

Anticoagulant therapy in a patient with thrombocytopenia

Antikoagulačná liečba u pacienta s trombocytopéniou

Tomáš Guman¹, Juraj Sokol², František Nehaj^{3,5}, Juraj Chudej², Lenka Lisá², Ľudmila Lineková², Richard Jusko², Ivan Kecskés^{2,4}, Ivana Plameňová²

¹Klinika hematológie a onkohematológie, Lekárska fakulta v Košiciach, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, ²Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, ³Klinika arytmiológie, Lekárska fakulta v Bratislave, Univerzita Komenského v Bratislave, ⁴Onkologické centrum, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, ⁵Oddelenie arytmiológie a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Guman T, Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisa L, Linekova L, Jusko R, Kecskes I, Plamenova I. **Anticoagulant therapy in a patient with thrombocytopenia.** Cardiology Lett. 2025;34(4):235–243

Abstract. Anticoagulant therapy in patients with thrombocytopenia represents a clinical challenge that requires careful balancing of bleeding and thrombotic risks. In clinical practice, a minimum platelet count threshold is often taken into account when deciding on anticoagulation; if the count falls below this level, treatment is usually considered too risky. However, this approach is not supported by strong clinical evidence. Thrombocytopenia comprises a heterogeneous group of disorders that can lead to an increased bleeding tendency, yet these conditions do not preclude the development of transient or permanent prothrombotic states that may require prophylactic or therapeutic anticoagulation. In this review, we summarize the current knowledge on anticoagulant therapy in patients with thrombocytopenia. Tab. 6, Ref. 31, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Key words: anticoagulant therapy – management – thrombocytopenia

Guman T, Sokol J, Nehaj F, Chudej J, Lisá L, Lineková Ľ, Jusko R, Kecskés I, Plameňová I.

Antikoagulačná liečba u pacienta s trombocytopéniou. Cardiology Lett. 2025;34(4):235–243

Abstrakt. Antikoagulačná liečba u pacientov s trombocytopéniou predstavuje klinickú výzvu, pri ktorej je potrebné starostlivo vyvážiť riziko krvácania a trombózy. V klinickej praxi sa pri rozhodovaní o antikoagulačnej liečbe berie do úvahy určitý minimálny počet trombocytov; ak počet trombocytov klesne pod túto hodnotu, lekári zvyčajne považujú liečbu za príliš rizikovú. Táto stratégia sa však nezakladá na silných klinických dôkazoch. Trombocytopénie predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré môžu viesť k zvýšenej krvácanosti, no zároveň tieto stavy nevylučujú vznik tranzitných alebo trvalých protrombotických stavov vyžadujúcich profylaktickú alebo liečebnú antikoaguláciu. V tomto prehľadovom článku sumarizujeme aktuálne poznatky o antikoagulačnej liečbe u pacientov s trombocytopéniou. Tab. 6, Lit. 31, on-line full text (Free, PDF), www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: antikoagulačná terapia – manažment – trombocytopénia

Prítomnosť trombocytopénie zvyšuje riziko krvácania, avšak na druhej strane neposkytuje ochranu pred rizikom vzniku arteriálnej alebo venózne trombózy. Manažment pacientov, ktorí majú súčasne trombocytopéniu a indikáciu na antikoagulačnú liečbu, býva komplikovaný. Dôkazy, ktoré by usmerňovali správnu liečbu v tomto kontexte, sú veľmi obmedzené. Každé rozhodnutie o podaní antikoagulačnej liečby sa preto musí starostlivo zväžiť so zohľadnením individuálneho rizika krvácania a trombózy. V tomto prehľadovom článku prinášame súhrn odporúčaní, ako pristupovať k pacientom s trombocytopéniou, ktorí majú indikáciu na antikoagulačnú liečbu.

Trombocytopénia

Trombocytopénia predstavuje stav, kedy dochádza k poklesu trombocytov pod dolnú hranicu normy – u dospelých to je $150 \times 10^9/l$. Počet trombocytov je pomerne stabilný počas dospelosti, aj keď mierny pokles sa pozoruje s vekom (po 60. roku). Mierne vyššie hodnoty trombocytov sa popisujú u žien a v niektorých etnických skupinách. Trombocytopénia je relatívne častým nálezom u ambulantných aj hospitalizovaných pacientov. Často sa zisťuje akcidentálne u asymptomatických jedincov.

Získaná trombocytopénia vzniká tromi mechanizmami:

1. zníženou produkciou trombocytov v kostnej dreni,
2. zvýšenou deštrukciou alebo konzumpciou trombocytov so skráteným prežívaním v cirkulácii,
3. redistribúciou trombocytov z cirkulácie do iných tkanív.

Možná je aj kombinácia týchto mechanizmov (1).

Trombocytopéniu typicky sprevádzajú krvácavé prejavy, predovšetkým mukokutánne.

Podľa počtu trombocytov sa rozlišuje trombocytopénia ľahká ($100 - 150 \times 10^9/l$), stredne ťažká $50 - 100 \times 10^9/l$ a ťažká ($< 50 \times 10^9/l$). Počet trombocytov medzi $100 - 150 \times 10^9/l$ predstavuje z klinického hľadiska hraničnú trombocytopéniu, ktorá sa obvykle nespája so zvýšeným rizikom krvácania. U časti pacientov zostáva dlhodobo stabilná a predstavuje nezávažnú odchýlku od normy; u časti pacientov ale pri ďalšom sledovaní dochádza k progresii trombocytopénie a rozvoju ďalšej kliniky (1 – 3).

Riziko krvácania a trombózy

Trombocytopénia a riziko krvácania

Tradičné vnímanie vzťahu medzi trombocytopéniou a rizikom krvácania má svoj pôvod v 60. rokoch 20. storočia, kedy Gaydos et al. analyzovali skupinu 92 pacientov s akútnou leukémiou (4). Zistili, že masívne krvácanie sa vyskytovalo u 33 % pacientov s počtom trombocytov $< 1 \times 10^9/l$ a u 3 % pacientov s počtom trombocytov medzi $5 - 20 \times 10^9/l$. Na základe týchto údajov sa v klinickej praxi začala používať hranica $20 \times 10^9/l$ ako prahová hodnota rizika krvácania pri trombocytopénii.

Aj keď sa ťažká trombocytopénia spája s vyšším rizikom krvácania najmä v kontexte hematologických malignít, otázkou zostáva, ako toto riziko vyhodnocovať pri iných formách trombocytopénie. Napríklad u pacientov s pokročilým ochorením pečene, imunitnou trombocytopéniou (ITP) alebo u kriticky chorých so sepsou môžu byť krvácavé príhody menej časté, než by sa očakávalo na základe samotného počtu trombocytov!

1. U pacientov s ochorením pečene k zvýšenému riziku krvácania prispievajú aj faktory ako je portálna hypertenzia, renálna dysfunkcia, či systémový zápal (5).
2. U pacientov s ITP sa často nevyskytujú krvácavé komplikácie ani pri veľmi nízkych počtoch trombocytov ($5 - 10 \times 10^9/l$), najmä ak majú negatívnu osobnú anamnézu na krvácavé udalosti a nie sú starší ako 60 rokov (6).
3. U septických pacientov je rovnováha v hemostáze často posunutá smerom k hyperkoagulačnému stavu a krvácanie býva zriedkavé. Ak sa vyskytne, zvyčajne ide o dôsledok poškodenia cievneho endotelu (7).
4. Štvrtou skupinou pacientov, u ktorých sa často vyskytuje trombocytopénia, sú pacienti so solídnymi nádormi. V ich prípade môže byť trombocytopénia spôsobená metastázami do kostí alebo útlmom produkcie trombocytov po chemoterapii. V štúdií Dutcher et al. sa nepreukázala jednoznačná súvislosť medzi počtom trombocytov a rizikom krvácania. Väčšina prípadov závažného krvácania sa vyskytla pri počte trombocytov nad $20 \times 10^9/l$, pričom išlo o krvácanie z nekrotických nádorových ložísk (8).

Riziko krvácania pri trombocytopénii závisí teda od viacerých faktorov – nielen od počtu trombocytov, ale aj

od integrity endotelu, základného ochorenia a celkového klinického stavu pacienta. **Nízky počet trombocytov sám o sebe nemusí automaticky predstavovať vysoké riziko krvácania, najmä ak nejde o pacientov s hematologickým malígnym ochorením.**

Určenie rizika krvácania pri trombocytopénii inak než podľa počtu trombocytov

Presné stanovenie rizika krvácania u pacientov s trombocytopéniou si vyžaduje viac než len zohľadnenie absolútneho počtu trombocytov. Kľúčovým faktorom je schopnosť kostnej drene kompenzovať ich pokles. Pri aktívnej regenerácii krvotvorby majú mladé (nezrelé) trombocyty vyššiu hemostatickú aktivitu. Ukazovateľom ich prítomnosti je tzv. frakcia nezrelých trombocytov (IPF – immature platelet fraction), ktorá nepriamo koreluje s rizikom krvácania. Vyššie hodnoty IPF boli spojené s nižším výskytom krvácania u pacientov s ITP (9, 10).

Ideálnym ukazovateľom rizika by bol celkový hemostatický potenciál všetkých trombocytov – mladých aj starých. Testy agregácie trombocytov predstavujú zlatý štandard pri hodnotení ich funkcie, avšak pri nízkych počtoch trombocytov je hodnotenie agregácie výrazne limitované. V tomto kontexte sa do popredia dostáva prietoková cytometria, ktorá umožňuje analyzovať funkciu trombocytov nezávisle od ich absolútneho počtu. Napríklad metódou prietokovej cytometrie môžeme hodnotiť exprimáciu P-selektínu na povrchu trombocytov (11).

Ďalším užitočným markerom môže byť hodnotenie von Willebrandovho faktora (vWf). Štúdie preukázali, že u pacientov s ochorením pečene dochádza k tzv. reba-

lansovanej hemostáze, kde je trombocytopénia kompenzovaná zvýšenými hladinami vWf. Podobný mechanizmus sa predpokladá aj u pacientov so sepsou a solidnými nádormi, kde zápal endotelu stimuluje uvoľňovanie veľkého množstva vWf (12).

Na posúdenie globálneho hemostatického potenciálu sa v ostatných rokoch využíva aj tromboelastometria. Viaceré štúdie ukázali, že parameter maximum clot firmness (MCF) v ROTEM® systéme predikuje riziko krvácania u pacientov s trombocytopéniou (13).

Riziko krvácania pri trombocytopénii by sa nemalo určovať len na základe počtu trombocytov, ale komplexne vzhľadom na ich funkčný stav, hladinu vWf a ďalších hemostatických parametrov. Možnosti laboratórnych vyšetrení sú v našich podmienkach obmedzené, v tomto kontexte nie sú hrazené zdravotnou poisťovňou, nie sú bežne dostupné pre všetkých kardiológov a často sa využívajú len v rámci klinických štúdií, preto by naše hodnotenie malo vychádzať zo štandardných rizikových skórovacích systémov pre krvácanie.

Skórovacie systémy a dotazníky pre krvácanie

HAS-BLED. Tento skórovací systém bol vyvinutý na stanovenie ročného rizika rozvoja významného krvácania u pacientov s fibriláciou predsiení. Do klinickej praxe bol uvedený v roku 2010 (Tabuľka 1).

Maximálny počet bodov je 9, kde skóre ≥ 3 indikuje vysoké riziko krvácania a antikoagulačná terapia by sa mala starostlivo zvážiť. V porovnaní so skórovacím systémom HEMORR2HAGES, má HAS-BLED skóre lepšiu prediktívnu hodnotu v klinickej praxi (14).

HEMORR2HAGES. Táto klasifikácia bola vytvorená za účelom kvantifikovať riziko rozvoja krvácania u pacientov

Tabuľka1 HAS-BLED skórovací systém

Kritériá	
H	Hypertenzia (nekontrolovaná, > 160 mmHg systolický tlak krvi)
A	Obličkové funkcie: hemodialýza, transplantovaná oblička, kreatinín > 200 $\mu\text{mol/l}$
	pečenné funkcie: cirhóza, bilirubín $> 2\times$ norma, AST/ALT/ALP $> 3\times$ norma
S	NCMP – stav po prekonanej NCMP
B	Krvácanie – významné krvácanie alebo predispozícia
L	INR: nestabilné hodnoty INR/vysoké INR, $< 60\%$ času mimo terapeutické okno
E	Vek > 65 rokov
D	Užívanie liečiv, ktoré zvyšujú riziko krvácania
	abúzus alkoholu ($\geq$ alkoholických nápojov za týždeň)

AST – aspartátaminotransferáza; ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alaninaminotransferáza; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; INR – International Normalised Ratio

Tabuľka 2 HEMORR2HAGES skórovací systém

Kritériá	Body
H Pečénové alebo obličkové ochorenie	+ 1
E Alkohol	+ 1
M Malignita	+ 1
O Vek > 75 rokov	+ 1
R Trombocytopatia (zahŕňa aj užívanie ASA, hemofília)	+ 1
R2 Krvácavé stavy	+ 2
H Hypertenzia (nekontrolovaná)	+ 1
A Anémia	+ 1
G Genetická predispozícia (polymorfizmus CYP 2C9, VKORC1)	+ 1
E Riziko pádov	+ 1
S Predchádzajúca NCMP	+ 1

ASA – kyselina acetylsalicylová; CYP2C9 – cytochróm P 2C9; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda

s fibriláciou predsiení na antikoagulačnej profylaxii. Ide o pomerne starý skórovací systém, ktorý je určený primárne pre pacientov liečených warfarínom (Tabuľka 2). Maximálny počet bodov je 12. Skóre viac ako 3 body predstavuje vysoké riziko krvácania (15).

Tabuľka 3 Stupeň krvácania podľa WHO

Stupeň	Popis krvácania
0	Žiadne krvácanie
1	Mierne krvácanie, ktoré nevyžaduje liečbu ani transfúziu
2	Mierne až stredne závažné krvácanie, ktoré môže vyžadovať menší lekársky zásah (napríklad krvácanie z ďasien, predĺžená menštruácia, krvácanie po drobnom výkone)
3	Závažné krvácanie vyžadujúce aktívnu liečbu, transfúziu alebo hospitalizáciu
4	Životohrožujúce alebo fatálne krvácanie

WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

Tabuľka 4 CHADS₂-VA skórovací systém

Kritériá	Body
C Srdcové zlyhávanie	+ 1
H Artériová hypertenzia	+ 1
A2 Vek	
< 65 rokov	0
≥ 75 rokov	+ 2
D Diabetes mellitus	+ 1
S2 TIA/NCMP/história tromboembólie	+ 2
V Vaskulárne ochorenie IM/ICH/ICHDK/ATS	+ 1
A 65 – 74 rokov	+ 1

ATS – ateroskleróza; ICHDK – ischemická choroba dolných končatín; ICHS – ischemická choroba srdca; IM – infarkt myokardu; NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; TIA – tranzitória ischemická príhoda

ISTH-BAT (International Society on Thrombosis and Haemostasis – Bleeding Assessment Tool) je štandardizovaný dotazník, ktorý slúži na objektívne hodnotenie krvácajúcich prejavov u pacientov s podozrením na poruchu hemostázy. Tento nástroj hodnotí krvácanie podľa klinickej manifestácie (celkovo 14 oblastí), ako je napríklad epistaxa, krvácanie z ďasien, menštruačné krvácanie, krvácanie pri pôrode alebo chirurgických zákrokoch, gastrointestinálne krvácanie, či krvácanie do svalov a kĺbov. Každý typ krvácania sa boduje podľa závažnosti, frekvencie a potreby lekárskeho ošetrovania. Výsledné skóre umožňuje odlíšiť fyziologické krvácanie od patologického. ISTH-BAT má vysokú citlivosť, najmä pri diagnostike vrodených krvácajúcich porúch, ale používa sa aj pri hodnotení krvácajúceho rizika u pacientov s trombocytopéniou alebo pred plánovanou invazívnou liečbou. Výhodou nástroja je jeho jednoduchosť, neinvazívnosť a použiteľnosť v ambulantnej praxi (16).

Skórovací systém Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) sa používa na hodnotenie závažnosti krvácania u pacientov. Škála rozdeľuje krvácanie do piatich stupňov (stupeň 0 – 4), pričom každý stupeň zodpovedá určitej klinickej závažnosti – od neprítomnosti krvácania až po životohrožujúce alebo fatálne krvácanie. WHO škála je jednoduchá, praktická a rýchla, vďaka čomu sa široko používa najmä v hematológii, onkológii a intenzívnej medicíne. Na rozdiel od dotazníkových skórovacích nástrojov, WHO škála hodnotí **aktuálnu klinickú situáciu** (Tabuľka 3) (17).

Hodnotenie rizika trombózy

Hodnotenie tromboembolického rizika závisí od konkrétneho klinického kontextu. V rôznych situáciách existujú špecifické skórovacie systémy, ktoré pomáhajú identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom venózneho tromboembolizmu (VTE) a následne určiť potrebu profylaktickej alebo terapeutической antikoagulácie.

CHA₂DS₂-VA skóre. Tento skórovací systém je určený pre pacientov s fibriláciou predsiení. Táto stratifikačná schéma založená na rizikových faktoroch, poskytuje lepšiu prediktívnu hodnotu klinického rizika tromboembolizmu ako starší skórovací systém CHADS₂. Maximálny získaný počet bodov je 8. Počet bodov 0 predstavuje nízke riziko tromboembolizmu a neodporúča sa antikoagulačná terapia. Jeden bod predstavuje nižšie stredné riziko a odporúča sa zvážiť antikoagulačná terapia. Dva a viac

bodov predstavuje vyššie stredné riziko a odporúča sa začiatok antikoagulačnej terapie (Tabuľka 4) (18).

U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok sa najčastejšie využíva **Capriniho skóre**, ktoré rozdeľuje pacientov do rizikových kategórií podľa klinických faktorov, ako je napríklad vek, imobilizácia, typ a dĺžka operácie a ďalšie (19).

U onkologických pacientov sa používa **Khoranova klasifikácia**, ktorá kombinuje klinické a laboratórne kritériá, napríklad typ nádoru (najvyššie riziko majú nádory pankreasu a žalúdka), počet trombocytov a leukocytov pred chemoterapiou, koncentrácia hemoglobínu, použitie erytropoetínu a index telesnej hmotnosti (BMI). Skóre ≥ 2 naznačuje potrebu profylaktickej antikoagulácie (20) (Tabuľka 5).

Na identifikáciu internistických pacientov s vysokým rizikom VTE sa používa **Padua skóre**. Medzi rizikové faktory patrí napríklad anamnéza VTE, imobilizácia, aktívne nádorové ochorenie, trombofília, nedávny úraz alebo operácia, vysoký vek, srdcové alebo respiračné zlyhávanie, infekcia, reumatologické ochorenie, hormonálna liečba a obezita. Skóre > 4 signalizuje vysoké riziko a indikuje profylaxiu (21).

Niektoré systémové ochorenia, ako antifosfolipidový syndróm (APS), diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC) alebo heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT), si vyžadujú antikoagulačnú liečbu aj pri veľmi nízkom počte trombocytov!

Antikoagulačná terapia

Tromboprofylaxia

Tromboprofylaxia u pacientov s trombocytopeniou predstavuje klinickú výzvu, pretože väčšina odporúčaní vychádza zo štúdií, ktoré nezahŕňali pacientov s počtom trombocytov nižším ako $50 \times 10^9/l$. Práve preto chýbajú robustné dáta pre túto špecifickú populáciu. Hoci sú dôkazy obmedzené, pri počte trombocytov nad $50 \times 10^9/l$ sa profylaktická antikoagulačná liečba vo všeobecnosti považuje za bezpečnú, ak pacient nemá iné významné krvácavé riziká. U onkologických pacientov, ktorí majú počet trombocytov medzi $25 - 50 \times 10^9/l$, ISTH odporúča zvážiť profylaktickú antikoaguláciu pri pozitívnej osobnej anamnéze prekonania trombotickej príhody (22). **U pacientov s počtom trombocytov**

Tabuľka 5 Skórovací systém podľa Khorana

Charakteristika pacientov	Skóre
Miesto rakoviny	
– veľmi vysoké riziko (žalúdok a pankreas)	2
– vysoké riziko (pľúca, lymfóm, gynekologické, močový mechúr, semeníky)	1
Počet trombocytov pred chemoterapiou ($\geq 350 \times 10^9/l$)	1
Koncentrácia hemoglobínu $< 100 \text{ g/l}$ alebo podávanie erytropoetínu	1
Počet leukocytov pred chemoterapiou $> 11 \times 10^9/l$	1
BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

BMI – body mass index

$< 25 \times 10^9/l$ je dôležité zhodnotiť každý prípad individuálne a opatrne posúdiť, či prevažuje riziko krvácania alebo trombózy (2).

Pri primárnej prevencii VTE súvisiacej s nádorovým ochorením rozlišujeme dve skupiny onkologických pacientov: tých, ktorí podstupujú chirurgický zákrok v súvislosti s nádorom, a tých, ktorí majú aktívne nádorové ochorenie a sú liečení systémovou (nechirurgickou) liečbou – alebo počas hospitalizácie, alebo ambulantne. Za základné liečivá v primárnej prevencii naďalej považujeme heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Na každý tento prípad sa pozrieme individuálne:

1. U onkologického pacienta, ktorý podstupuje chirurgický výkon, je indikovaná farmakologická tromboprofylaxia za predpokladu, že pre ňu nie je prítomná kontraindikácia. V opačnom prípade sa používa mechanická tromboprofylaxia. Spôsob farmakologickej tromboprofylaxie určuje ošetrojúci lekár, v súčasnosti sú v Slovenskej republike dostupné v tejto indikácii výhradne LMWH (23, 24).
2. Pri hospitalizácii pacienta s onkologickým ochorením sa často vyžaduje podávanie tromboprofylaxie (vyšší vek ako najsilnejší protrombogénny faktor, akútne ochorenie ako dôvod hospitalizácie, pridružené rizikové faktory, najmä hospitalizácia dlhšia ako šesť dní, pokoj na lôžku alebo obmedzenie hybnosti počas ≥ 3 dní, anamnéza prekonanej príhody VTE – ak nie je na trvalej antikoagulačnej liečbe). LMWH sa všeobecne majú uprednostniť pred nefrakcionovaným heparínom (UFH) (23, 24).
3. Jednou z najvýraznejších zmien vo všetkých odporúčaniach je individualizovaný prístup k primárnej prevencii VTE u ambulantne liečených onkologických

pacientov. Je to súčasne najkontroverznejšia časť odporúčaní. Na základe výsledkov klinických štúdií AVERT (25) a CASSINI (20, 26) sa zmenili medzinárodné odporúčania s podporou primárnej farmakologickej prevencie u onkologických ambulantných pacientov so stredným a vysokým rizikom s Khorana skóre ≥ 2 a to po dobu šiestich mesiacov, respektíve aj dlhšie, ak riziko pretrváva (LMWH a/alebo priame perorálne antikoagulanciá – DOAK – rivaroxaban a/alebo apixaban) (23, 24). K tomuto odporúčaní predložil nedávny slovenský konsenzus odborných spoločností Slovenskej lekárskej spoločnosti nasledujúci komentár s výhradami: „Výsledky spomínaných klinických štúdií AVERT a CASSINI podľa slovenských multidisciplinárnych odporúčaní z roku 2022 nemožno interpretovať ako jednoznačné, pretože zatiaľ nie sú pre primárnu prevenciu VTE u nechirurgických onkologických pacientov jednoznačné dôkazy na úrovni „evidence based medicine“. Podľa súčasných slovenských multidisciplinárnych odporúčaní neexistuje dôvod pre rutinnú tromboprofylaxiu ambulantne liečených onkologických pacientov. Khoranovo skóre sa odporúča používať v súvislosti s klinickým zhodnotením celkového funkčného stavu pacienta, pričom rozhodnutie o prípadnej primárnej farmakologickej tromboprofylaxii je vždy závislé od ošetrojúceho klinického onkológa alebo hematológa (23).

Plná antikoagulačná liečba u pacientov s trombocytopéniou

Podávanie plnej antikoagulačnej liečby u pacientov s trombocytopéniou je náročným klinickým rozhodnutím, ktoré si vyžaduje individuálne posúdenie pomeru krvácavého rizika a rizika trombózy.

1. V prípade VTE spojeného s nádorovým ochorením odporúča ISTH podávanie plnej terapeutickú dávku antikoagulancií, ak je počet trombocytov vyšší ako $50 \times 10^9/l$. Ak počet trombocytov klesne pod túto hranicu, je vhodné upraviť liečebný režim podľa aktuálneho klinického stavu pacienta. U pacientov s vysokým rizikom VTE (napríklad symptomatická segmentálna či proximálna pľúcna embólia, proximálna hlboká žilová trombóza alebo recidivujúca trombóza v anamnéze) sa odporúča podávanie transfúzií trombocytov s cieľom udržať ich v rozme-

dzí 40 až $50 \times 10^9/l$. V prípadoch trombóz s nízkym rizikom (distálna hlboká žilová trombóza, náhodne diagnostikované subsegmentálne embólie či katétrom podmienené trombózy) môže byť vhodné uvažovať aj o zníženej – teda polovičnej – terapeutickú dávke antikoagulancií. Ak sa počet trombocytov pohybuje medzi 25 až $50 \times 10^9/l$, možno uvažovať o profylaktickú dávku LMWH. Pri počtoch nižších ako $25 \times 10^9/l$ sa antikoagulačná terapia zvyčajne prerušuje, aj keď podávanie profylaktických dávok môže byť v niektorých prípadoch prijateľné, ak počet trombocytov neklesne pod $10 \times 10^9/l$. Odporúčaná minimálna dĺžka antikoagulačnej liečby je šesť mesiacov, pričom v prípade pretrvávajúceho nádorového ochorenia a pretrvávajúceho vysokého rizika trombózy sa má liečba ešte predĺžiť (2, 24, 27).

2. Trombocytopénia je relatívne častá aj u pacientov s fibriláciou predsiení, pričom výskyt sa odhaduje nad 10 % (28). Súčasné odporúčania pre liečbu pacientov s fibriláciou predsiení síce považujú nízky počet trombocytov za rizikový faktor krvácania, no neuvádzajú presné hranice, pri ktorých by bolo potrebné antikoagulačnú liečbu upraviť alebo prerušiť (18). Napriek tomu dostupné dáta naznačujú, že pacientov s ľahkou až stredne ťažkou trombocytopéniou možno liečiť bezpečne, pričom DOAK vykazujú podobnú účinnosť a bezpečnostný profil ako u pacientov s normálnym počtom trombocytov. Kohortová štúdia zahŕňajúca 367 pacientov s počtom trombocytov pod $100 \times 10^9/l$ ukázala, že liečba DOAK sa spájala s nižším výskytom závažného krvácania v porovnaní s warfarínom, bez signifikantných rozdielov v počte ischemických cievnych mozgových príhod, systémových embólií alebo úmrtí (29). Retrospektívna analýza, ktorá porovnávala viac ako 11 000 pacientov s fibriláciou predsiení liečených buď warfarínom, alebo DOAK, ukázala, že pacienti liečení DOAK s počtom trombocytov pod $150 \times 10^9/l$ mali počas sledovaného obdobia nižšiu mortalitu (30). Dôležité poznatky priniesla aj štúdia, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť znížených dávok DOAK u pacientov s fibriláciou predsiení a miernou trombocytopéniou (50 – $100 \times 10^9/l$). U pacientov liečených redukovanými dávkami rivaroxabanu, dabigatranu alebo apixabanu sa zaznamenali porovnateľné výsledky vo výskyte

veľkých a klinicky významných menších krvácaní, ischemických príhod aj úmrtnosti v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov s normálnym počtom trombocytov (31). **Na záver možno konštatovať, že u pacientov s fibriláciou predsiení a počtom trombocytov nad $50 \times 10^9/l$ je plná antikoagulačná liečba opodstatnená, pričom DOAK predstavujú preferovanú voľbu, pokiaľ nie sú prítomné kontraindikácie ich použitia, ako napríklad nádorové ochorenie tráviaceho traktu.**

Záver

Podávanie antikoagulačnej liečby u pacientov s trombocytopéniou je zložitou klinickou situáciou, ktorá si vyžaduje dôkladné zohľadnenie individuálneho rizika trombózy a krvácania. Napriek krvácavému fenotypu je dnes jasné, že aj pacienti s trombocytopéniou môžu pri prítomnosti protrombotických rizikových faktorov rozvinúť klinicky významnú trombózu. Riziko krvácania

pri tromboprofylaxii je pritom podstatne nižšie ako riziko spojené s plnou antikoagulačnou liečbou, ktorá sa uplatňuje v prípade rozvinutej VTE. Preto by sa mala profylaktická antikoagulačná liečba zvážiť vždy, keď je riziko trombózy vysoké. Plnú antikoagulačnú liečbu možno v niektorých prípadoch bezpečne podať aj pacientom s trombocytopéniou, pokiaľ je obmedzená na konkrétne časové obdobie a starostlivo monitorovaná vzhľadom na riziko krvácania. Dôležité je však dávku upraviť alebo liečbu prerušiť v okamihu, keď sa trombotické riziko znižuje, alebo ak sa objaví krvácavé komplikácie. V určitých klinických situáciách, ako sú napríklad chirurgické výkony, sa možno riadiť odporúčaniami na základe Caprinioho skóre, pričom pri nízkom až strednom riziku trombózy sa preferuje mechanická profylaxia a pri vysokom riziku LMWH.

Napriek tomu zostáva dostupnosť dôkazov v tejto oblasti obmedzená a rozhodnutia o liečbe musia byť sprevádzané opatrnosťou. Lekári by mali starostlivo zaznamenávať trombotické aj krvácavé riziká a priebežne monitorovať zdravotný stav pacienta antikoa-

Tabuľka 6 Prístup k plnej antikoagulačnej liečbe u pacientov s trombocytopéniou

Riziko krvácania	Riziko trombózy	Indikácia na začatie antikoagulačnej terapie	Faktory, ktoré treba zvážiť
vysoké ^a	vysoké	VTE < 3 mesiace Fibrilácia predsiení (CHA_2DS_2 -VA skóre ≥ 2) srdcová chlopňová náhrada (mechanická, náhrada viacerých chlopní)	• zvážte použitie krátkodobo pôsobiacich intravenózných alebo perorálnych liekov (UFH, DOAK) s redukciou dávky po prvom mesiaci, ak došlo k vymiznutiu VTE • zhodnoťte riziko krvácania v porovnaní s rizikom trombózy a zvážte použitie krátkodobo pôsobiacich perorálnych liekov (DOAK) pri dôslednom sledovaní príznakov krvácania • kedykoľvek je to možné, pred implantáciou zvažujte skôr bioprotetickú náhradu
vysoké ^a	nízke	VTE > 3 mesiace Fibrilácia predsiení (CHA_2DS_2 -VA skóre < 2) srdcová chlopňová náhrada (bioprotetická náhrada)	• zvážte ukončenie plnej antikoagulačnej liečby • zvážte nezačatie antikoagulačnej liečby • zvážte nepodávanie dlhodobej antikoagulačnej liečby
nízke ^b	vysoké	VTE < 3 mesiace Fibrilácia predsiení (CHA_2DS_2 -VA skóre ≥ 2) srdcová chlopňová náhrada (mechanická, náhrada viacerých chlopní)	• zvážte štandardnú antikoagulačnú liečbu a naplánujte prehodnotenie trombotického rizika po 3 mesiacoch • zvážte štandardnú antikoagulačnú liečbu s pravidelným sledovaním príznakov krvácania • zvážte štandardnú antikoagulačnú liečbu s pravidelným sledovaním príznakov krvácania
nízke ^b	nízke	VTE > 3 mesiace Fibrilácia predsiení (CHA_2DS_2 -VA skóre < 2) srdcová chlopňová náhrada (bioprotetická náhrada)	• zvážte ukončenie plnej antikoagulačnej liečby • zvážte nezačatie antikoagulačnej liečby • zvážte skoré ukončenie postintervenčnej antikoagulačnej liečby

^aWHO skórovací systém ≥ 2 alebo ISTH-BAT skóre ≥ 6 alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$

^bWHO skórovací systém < 2 alebo ISTH-BAT skóre < 6 alebo počet trombocytov > $50 \times 10^9/l$

DOAK – priame perorálne antikoagulanty; ISTH-BAT – International Society on Thrombosis and Haemostasis – Bleeding Assessment Tool; VTE – venózný tromboembolizmus; UFH – nefrakcionovaný heparín; WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

gulačnej liečby. **Základom bezpečnej a účinnej liečby je personalizovaný prístup v kombinácii s dôkladným a pravidelným sledovaním pacienta. Tabuľka 6** sumarizuje rozhodovací proces o plnej antikoagulačnej liečbe u pacientov s trombocytopéniou (2).

Podakovanie: Táto práca bola podporená grantom VEGA 1/0250/22.

Konflikt záujmov: Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Mititelu A, Onisăi M-C, Roșca A, Vlădăreanu AM. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options. *Int J Mol Sci*. 2024;25:2163.
2. Zaninetti C, Thiele T. Anticoagulation in patients with platelet disorders. *Hämostaseologie*. 2021;41:112-119.
3. Thachil J, Carrier M, Lisman T. Anticoagulation in thrombocytopenic patients—Time to rethink? *J Thromb Haemost*. 2022;20:1951-1956.
4. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1962;266:905-909.
5. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116:878-885.
6. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381:945-955.
7. Cloutier N, Paré A, Farndale RW, Schumacher HR, Nigrovic PA, Lacroix S, et al. Platelets can enhance vascular permeability. *Blood*. 2012;120:1334-1343.
8. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, O'connell BA, Levy C, Kendall JA, et al. Incidence of thrombocytopenia and serious hemorrhage among patients with solid tumors. *Cancer*. 1984;53:557-562.
9. Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2004;126:93-99.
10. McDonnell A, Bride KL, Lim D, Paessler M, Witmer CM, Lambert MP. Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e26812.
11. Panzer S, Höcker L, Vormittag R, Rieger M, Koren D, Dunkler D, et al. Flow cytometric evaluation of platelet activation in chronic autoimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:694-696.
12. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006;44:53-61.
13. Lisman T, Arefaine B, Adelmeijer J, Zamalloa A, Corcoran E, Smith JG, et al. Global hemostatic status in patients with acute-on-chronic liver failure and sepsis without underlying liver disease. *J Thromb Haemost*. 2021;19:85-95.
14. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
15. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-719.
16. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold D, Collier B, James P, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2063-2065.
17. Miller A, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-214.
18. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJ, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024;ehae176.
19. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005;51:70-78.
20. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *NEJM*. 2019;380:720-728.
21. 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;8:2450-2457.
22. Held N, Jung B, Kreuziger LB. Management of cancer-associated thrombosis with thrombocytopenia: Impact of the ISTH guidance statement. *Res Pract Throm Haemost*. 2022;6:e12726.
23. Vacula I, Rusiňáková Z, Čelovská D, Jackuliak P, Šloppovský J, Palacka P, et al. Prevencia a liečba venózneho tromboembolizmu spojeného s malignitou-interdisciplinárny konsenzus. *Vnitřní Lék*. 2022;68:221-226.
24. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5:927-974.
25. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.
26. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-4907.

27. Di Nisio M, Lee A, Carrier M, Liebman H, Khorana A. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:880-883.
28. Pastori D, Antonucci E, Violi F, Palareti G, Pignatelli P. Thrombocytopenia and mortality risk in patients with atrial fibrillation: an analysis from the START registry. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012596.
29. Wang C-L, Wu VC-C, Lee C-H, Kuo C-F, Chen Y-L, Chu P-H, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47:512-519.
30. Michowitz Y, Klempfner R, Shlomo N, Goldenberg I, Koren-Michowitz M. Thrombocytopenia and thrombocytosis are associated with different outcome in atrial fibrillation patients on anticoagulant therapy. *PloS one.* 2019;14:e0224709.
31. Janion-Sadowska A, Papuga-Szela E, Łukaszuk R, Chrapek M, Undas A. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and thrombocytopenia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2018;72:153-160.