 mg MD (24 ur po zadnjem odmerku prasugrela ali tikagrelorja) pri bolnikih zaradi krvavitve ali upravičene skrbi, da bomo izzvali krvavitve.

B Pozna/zelo pozna faza



V pozni/zelo pozni fazi (>30 dni od akutnega dogodka), izvedemo menjavo zdravila v vzdrževalnem odmerku (MD) 24 ur po zadnjem odmerku prvotno izbranega zdravila. Izjema so bolniki, ki preidejo s tikagrelorja na prasugrel, pri katerih izvedemo menjavo s polnilnim odmerkom (LD). De-eskalacijo s tikagrelorja na klopidogrel izvedemo s polnilnim odmerkom (LD) klopidogrela 24 ur po zadnjem odmerku tikagrelorja. Pri bolnikih, pri katerih pride do de-eskalacije zaradi krvavitve ali upravičene skrbi, da bomo izzvali krvavitve, presodimo o nadaljevanju zdravljenja samo z vzdrževalnim odmerkom (MD) klopidogrela.

*Razmislite o de-eskalaciji s klopidogrelom 75 mg MD (24 ur po zadnjem odmerku prasugrela ali tikagrelorja) pri bolnikih s krvavitvijo ali upravičene skrbi, da bomo izzvali krvavitve.

**bid je okrajšava za "bis in die", kar v latinščini pomeni dvakrat na dan na 12 ur

PRIPOROČILA ZA PERIOPERATIVNO ZDRAVLJENJE Z ANTITROMBOTIKI	Razred priporočil	Dokazna raven
Antiagregacijska zdravila		
Priporočljivo je odložiti elektivni NCS do 6 mesecev po elektivni PCI in 12 mesecev po AKS.	I	A
Po elektivni PCI je priporočljivo odložiti sicer čimprejšnjo NCS, dokler ne mine najmanj 1 mesec zdravljenja z DAPT.	I	B
Pri bolnikih z nedavno PCI ter načrtovano NCS je priporočljivo, da se o antiagregacijskem zdravljenju dogovorijo kirurg, anesteziolog in kardiolog.	I	C
Pri bolnikih s predhodno PCI je priporočljivo nadaljevati perioperativno jemanje aspirina, če to dopušča tveganje za krvavitve.	I	B
Če je indicirana prekinitev zaviralca P2Y12, je priporočljivo prekiniti zdravljenje s tikagrelorjem 3–5 dni, klopidogrelom 5 dni in prasugrelom 7 dni pred NCS.	I	B
Pri bolnikih, ki so podvrženi operaciji z visokim tveganjem krvavitve (npr. intrakranialna, spinalna nevrokirurgija ali vitroretinalna očesna operacija), je priporočljivo prekiniti jemanje aspirina vsaj 7 dni pred operacijo.	I	C
Če je bila antiagregacijska terapija prekinjena pred operativnim posegom, je priporočljivo ponovno začeti čim prej (v 48 urah) po operaciji glede na interdisciplinarno oceno tveganja.	I	C
Peroralna antikoagulacijska zdravila		
Kadar je potreben nujen kirurški poseg, je priporočljiva takojšnja prekinitev zdravljenja z NOAK.	I	C
Pri kirurških posegih z majhnim tveganjem za krvavitve in drugih posegih, pri katerih je krvavitve zlahka nadzorovana, je priporočljivo izvesti operacijo brez prekinitve zdravljenja z OAK.	I	B
Pri posegih, pri katerih tveganje za krvavitve ni majhno, je pri bolnikih, ki uporabljajo NOAK, priporočljivo uporabiti prekinitveni režim, ki temelji na podatkih o NOAK, ledvični funkciji in tveganju za krvavitve.	I	B
Pri bolnikih, ki uporabljajo NOAK, je priporočljivo, da se postopki za tveganje manjših krvavitve izvajajo pri najnižji koncentraciji NOAK (običajno 12–24 ur po zadnjem zaužitju).	I	C
LMWH se priporoča kot alternativa UFH za premostitev pri bolnikih z MHV in visokim kirurškim tveganjem.	I	B
Premostitveno zdravljenje pri bolnikih, zdravljenih z OAK, ni priporočljivo pri bolnikih z nizkim/zmernim tveganjem za trombozo, pri katerih bo opravljena NCS.	III	B
Uporaba manjšega odmerka NOAK za zmanjšanje tveganja pooperativne krvavitve ni priporočljiva.	III	C

PREMOSTITVENO ZDRAVLJENJE S KANGRELORJEM (KENGREXAL) OD UKINITVE ZDRAVLJENJA S PERORALNIMI ZAVIRALCI P2Y12 DO KIRURŠKEGA POSEGA

1. Pri premostitvenem zdravljenju uporabljamo zdravilo »off label«, to je uporaba zdravila za neodobreno indikacijo.
2. Premostitveno zdravljenje uporabimo pri bolnikih z velikim tveganjem za ishemični zaplet:
 - do 1 meseca po elektivni PCI
 - do 3 mesece po AKS
 - pri bolnikih z EF < 40 %
 - pri bolnikih z neurejeno sladkorno boleznijo
 - pri bolnikih s KLB 4. ali 5. stopnje
 - pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena kompleksna PCI: zožitve debla ali ekvivalent deblu, močno kalcinirane koronarne arterije in zožitve, dolge zožitve, tortuozne koronarne arterije, bifurkacijske zožitve, nestentirane koronarne disekcije, nepopolna ekspanzija stenta.
3. Pred kirurškimi posegi ukinemo prasugrel 7 dni, klopidogetrel 5 dni in tikagrelor 3-5 dni pred posegom.
4. Premostitveno zdravljenje začnemo z infuzijo kangrelorja 0,75 µg/kg/min od 2-3 dni po ukinitvi peroralnega zaviralca receptorjev P2Y12 do 1 uro pred kirurškim posegom, ko infuzijo prekinemo.
5. Po posegu počakamo 4-6 ur preden ponovno uvedemo peroralni zaviralec receptorjev P2Y12, svetujemo klopidogetrel v polnilnem odmerku 300 mg na dan uvedbe, nato 75 mg dnevno.
6. Če peroralno zdravljenje ni mogoče, nadaljujemo z infuzijo kangrelorja, če dopuščajo klinične okoliščine (hemostaza), dokler je potrebno, vendar največ 7 dni.

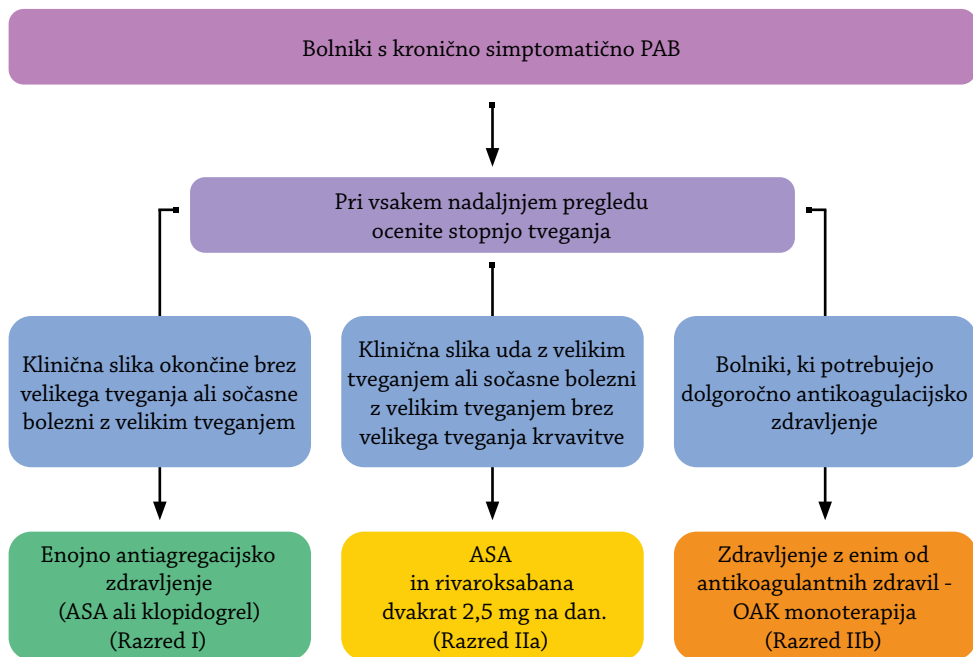
Prirjeno po:

Santander Reboreda J, Lalueza Broto P, Marrero Álvarez P, et al Safety and effectiveness of the off-label use of cangrelor in perioperative bridging: a case series *European Journal of Hospital Pharmacy* 2024;31:A81.

Halvorsen S, Mehilli 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. *European Heart Journal*. 2022 Oct 14;43(39):3826–924.

Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023 Oct 12;44(38):3720–826.

DOLGOTRAJNO ANTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI S SIMPTOMATIČNO PERIFERNO ARTERIJSKO BOLEZNIJO



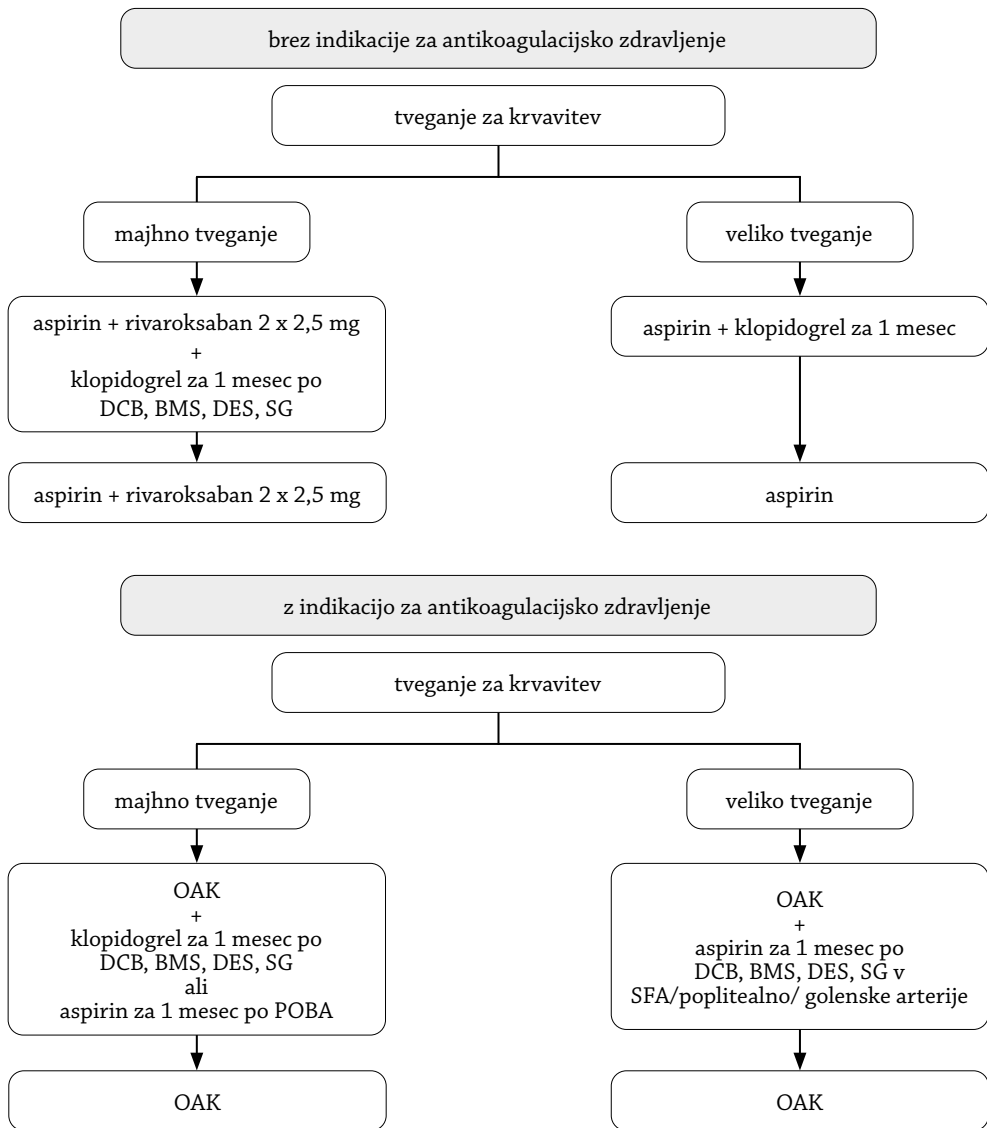
OAK, peroralno antikoagulantno zdravljenje; PAB, periferna arterijska bolezen; ASA, aspirin

Klinična slika uda z velikim tveganjem: predhodna amputacija, kronična ishemija, ki ogroža ud, predhodna revaskularizacija.

Sočasne bolezni z velikim tveganjem: srčno popuščanje, sladkorna bolezen, obolenje žil v dveh ali več žilah, zmerna disfunkcija ledvic; eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Prerejeno po 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases

PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENE PO ZNOTRAJŽILNIH REVASKULARIZACIJSKIH POSEGIH PRI PERIFERNI ARTERIJSKI BOLEZNI (PAB)



Veliko tveganje za krvavitev:

- zmanjšana ledvična funkcija (oGF < 30 ml/min)
- anemija (Hb < 100 g/l)
- trombocitopenija (< 100x10⁹/l)
- jetrna okvara s koagulopatijo
- napredovala maligna bolezen
- AKS v zadnjih 30 dneh
- ishemična možganska kap v zadnjih 30 dneh ali hemoragična možganska kap kadarkoli
- predhodna velika krvavitev

DCB - PTA z balonskim katetrom prevlečenim s citostatikom; BMS - vstavitev kovinske opornice; DES - vstavitev s citostatikom prevlečene opornice; SC - stent graft, POBA - balonska angioplastika; OAK - oralno antikoagulacijsko zdravljenje, SFA - superficialna femoralna arterija

PRIPOROČILA ZA PROTITROMBOTIČNO ZDRAVLJENJE ZA BOLNIKE Z ATEROSKLEROTIČNO BOLEZNIJO KAROTIDNIH ARTERIJ

