

Periprocedurální péče, stavění krvácení a pravidla pro používání antitrombotik u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění

Společné stanovisko

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

České hepatologické společnosti ČLS JEP

České gastroenterologické společnosti ČLS JEP

České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

České hematologické společnosti ČLS JEP

České internistické společnosti ČLS JEP

České angiologické společnosti ČLS JEP

Úvod

Prevence a léčba krvácení a/nebo trombózy u pacientů s jaterním onemocněním je spojena s řadou úskalí, zažitých představ a zavedených stereotypů, které ovlivňují rozhodování lékařů. Některé z těchto postupů se v klinické praxi široce uplatňují přes skutečnost, že jsou experty vnímané jako neužitečné.

Tyto pokyny vycházejí z doporučení Evropské asociace pro studium jater „Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis”.¹ Byly vypracovány jako přehled 1) odpovědí na časté otázky z klinické praxe, 2) současných názorů na hemostázu u jaterních onemocnění, 3) kontroverzí ohledně nutnosti úpravy trombocytopenie a abnormalit koagulačního systému u pacientů podstupujících invazivní zákroky a 4) pravidel farmakologické trombofylaxe u pacientů s jaterním onemocněním.

Text koresponduje s doporučením Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu „Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH”² i s propracovaným doporučeným postupem „Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP”.³

Obtížně stavitelné krvácení u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou je často součástí terminálních komplikací tohoto onemocnění. Pokud u těchto pacientů není možná jaterní transplantace, má diagnosticko-terapeutická rozvaha respektovat etický aspekt péče na konci života (end-of-life care).

V předložené podobě jde o společné stanovisko České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, České hepatologické společnosti ČLS JEP, České gastroenterologické společnosti ČLS JEP, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, České hematologické společnosti ČLS JEP, České internistické společnosti ČLS JEP a České angiologické společnosti ČLS JEP. Detailní informace jsou dostupné v originálním doporučení.

Význam laboratorního vyšetření pro predikci rizika periprocedurálního krvácení

Je u pacientů s jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy – protrombinový test (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový test (APTT), počet trombocytů, fibrinogen – indikována úprava těchto testů transfuzními přípravky, plazmou nebo plazmatickými deriváty s cílem zabránit spontánnímu krvácení (viz tabulka číslo 1)?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy (PT, APTT, počet trombocytů, fibrinogen) se nedoporučuje pokoušet se tyto testy korigovat podáváním transfuzních přípravků, plazmy nebo plazmatických derivátů s cílem zabránit spontánnímu krvácení.

Tabulka číslo 1: Spontánní krvácivé příhody související s jaterní cirhózou podle závažnosti.

Jiné než těžké krvácení
Kožní krvácení
• Modřiny
• Petechie nebo purpura
• Ekchymózy
Slizniční krvácení
• Krvácení z dásní
• Epistaxe
• Meno-metroragie
Krvácení ze zubních kořenů
Těžké krvácení
Rozsáhlé spontánní hluboké hematomy
Spontánní nitrolební krvácení
Spontánní hemoperitoneum
Krvácení do očníce

Predikují základní testy hemostázy (PT, APTT, počet trombocytů, fibrinogen) nebo viskoelastické metody krvácení u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým nebo vysokým rizikem krvácení (viz tabulka číslo 2)?**Stanovisko:**

- PT ani APTT nepredikují post-procedurální krvácení u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky
- Výsledky studií spolehlivě neprokazují souvislost mezi trombocytopenií, hypofibrinogenémií nebo výsledky viskoelastických testů a rizikem krvácení po zákroku – přesto mohou existovat podskupiny pacientů, u kterých trombocytopenie souvisí s rizikem krvácení po zákroku a první dostupné důkazy naznačují, že viskoelastické testy by mohly pomoci tento problém řešit.

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou nelze obecně indikovat použití základních koagulačních nebo viskoelastických testů k predikci rizika krvácení po výkonu – lze je použít k posouzení závažnosti onemocnění nebo stavu hemostázy jako vstupního měřítka pro vedení léčby v případě krvácení po výkonu.

Tabulka číslo 2: Riziko hemoragických komplikací intervenčních výkonů u pacientů s cirhózou.

Typ výkonu	Riziko krvácení (%)
Nízké riziko krvácení (<1,5 %)	
Paracentéza	
1 100 výkonů	0
4 729 výkonů	0,2
Hrudní punkce	
215 výkonů	0
Jícnová echokardiografie	
24 výkonů	0
Perkutánní biopsie jater	
68 276 výkonů	
3 357 výkonů	0,06-0,69
Transjugulární biopsie jater	
7 493 výkonů	0,07
Měření portosystémového tlakového gradientu (HVPG)	
238 výkonů	0
Perkutánní ablace nádoru jater	
1 843 výkonů	0,5
Vysoké riziko krvácení (≥1,5 %)	
Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie	
2 620 endoskopických sfinkterotomií	3,5
581 endoskopických balónkových dilatací striktur Vaterovy papily	1,9
Endoskopická polypektomie	
814 výkonů	7,9 bezprostředních krvácení 1,2 opožděných krvácení
Endoskopické ligace jícnových varixů	
886 procedur	2,8
Zubní extrakce	
333 extrakcí	6,3 intraoperačních krvácení 6,3 postoperačních krvácení

Je u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým rizikem závažného krvácení indikováno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení?**Doporučení:**

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s nízkým rizikem krvácení není laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení indikováno.

Je u pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s vysokým rizikem závažného krvácení indikováno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení?**Stanovisko:**

- Existují slabé důkazy o tom, že by mělo být indikováno vyšetření počtu destiček k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem periprocedurálního krvácení. Nejsou k dispozici žádné spolehlivé údaje pro vyšetření koncentrace fibrinogenu.
- Vzhledem k tomu, že důkazy podporující využívání viskoelastických vyšetření k predikci periprocedurálního krvácení u pacientů s akutní dekompenzací jaterní cirhózy s nebo bez orgánového selhání jsou slabé, není možné je doporučovat ani od nich odrazovat.

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní výkony s vysokým rizikem krvácení mohou výsledky laboratorního vyšetření hemostázy sloužit k posouzení výchozího stavu a pomoci při rozhodování o dalším postupu v případě, že významné krvácení nastane.

Význam úpravy patologických výsledků laboratorních testů pro snížení intenzity periprocedurálního krvácení

Snižuje korekce prodlouženého PT infuzí plazmy u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se korekce prodlouženého PT pomocí plazmy ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení nedoporučuje.

Snižuje podávání koncentrátů protrombinového komplexu (PCC) u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se nedoporučuje rutinní podávání PCC ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Snižuje úprava trombocytopenie transfuzí destičkových transfuzních přípravků nebo podání agonistů trombopoetinového receptoru (TPO-R) u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Stanovisko:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily, zda transfuze destičkových transfuzních přípravků nebo podání agonistů TPO-R snižuje míru klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou podstupujících invazivní zákroky se nedoporučuje transfuze destičkových přípravků nebo použití agonistů TPO-R, pokud je počet trombocytů vyšší než $50 \times 10^9/L$ nebo pokud lze krvácení řešit lokální hemostázou.
- U pacientů podstupujících vysoce rizikové zákroky, u nichž není možná lokální hemostáza a počet krevních destiček se pohybuje mezi $20-50 \times 10^9/L$ by se transfuze destičkových přípravků nebo podávání agonistů TPO-R neměly provádět rutinně, ale jejich podání zvažovat individuálně.
- U pacientů podstupujících vysoce rizikové zákroky, u nichž není možná lokální hemostáza a počet krevních destiček je velmi nízký ($<20 \times 10^9/L$) by mělo být individuálně zvažováno podání transfuze destičkových přípravků nebo agonistů TPO-R.

Snižuje úprava získané hypofibrinogemie podáním koncentráту fibrinogenu u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, se nedoporučuje rutinní korekce nedostatku fibrinogenu s cílem snížit míru klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Snižuje úprava anémie u pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, míru klinicky významného krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou je třeba vyvinout veškeré úsilí k optimalizaci koncentrace hemoglobinu cílenou léčbou nedostatku železa, kyseliny listové, vitamínu B6 nebo vitamínu B12, zejména u pacientů, kteří mají podstupovat invazivní zákroky.
- Při invazivních zákrocích se nedoporučuje podávat profylaktickou transfuzi erytrocytárních transfuzních přípravků s cílem snížit riziko periprocedurálního krvácení.

Snižuje podávání antifibrinolytik, jako je kyselina tranexamová, u pacientů s jaterní cirhózou intenzitu klinicky významného krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou, kteří podstupují invazivní zákroky, se nedoporučuje rutinní podávání kyseliny tranexamové ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení.

Je u pacientů s jaterní cirhózou s abnormálními laboratorními testy – PT, APTT, koncentrace fibrinogenu, počet trombocytů – podstupujících profylaktickou ligaci jícnových varixů indikována úprava těchto testů transfuzními přípravky nebo koncentráty koagulačních faktorů s cílem zabránit krvácení?

Doporučení:

- U pacientů kompenzovanou jaterní cirhózou a abnormálními laboratorními testy (PT, APTT, koncentrace fibrinogenu, počet trombocytů), kteří podstupují profylaktickou ligaci jícnových varixů se podávání transfuzních přípravků nebo koncentrátů koagulačních faktorů s cílem zabránit krvácení po ligaci nedoporučuje.

Význam dalších periprocedurálních opatření pro snížení hemoragických komplikací

Má být u pacientů s jaterní cirhózou před invazivními zákroky přerušena protidestičková nebo antikoagulační léčba s cílem snížit míru klinicky významného periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou má být před invazivními výkony protidestičková nebo antikoagulační léčba upravována podle stejných pokynů jako u pacientů bez cirhózy jater.

Mají být u pacientů s jaterní cirhózou invazivní zákroky prováděny za specifických podmínek (např. zkušenými operátory, s využitím zobrazovacích metod) s cílem snížit riziko periprocedurálního krvácení?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou se pro jaterní biopsii, zavedení centrální žilní kanyly a jugulární punkci pro provedení transjugulárního intrahepatálního portosystémového zkratu (TIPS) doporučuje použití zobrazovacích metod.

Mají být pacienti s jaterní cirhózou podstupující invazivní zákroky sledováni z hlediska krvácivých komplikací jinak než pacienti bez jaterní cirhózy?

Doporučení:

- Pacienti s jaterní cirhózou podstupující invazivní zákroky by měli být sledováni z hlediska krvácivých komplikací stejně jako pacienti bez cirhózy.

Péče o pacienty s aktivním krvácením

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů kromě vazoaktivní léčby a endoskopické terapie k zastavení krvácení indikována úprava změn hemostázy?

Doporučení:

- Pokud je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů dosaženo hemostázy pomocí léků snižujících portální hypertenzi a endoskopické léčby, není úprava poruch hemostázy indikována.
- V případě neúspěšné kontroly krvácení by mělo být rozhodování o úpravě hemostázy prováděno individuálně.
- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z varixů by se kyselina tranexamová neměla používat.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii) indikována k zastavení krvácení úprava patologického PT, hypofibrinogenemie nebo trombocytopenie podáním plazmy, koncentráту fibrinogenu, PCC nebo transfuzí destičkových přípravků?

Stanovisko:

- Nejsou k dispozici žádné studie hodnotící úpravu hemostázy u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale nikoli s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii).

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením souvisejícím s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii) by se krvácení mělo řešit opatřeními snižujícími portální hypertenzi.
- V případě neúspěšné kontroly krvácení pomocí léků snižujících portální hypertenzi by mělo být rozhodování o úpravě hemostázy prováděno individuálně.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisejícím s portální hypertenzí indikována k zastavení krvácení úprava patologického PT, hypofibrinogenemie nebo trombocytopenie podáním plazmy, koncentráту fibrinogenu, PCC nebo transfuzí destičkových přípravků?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisejícím s portální hypertenzí je třeba krvácení nejprve řešit prostředky lokální hemostázy a/nebo intervenčními radiologickými postupy.
- U pacientů, u nichž lokální opatření nevedou k zastavení krvácení, může odstranění ostatních přítomných prokrvácivých faktorů (selhání ledvin, infekce nebo sepse a anémie) zmírnit krvácení a úprava hemostatických abnormalit má být zvažována individuálně.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisejícím s portální hypertenzí k zastavení krvácení indikováno podání antifibrinolytik, jako je kyselina tranexamová?

Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením nesouvisejícím s portální hypertenzí se nedoporučuje rutinní používání antifibrinolytik.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením lepší strategií stavění krvácení řídit výsledky viskoelastický vyšetření nebo rutinních koagulačních testů?Stanovisko:

- Existují první důkazy, že využívání viskoelastických vyšetření je spojeno se sníženou spotřebou transfuzních přípravků a krevních derivátů u pacientů s jaterní cirhózou a aktivním krvácením z horní části gastrointestinálního traktu bez rozdílů v kontrole krvácení a úmrtnosti.

Doporučení:

- Vzhledem k výhodám snížení spotřeby transfuzních přípravků lze využívat viskoelastické testy, pokud jsou k dispozici – viz níže role rotační tromboelastometrie (ROTEM) pro stratifikaci rizika a léčbu krvácení u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění

Jsou pacienti s jaterní cirhózou ohroženi venózní tromboembolickou nemocí (VTE), tzn. hlubokou žilní trombózou (DVT) a/nebo plicní embolií (PE)?Stanovisko:

- Na základě klinických pozorování a laboratorních nálezů lze konstatovat, že u pacientů s jaterní cirhózou dochází k „rebalanci“ hemostázy a u těch, kteří nejsou kriticky nemocní, převládá spíše posun k hyperkoagulaci. Trombopropylaxe je však u těchto pacientů nedostatečně využívána.⁴

Lze u pacientů s jaterní cirhózou používat klinické skórovací systémy pro predikci VTE (DVT/PE)?Doporučení:

- Klinické skórovací systémy jako jsou „Padua prediction score“ (>3 nebo ≥4)⁵ nebo „IMPROVE score“ (≥4)⁶ lze i u hospitalizovaných pacientů s jaterní cirhózou používat k predikci vysokého rizika vzniku DVT a/nebo PE

Lze výsledky viskoelastických vyšetření nebo jiných laboratorních testů u pacientů s cirhózou používat k posuzování rizika VTE (DVT/PE)?Doporučení:

- Používání viskoelastických testů nebo jiných laboratorních testů k posuzování rizika VTE (DVT/PE) u pacientů s jaterní cirhózou se nedoporučuje.

Je u pacientů s jaterní cirhózou a vysokým rizikem DVT (DVT/PE) indikována trombopropylaxe nízkomolekulárními hepariny (LMWH) nebo přímými antikoagulancii (DOAC)?Doporučení:

- U pacientů s jaterní cirhózou s rizikem DVT/PE lze doporučit trombopropylaxi pomocí LMWH, protože má přiměřený bezpečnostní profil, ale účinnost je podle dostupných dat nejasná.
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A a B s rizikem DVT/PE lze doporučit trombopropylaxi pomocí DOACs, protože DOACs mají u těchto pacientů přiměřený bezpečnostní profil, ale údaje o účinnosti jsou stále omezené – u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh C se DOACs nedoporučují – viz tabulky číslo 3 a 4.
- Při rozhodování o trombopropylaxi je vždy nutno zvážit i krvácivé riziko.

Tabulka číslo 3: Úprava dávky přímých antikoagulancii (DOAC) při selhání ledvin nebo jater.

	DOAC			
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Funkce ledvin				
Cr Cl >50 mL/minutu	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Cr Cl 30-50 mL/minutu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
Cr Cl 15-30 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)
Cr Cl <15 mL/minutu	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby
Funkce jater				
Child-Pugh A	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Child-Pugh B	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Kontraindikace léčby
Child-Pugh C	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby	Kontraindikace léčby
Komentář: Cr Cl = klírens kreatininu				

Lze při léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou použít warfarin nebo LMWH?Doporučení:

- Warfarin by měl být při léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou používán s opatrností, protože tyto pacienti mohou mít výchozí INR změněné a bezpečné terapeutické rozmezí INR u nich bývá nejisté.
- U pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh A jsou LMWH a warfarin rozumnou volbou. Dokud nebude k dispozici více údajů, doporučuje se pro léčbu DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a C LMWH.
- U podobných pacientů se současným selháním ledvin je léčbou volby nefrakcionovaný heparin (UFH).

Tabulka číslo 4: Významné lékové interakce s DOACs.

Léky frekventně využívané v hepatologii	Mechanismus interakce	DOAC			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Carvediol / (propranolol)	Inhibice P glykoproteinu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření
Simvastatin / atorvastatin	Inhibice P glykoproteinu	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Chybí data	Chybí data	Chybí data
Inhibitory protonové pumpy	Snížená gastrointestinální adsorpce	-30 %	Nevýznamný vliv	Nevýznamný vliv	Nevýznamný vliv
Cyklosporin / tacrolimus	Inhibice P glykoproteinu a CYP3A4	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření	Zvaž modifikaci léčby (redukci)	Žádná opatření
Sirolimus / everlimus	Nepředpokládá se žádná relevantní interakce	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření
Sorafenib / nivolumab / ramucirumab / atezolizumab / bevacizumab	Nepředpokládá se žádná relevantní interakce	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření	Žádná opatření

Komentář: Všechny DOACs jsou substráty P glykoproteinu (P-gp), efluxního transportéru, který se nachází ve střevní sliznici a reguluje vstřebávání léčiv. Induktory P-gp mohou snižovat plazmatické koncentrace DOACs (zvyšují riziko trombózy) a inhibitory P-gp mohou zvyšovat plazmatické koncentrace DOAC (zvyšují riziko krvácení).

Lze DOACs použít v léčbě DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou?**Doporučení:**

- Dostupná data pro léčbu DVT/PE u pacientů s jaterní cirhózou naznačují, že u pacientů s cirhózou Child-Pugh A neexistují žádné zásadní obavy ohledně bezpečnosti DOACs. Vzhledem k možnosti akumulace by DOACs měly být používány s opatrností u pacientů s jaterní cirhózou Child-Pugh B a u pacientů s clearance kreatininu pod 30 mL/min. Použití DOACs u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou Child-Pugh C se nedoporučuje.

Dostupné kalkulatory skórovacích systémů citovaných v textuChild-Pugh <https://www.mdcalc.com/calc/340/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>Padua prediction score <https://www.mdcalc.com/calc/2023/padua-prediction-score-risk-vte>IMPROVE score <https://www.mdcalc.com/calc/10349/improve-risk-score-venous-thromboembolism-vte>**Role rotační tromboelastometrie (ROTEM) pro stratifikaci rizika a léčbu krvácení u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění**

ROTEM poskytuje komplexní odhad koagulace a fibrinolýzy *in vitro*.⁷ Využívání ROTEM je u pacientů s jaterní cirhózou s aktivním krvácením z horní části gastrointestinálního traktu ve srovnání s izolovaným využíváním konvenčních koagulačních testů spojeno se sníženou spotřebou transfuzních přípravků a krevních derivátů bez rozdílů v kontrole krvácení a letality.^{1, 8, 9} Většina zkušenosti s využíváním viskoelastických metod včetně ROTEM pochází od pacientů podstupujících transplantaci jater.^{10, 11}

ROTEM podobně jako ostatní *in vitro* testy nemůže posuzovat poškození cév a endotelu. V té souvislosti je třeba mít na paměti, že většina krvácivých příhod se u pacientů s jaterním onemocněním objevuje v důsledku portální hypertenze a/nebo lokálního poškození cév (např. hematom v místě paracentézy nebo krvácení po jaterní biopsii) spíše než díky primární nebo sekundární poruše koagulace/fibrinolýzy.⁷

Stratifikace rizika krvácení před invazivními zákroky a doporučení přípravy k výkonu

V indikovaných případech ROTEM významně doplní vyšetření krevního obrazu a základních koagulačních testů (PT, APTT, fibrinogen)

- U pacientů podstupujících výkon s nízkým rizikem krvácení (viz tabulka číslo 2) není laboratorní vyšetření k predikci periprocedurálního krvácení indikováno¹
- U pacientů podstupujících výkon s vysokým rizikem krvácení (viz tabulka číslo 2) není obecně doporučeno laboratorní vyšetření hemostázy k predikci periprocedurálního krvácení, nicméně výsledky mohou sloužit k posouzení výchozího stavu a pomoci při rozhodování o dalším postupu v případě, že závažné krvácení nastane¹
- U pacientů s osobní anamnézou krvácivých komplikací různých intervenčních výkonů má být postupováno individuálně

U pacientů podstupujících vysoce rizikové výkon bez možnosti lokální hemostázy a s počtem destiček pod 50x10⁹/L a/nebo s A5_{EX} <35 mm nebo MCF_{EX} <40 mm a současně A5_{FIB} ≥9 mm by mělo být individuálně zvažováno podání agonistů TPO-R (avatrombopag po dobu 5 dnů v dávce podle počtu destiček se zahájením 10-13 dnů před plánovaným invazivním výkonem, ostatní dostupné přípravky jsou v režimu *of-label*).^{1, 12, 13} Chybí-li čas pro rozvoj efektu agonistů TPO-R je možné podat transfuzi destičkových přípravků (1-2 TU podle počtu destiček a tělesné hmotnosti pacienta těsně před výkonem nebo během operace).^{1, 14}

Rutiní podávání PCC a/nebo koncentrátů fibrinogenu ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení se nedoporučuje.¹ Profylaktické podávání plazmy ke snížení míry klinicky významného periprocedurálního krvácení nebo erytrocytárních přípravků s cílem upravit anemii se nedoporučuje (zvyšují portální hypertenzi a podání plazmy a destičkových transfuzních přípravků riziko trombotických komplikací).^{1, 14}

Monitorování aktivního krvácení

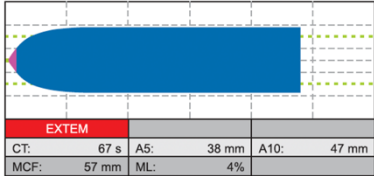
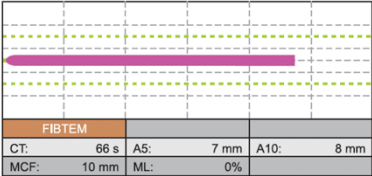
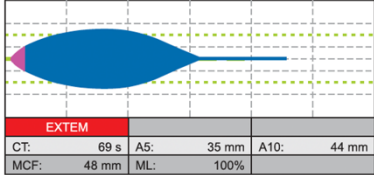
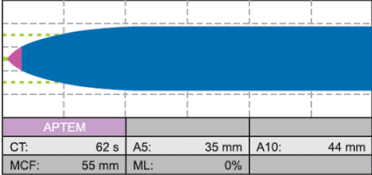
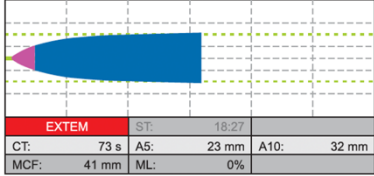
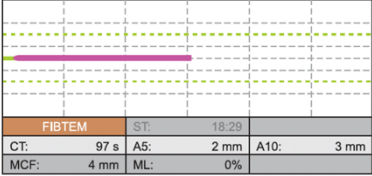
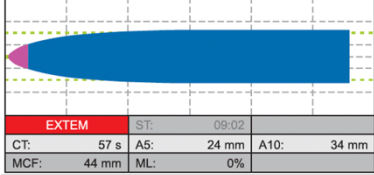
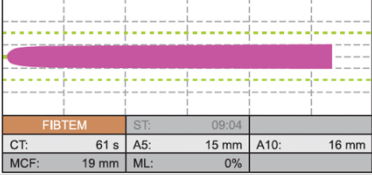
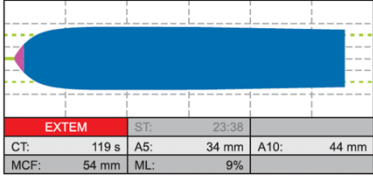
V indikovaných případech ROTEM významně doplní vyšetření krevního obrazu a základních koagulačních testů (PT, APTT, fibrinogen) – výhodné je srovnání s výsledky vyšetření před krvácením/výkonem

- V případech neúspěšné kontroly krvácení z varixů vazoaktivní léčbou a endoskopickou terapií
- V případech neúspěšné kontroly krvácení souvisejícího s portální hypertenzí, ale ne s varixy (např. při portální hypertenzní gastropatii)
- V případech neúspěšné kontroly krvácení nesouvisejícího s portální hypertenzí

U pacientů s poruchou hemostázy při jaterním onemocnění a krvácením z horní části gastrointestinálního traktu mimo jícnové varixy je užitečnejší při stavění krvácení postupovat podle výsledků monitorování ROTEM v kombinaci se standardními testy spíše než podle izolovaného monitorování standardních testů (krevní obraz, PT, APTT a fibrinogen).^{8, 9}

Na výsledky testování generace trombinu zatím nelze ve strategii stavění krvácení u pacientů s poruchou hemostázy při jaterním onemocnění spoléhat.^{15, 16}

Schéma číslo 1: Vybrané charakteristické nálezy ROTEM ^{1, 7, 10, 12, 13, 17-20}

Fyziologický nálezy:	EXTEM	FIBTEM																									
Fyziologický nálezy: CT _{EX} 24-82 s A5 _{EX} 33-52 mm MCF _{EX} 52-70 mm ML _{EX} nebo ML _{FIB} <15 % LI60 _{EX} nebo LI60 _{FIB} >85 % A10 _{FIB} 7-23 mm MCF _{FIB} 9-25 mm	 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>67 s</td><td>A5:</td><td>38 mm</td><td>A10:</td><td>47 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>57 mm</td><td>ML:</td><td>4%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	67 s	A5:	38 mm	A10:	47 mm	MCF:	57 mm	ML:	4%			 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>66 s</td><td>A5:</td><td>7 mm</td><td>A10:</td><td>8 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>10 mm</td><td>ML:</td><td>0%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	66 s	A5:	7 mm	A10:	8 mm	MCF:	10 mm	ML:	0%			
CT:	67 s	A5:	38 mm	A10:	47 mm																						
MCF:	57 mm	ML:	4%																								
CT:	66 s	A5:	7 mm	A10:	8 mm																						
MCF:	10 mm	ML:	0%																								
Hyperfibrinolýza: ML _{EX} ≥15 % nebo ML _{FIB} ≥10 % během 60 minut (LI60 _{EX} ≤85 %); APTEM potvrzuje účinek kyseliny tranexamové; FIBTEM má nejvyšší senzitivitu a specifitu k průkazu hyperfibrinolýzy	 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>69 s</td><td>A5:</td><td>35 mm</td><td>A10:</td><td>44 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>48 mm</td><td>ML:</td><td>100%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	69 s	A5:	35 mm	A10:	44 mm	MCF:	48 mm	ML:	100%			 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>62 s</td><td>A5:</td><td>35 mm</td><td>A10:</td><td>44 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>55 mm</td><td>ML:</td><td>0%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	62 s	A5:	35 mm	A10:	44 mm	MCF:	55 mm	ML:	0%			Terapie: Tranexamová kyselina 0,5 g i.v. U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy? Ne u krvácení z varixů a individuálně u krvácení, které nesouvisí s portální hypertenzí.
CT:	69 s	A5:	35 mm	A10:	44 mm																						
MCF:	48 mm	ML:	100%																								
CT:	62 s	A5:	35 mm	A10:	44 mm																						
MCF:	55 mm	ML:	0%																								
Porucha polymerace fibrinu (hypofibrinogenemie nebo deficit FXIII nebo infuze kolooidů): A5 _{EX} <35 mm a A5/10 _{FIB} <9 mm	 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>73 s</td><td>A5:</td><td>23 mm</td><td>A10:</td><td>32 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>41 mm</td><td>ML:</td><td>0%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	73 s	A5:	23 mm	A10:	32 mm	MCF:	41 mm	ML:	0%			 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>97 s</td><td>A5:</td><td>2 mm</td><td>A10:</td><td>3 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>4 mm</td><td>ML:</td><td>0%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	97 s	A5:	2 mm	A10:	3 mm	MCF:	4 mm	ML:	0%			Terapie substitucí fibrinogenu: Cíl: A5 _{FIB} ≥10 mm (14 mm) A5/10 _{FIB} 8-6 mm = i.v. 2-4 g A5/10 _{FIB} 6-4 mm = i.v. 4-6 g A5/10 _{FIB} ≤3 mm = i.v. 6 g nebo podle tabulky číslo 5 U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?
CT:	73 s	A5:	23 mm	A10:	32 mm																						
MCF:	41 mm	ML:	0%																								
CT:	97 s	A5:	2 mm	A10:	3 mm																						
MCF:	4 mm	ML:	0%																								
Trombocytopenie nebo těžká trombocytopenie: A5 _{EX} <35 mm nebo MCF _{EX} <40 mm a A5/10 _{FIB} ≥9 mm	 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>57 s</td><td>A5:</td><td>24 mm</td><td>A10:</td><td>34 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>44 mm</td><td>ML:</td><td>0%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	57 s	A5:	24 mm	A10:	34 mm	MCF:	44 mm	ML:	0%			 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>61 s</td><td>A5:</td><td>15 mm</td><td>A10:</td><td>16 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>19 mm</td><td>ML:</td><td>0%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	61 s	A5:	15 mm	A10:	16 mm	MCF:	19 mm	ML:	0%			Terapie: Při A5 _{EX} <18 mm a/nebo počtu destiček 20-50x10 ⁹ /L, resp. před výkony bez možné lokální hemostázy a počtu destiček <20x10 ⁹ /L je na zvážení transfuze 1-2 TU destičkového přípravku nebo včasné podání agonistů TPO-R
CT:	57 s	A5:	24 mm	A10:	34 mm																						
MCF:	44 mm	ML:	0%																								
CT:	61 s	A5:	15 mm	A10:	16 mm																						
MCF:	19 mm	ML:	0%																								
Deficit koagulačních faktorů závislých na vitamínu K (cirhóza nebo warfarin): CT _{EX} >80 s a/nebo CT _{IN} <240 s	 <table border="1"> <tr><td>CT:</td><td>119 s</td><td>A5:</td><td>34 mm</td><td>A10:</td><td>44 mm</td></tr> <tr><td>MCF:</td><td>54 mm</td><td>ML:</td><td>9%</td><td></td><td></td></tr> </table>	CT:	119 s	A5:	34 mm	A10:	44 mm	MCF:	54 mm	ML:	9%				Terapie substitucí PCC: CT _{EX} >81-100 s = i.v. 7,5 IU/kg CT _{EX} 101-120 s = i.v. 15 IU/kg CT _{EX} >120 s = i.v. 22,5 IU/kg U výkonů s vysokým rizikem bez možné lokální hemostázy?												
CT:	119 s	A5:	34 mm	A10:	44 mm																						
MCF:	54 mm	ML:	9%																								

Tabulka číslo 5: Odhad substituční dávky koncentráту fibrinogenu podle FIBTEM ¹⁰

Cílové zvýšení A5/10 _{FIBTEM} v mm	Dávka fibrinogenu (mg/kg)	Koncentrát fibrinogenu (mL/kg)
2	12,5	0,6 (1 g na 80 kg)
4	25	1,2 (1 g na 80 kg)
6	37,5	1,9 (1 g na 80 kg)
8	50	2,5 (1 g na 80 kg)
10	62,5	3,1 (1 g na 80 kg)
12	75	3,8 (1 g na 80 kg)

Legenda: výpočet dávky fibrinogenu podle cílového zvýšení A5_{FIBTEM} (A10_{FIBTEM}) v mm – v případě závažného krvácení, vysokého plazmatického objemu (těhotenství, významná hemodiluce nebo objemové přetížení po transfuzích) a/nebo při nedostatku FXIII může být dosažené zvýšení A5_{FIBTEM} (A10_{FIBTEM}) nižší než vypočtené navýšení.

Panel autorů doporučeného postupu: Iniciátor a koordinátor: Gumulec J. (Ostrava – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP a Česká hematologická společnost ČLS JEP), Členové panelu v abecedním pořadí: Brůha R. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Bulíková A. (Brno – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Buffa D. (Ostrava – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Cyrany J. (Hradec Králové – Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP), Černý V. (Praha – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP), Češka R. (Praha – Česká internistická společnost ČLS JEP), Dulíček P. (Hradec Králové – Česká hematologická společnost ČLS JEP a Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Fejfar T. (Hradec Králové – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Fraňková S. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Hirmerová J. (Plzeň – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Česká angiologická společnost ČLS JEP), Karetová D. (Praha – Česká angiologická společnost ČLS JEP), Malý R. (Hradec Králové – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP, Česká angiologická společnost ČLS JEP), Smejkal P. (Brno – Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP), Tachecí I. (Hradec Králové – Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP), Urbánek P. (Praha – Česká hepatologická společnost ČLS JEP), Václavík J. (Ostrava – Česká internistická společnost ČLS JEP), Vaničková K. (Brno – Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP), Žák P. (Hradec Králové – Česká hematologická společnost ČLS JEP)

Korespondenční autor: MUDr. Jaromír Gumulec, Klinika hematoonkologie FN Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava Poruba, e-mail: jaromir.gumulec@fno.cz, telefon: +420 738 142 296

Literatura

1. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022; **76**(5): 1151-1184. e-pub ahead of print 20220315; doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
2. Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Tripodi A, Thachil J. Periprocedural management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2022; **20**(1): 39-47. e-pub ahead of print 20211108; doi: 10.1111/jth.15562
3. Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R, Hůlek P, Procházka V, Petrtýl J, Lata J. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroent Hepatol* 2017; **71**(2): 105-116. doi: 10.14735/amgh2017105
4. Roberts LN, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Stanworth S, Thachil J, Tripodi A, Lisman T. Thromboprophylaxis for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients with cirrhosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2022; **20**(10): 2237-2245. e-pub ahead of print 20220810; doi: 10.1111/jth.15829
5. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; **8**(11): 2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x
6. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH *et al.* Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; **140**(3): 706-714. e-pub ahead of print 20110324; doi: 10.1378/chest.10-1944
7. Premkumar M, Kulkarni AV, Kajal K, Divyaveer S. Principles, Interpretation, and Evidence-Based Role of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Assays in Cirrhosis and Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2022; **12**(2): 533-543. e-pub ahead of print 20210508; doi: 10.1016/j.jceh.2021.05.001
8. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, Choudhury A, Bajpai M, Mitra LG *et al.* Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients With Cirrhosis With Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology* 2020; **71**(1): 235-246. doi: 10.1002/hep.30794
9. De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, De Maria N, Di Maira T, Begliomini B *et al.* Thromboelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; **63**(2): 566-573. e-pub ahead of print 20151209; doi: 10.1002/hep.28148
10. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud Á AP, Kim TY. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019; **72**(4): 297-322. e-pub ahead of print 20190517; doi: 10.4097/kja.19169
11. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017; **25**(1): 39. e-pub ahead of print 20170413; doi: 10.1186/s13049-017-0378-9
12. Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M. Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol* 2020; **2020**: 5421632. e-pub ahead of print 2020/02/13; doi: 10.1155/2020/5421632
13. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY *et al.* Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018; **155**(3): 705-718. e-pub ahead of print 2018/05/21; doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.025
14. von Meijenfeldt FA, van den Boom BP, Adelmeijer J, Roberts LN, Lisman T, Bernal W. Prophylactic fresh frozen plasma and platelet transfusion have a prothrombotic effect in patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(3): 664-676. e-pub ahead of print 20201225; doi: 10.1111/jth.15185
15. Zanetto A, Campello E, Bulato C, Willems R, Konings J, Roest M *et al.* Whole blood thrombin generation shows a significant hypocoagulable state in patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2024; **22**(2): 480-492. doi: 10.1016/j.jth.2023.10.008

16. Lebreton A, Mandorfer M. Thrombin generation in cirrhosis: whole blood, whole truth? *J Thromb Haemost* 2024; **22**(2): 356-358. doi: 10.1016/j.jtha.2023.11.001
17. Hashir A, Singh SA, Krishnan G, Subramanian R, Gupta S. Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anaesth* 2019; **63**(1): 21-25. doi: 10.4103/ija.IJA_334_18
18. Giannini EG, Greco A, Marengo S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; **8**(10): 899-902; quiz e109. e-pub ahead of print 2010/07/06; doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.018
19. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F *et al.* Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; **48**(6): 1000-1007. e-pub ahead of print 2008/04/25; doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.009
20. Lang T, von Depka M. [Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy]. *Hamostaseologie* 2006; **26**(3 Suppl 1): S20-29.