

PROTOCOALE DE TRATAMENT ANTICOAGULANT

Ioan Nediglea

Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Clinica A.T.I.

FIZIOPATOLOGIA HEMOSTAZEI

Pentru mulți ani, medicii și mai ales chirurgii au considerat riscurile hemoragice ca fiind cu mult mai frecvente și mai importante decât riscurile trombotice.

Dacă până la un moment dat practicianul consideră că prima grijă și obligație a lui este să realizeze hemostaza chirurgicală și abia apoi să se îngrijească de evoluția în timp a pacientului, dacă apariția unor complicații tromboembolice era atribuită în special pacientului cu deficiențele sale de coagulare sau de mobilizare, acum obiectivul principal a devenit externarea pacientului în stare bună de sănătate și cu riscuri ulterioare minime.

Etapele hemostazei sunt următoarele:

- leziunea endoteliului vascular
- vasoconstricția locală
- aderarea trombocitelor la peretele vascular endotelial
- agregarea trombocitelor și formarea trombului trombocitar
- activarea cascadei coagulării, formarea de fibrină și întărirea trombului trombocitar
- activarea sistemului fibrinolitic și înlăturarea trombului hemostatic
- restabilirea lumenului vascular și refacerea endoteliului vascular.

Activarea cascadei coagulării, realizarea coagulării plasmatice se face pe două căi: intrinsecă și extrinsecă.

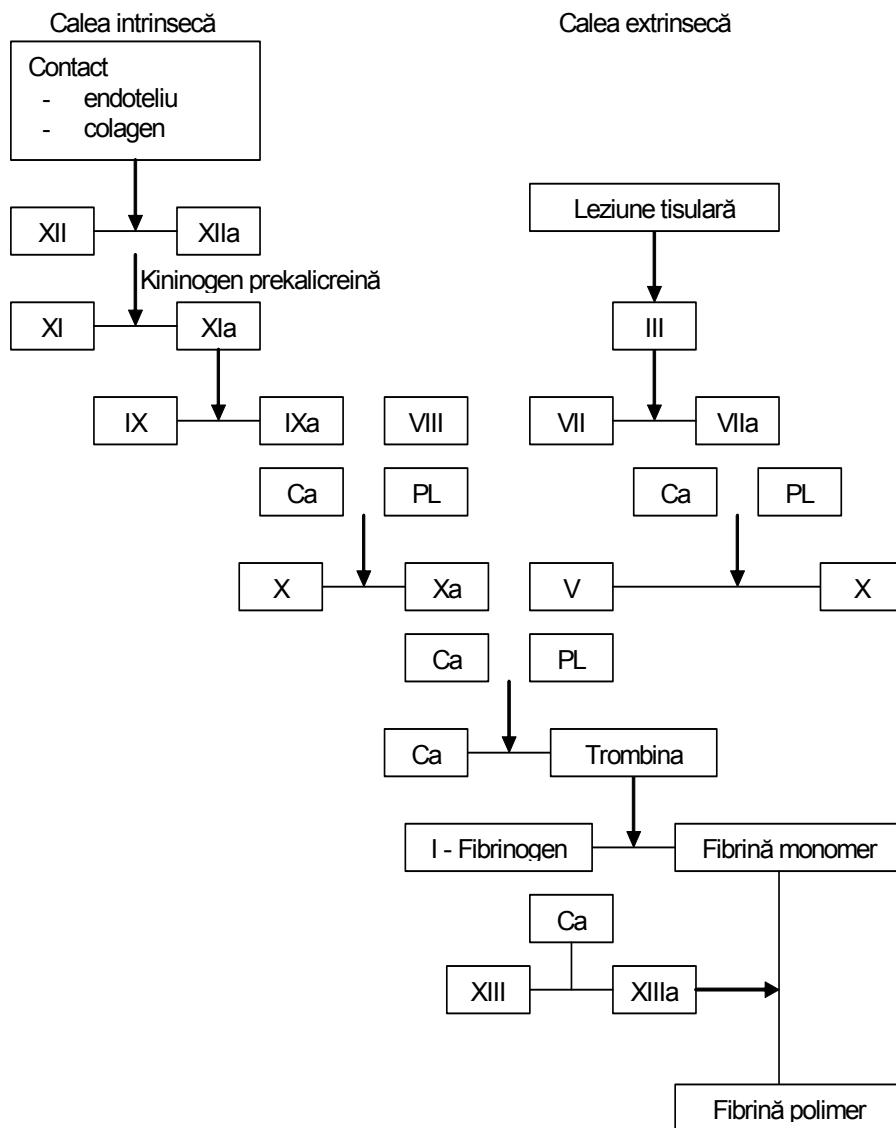


Fig. 1. Coagularea plasmatică

Substanțele antitrombotice și anticoagulante acționează la nivelul diferitelor etape în cascada coagulării astfel:

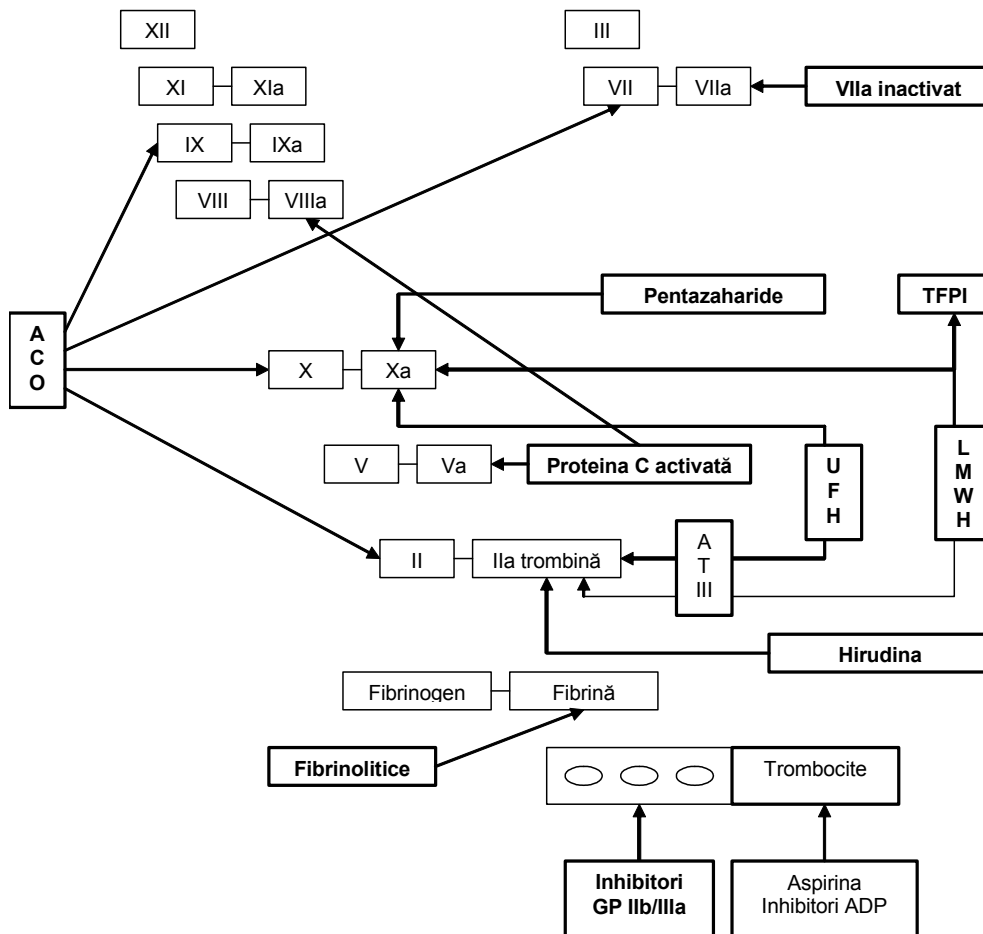


Fig. 2. Locul inhibiției coagulării de către substanțele anticoagulante

INVESTIGAREA TULBURĂRILOR HEMOSTAZEI

Se face prin teste de laborator în funcție de etiologia defectelor de hemostază:

- vasculare
- de coagulare
- exces de fibrinoliză
- tulburări cantitative sau calitative trombocitare.

1. Defecte vasculare: - explorare globală a coagulării prin
 - timp sângerare – normal 2-4 minute

- timp coagulare – normal 6-10 minute
- testul garoului – normal peteșii (Rumpell Leede)

2. Defecte de coagulare

- timp de protrombină (PT, T. Quick) – evaluează calea extrinsecă a coagulării și poate arăta deficiențele factorilor V, VII, X, fibrinogen, protrombina
 - normal 10-14 secunde, standardizare în funcție de laborator, ÎNR: normal $1 \pm 0,1$
- timp de tromboplastină parțial activată (aPTT) – evaluează calea intrinsecă a coagulării și poate arăta deficiențele factorilor XII, XI, IX, VIIIc, kininogenului și prekalicreinei
 - normal 25-35 secunde – X, V, II, I
- timpul de trombină (TT) – evaluează efectul antitrombinic al heparinei și deficiențele calitative sau cantitative ale fibrinogenului
 - normal 17-23 secunde

3. Excesul fibrinolizei – evaluează apariția produșilor de degradare ai fibrinei – D-dimeri

- valori normale 0-250 mg/ml plasmă

4. Tulburări cantitative și calitative trombocitare – evaluează numărul trombocitelor și funcția acestora

Screening al tulburărilor de coagulare

Tabel 1. Teste de coagulare în diverse boli hemoragice.

Afecțiuni	Nr. trombocite	TS	PT	aPTT	D-dimeri
Vasculite	N	C	N	N	N
Telangiectazii	N	N	N	N	N
Trombocitopenia autoimună	S	C	N	N	N
Purpură trombocitopenică trombocică	S	C	N	N	N
Trombocitopenia	C	C	N	N	N
Trombocitopenia	N	C	N	N	N
Hipofibrinogenia	N	N	C	C	N
Hemofiliat	N	N	N	C	N
Boala Von Willebrandt	N	C	N	C	N
Deficit vitamina K	N	N	C	C	N
Boli hepatice	S	C	C	C	C
Coagulare intravasculară diseminată	S	C	C	C	C
Terapie heparinică	N	N	C	C	N
Terapie anticoagulantă	N	N	C	C	N
Terapie trombolitică	N	N	C	C	C

N = normal; C = crescut; S = scăzut

După Holl, Wood și Smith adaptat

PROTOCOALE DE TRATAMENT ÎN TROMBOEMBOLISMUL VENOS

Tromboembolismul venos cuprinde

- TVP
- EP

Factori predispozanți ai TEV

Tabel 2. Factori de risc pentru TEV (după Nicolaidis)

Categorie risc	Chirurgie generală	Obstetrică-ginecologie	Boli medicale
Înalt	chirurgie generală majoră, vârstă > 60 ani	chirurgie ginecologică majoră, vârstă > 60 ani; istoric de TVP/PE; trombofilie	accident vascular, vârstă > 70 ani, insuficiență cardiacă congestivă
Moderat	chirurgie generală majoră, vârstă 40-60 ani; fără alți factori de risc chirurgie minoră, vârstă > 60 ani chirurgie minoră, vârstă 40-60 ani cu istoric de TVP și EP sau terapie estrogenică	chirurgie ginecologică majoră, vârstă 40-60 ani; chirurgie ginecologică majoră, vârstă < 40 ani și terapie estrogenică; chirurgie minoră, vârstă > 60 ani	pacienți imobilizați, insuficiență cardiacă
Scăzut	chirurgie generală majoră, vârstă < 40 ani; fără alți factori de risc; chirurgie minoră, vârstă 40-60 ani; fără alți factori de risc;	chirurgie ginecologică minoră, vârstă < 40 ani fără alți factori de risc; chirurgie ginecologică minoră, vârstă 40-60 ani fără alți factori de risc;	boli medicale minore

Tratamentul bolii tromboembolice

Tratamentul bolii tromboembolice este preventiv și curativ.

Tratamentul preventiv

- procedee mecanice
 - externe:

- fașă elastică
- ciorap elastic
- compresiune pneumatică intermitentă
- poziția Trendelenburg
- stimulare electrică gambieră
- mișcări active ale membrelor
- interne
 - filtre intravasculare
- procedee medicamentoase

A. Antiagregante plachetare

- aspirina: inhibitor ireversibil de ciclooxigenază; disfuncționalitate plachetară
- indobufen, flurbiprofen, sulfinpyrazonă, triflusal – inhibitori reversibili de ciclooxigenază
- dipyridamol – inhibă fosfodiesteraza, scade agregarea plachetară
- ticlopidina și clopidogrelul acționează prin reducerea legării ADP-ului la suprafața plachetară, independent de acțiunea ciclooxigenazei

B. Inhibitorii receptorilor GP IIb/IIIa interacționează cu fibrinogenul pentru ocuparea receptorilor trombocitari având ca rezultat final reducerea funcțiilor trombocitare de tip "trombastenic"

C. Dextranii cu efect antiagregant prin împiedicarea aderenței trombiilor la endoteliul vascular

D. Anticoagulante orale inhibă decarboxilarea proteinelor coagulante K dependente (factorii II, VII, IX și X). Inhibiția transformării hepatice a vitaminei K duce la imposibilitatea activării factorilor coagulării.

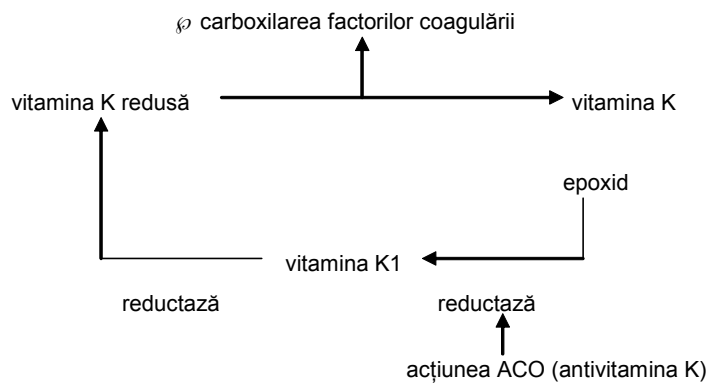


Fig. 3. Metabolismul vitaminei K

Indicațiile tratamentului cu ACO

Tabel 3. Indicațiile terapiei cu ACO

Indicația	INR	Durata
1. Profilaxia TEV în: -neoplazii - chirurgie ginecologică - chirurgie ortopedică	2-3	≥ 6 săptămâni
2. Tratamentul TEV a. TVP proximală b. EP, tromboză venoasă profundă idiopatică c. TVP idiopatică recurentă - EP recurentă - tulburări genetice ale coagulării (deficitul proteinelor C, S, factor V Leyden) - sindrom anticorpilor antifosfolipidici - TVP asociate neoplaziilor d. asocierea de factori din categoria 2c	2-3 2-3 2-3 3-4,5	≥ 3 luni ≥ 6 luni continuă continuă
3. Boli cardiace și valvulare a. prevenirea IMA la coronarieni b. infarctul miocardic acut c. proteze valvulare - mitrale - aortice - biovalve d. fibrilație atrială	1,5 2-3 3-4,5 2,5-3 2-3 2-3	continuă continuă continuă 6 luni continuă continuă

Frecvența măsurării INR trebuie să fie:

- zilnică de la instituirea tratamentului și până la obținerea valorii dorite a INR-ului, cel puțin 2 zile la rând
- săptămânală în prima lună de tratament
- lunară în perioada următoare de tratament

Algoritmi de procedură în cazul intervențiilor chirurgicale programate:

1. se întrerupe anticoagulantul oral
2. se administrează heparină fracționată în doze pentru risc crescut începând cu ziua următoare întreruperii ACO
3. se monitorizează INR zilnic
4. când INR ajunge la valoarea de 1,3 pacientul poate fi operat fără riscuri semnificative de hemoragie

5. se reintroduce în tratament anticoagulantul oral odată cu reluarea tranzitului intestinal sau când riscurile hemoragice sunt depășite, concomitent cu LMWH
6. se întrerupe LMWH când INR ajunge la valori ≥ 2 , la două recoltări zilnice consecutive.

E. Fibrinolitice:

- utilizate doar terapeutic, curativ streptokinaza, urokinaza, rt-PA

F. Heparine

Heparina

A. Istoric

- a fost extrasă din ficat în 1916 de McLean
- denumită heparină de Howell de la cuvântul grec hepar = ficat
- Jorpes reușește să purifice heparina în 1939 astfel încât să nu mai producă reacții alergice

B. Ce sunt heparinele?

- amestecuri de lanțuri polizaharidice cu secvențe specifice, cu lungimi și greutate moleculare diferite, având efect anticoagulant
- extrase din mucoasa intestinală porcine iar pentru unele preparate din mucoasa bovină

C. Structura chimică

- lanțuri de glucozaminglicani, constituite prin repetiția de segmente zaharidice
- cuplarea a două segmente zaharidice formează un dizaharid. Cuplarea acidului iduronic 2 sulfat cu glucozamin N sulfat 6-0-sulfat formează un dizaharid regular.

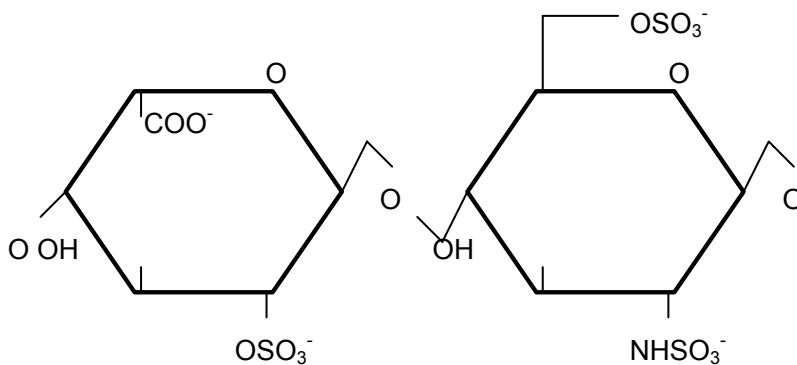


Fig. 4. Dizaharid regular

Din loc în loc aceste secvențe de dizaharide regulate cuplate sunt întrerupte de „dizaharide iregulare”:

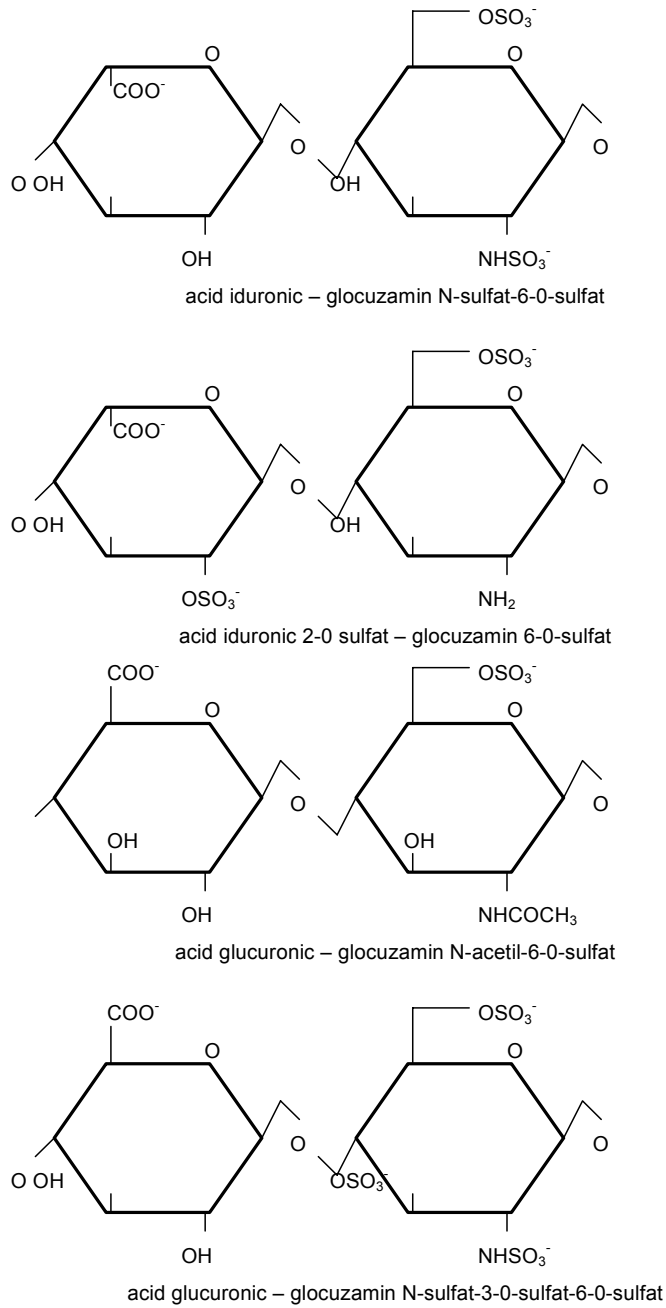


Fig. 5. Dizaharide iregulare

Alternanța între dizaharidele regulate și cele iregulate duce la structura diferită a diverselor heparine fracționate.

D. Cum acționează heparinele?

1. Efect anticoagulant

- Howell a arătat în 1925 că pentru a acționa, heparina are nevoie de un cofactor numit antitrombină

Heparina acționează asupra trombinei, formând un complex macromolecular: $H_{\text{eparină}} - AT\ III - T_{\text{rombină}}$

- se produce o modificare conformațională la nivelul AT care determină o inhibiție rapidă a trombinei și a factorului Xa
- complexul H – AT III inhibă o serie de alți factori ai coagulării II, X, XI, XII – activați.

2. Efecte anticoagulante complementare ale heparinei:

- inhibă funcția agregantă trombocitară
- inhibă factori V și VIII
- stimulează secreția endotelială de TFPI
- reduce activitatea factorului VIIa (tissue factor pathway inhibitor)

3. Efecte metabolice:

- heparina stimulează eliberarea lipoproteinlipazei din țesuturi
- hidrolizează trigliceridele plasmatică
- crește nivelul plasmatic al acizilor grași liberi

4. Alte efecte:

- crește permeabilitatea vasculară
- inhibă proliferarea celulelor musculare netede vasculare
- inhibă formarea osteoblastelor
- stimulează formarea osteoclastelor.

E. Când folosim heparine?

1. În prevenirea și tratamentul unor boli:

- prevenirea TEV
- tratamentul EP
- tratamentul infarctului miocardic acut și al anginei instabile
- chirurgia vasculară
- angioplastia coronariană
- chirurgia cardiacă
- etapa hipercoagulantă a CID
- tratamentul perioperator al pacienților cu afecțiuni care necesită administrare de ACO.

2. Proceduri

- recoltare probe biologice
- anticoagulant pentru catetere venoase arteriale
- laborator, anticoagulant “în vitro”
- by pass cardiac, circulație extracorporală
- hemodializă

F. Farmacocinetică

1. administrarea intravenoasă realizează volum de distribuție egal cu cel plasmatic
2. administrarea s.c. – resorbție mai lentă, peak plasmatic 3-4 ore, $T_{1/2}$ mai lung
3. administrare orală – inactivarea heparinei; există produse realizate prin cuplarea cu aminoacizi N-acetilați care pot trece mucoasa gastrointestinală.

Trebuie să știm că $T_{1/2}$ variază în funcție de:

1. Doza administrată
Ex. 100 UI/kgc heparină sodică are $T_{1/2}$ de 1 oră, 400 UI/kgc are $T_{1/2}$ de 2½ ore
2. Concentrația factorilor plasmatici ai coagulării. Anumite boli necesită doze crescute de heparină: trombofilie, trombocitoză, EP, boli cu hiperfuncție coagulantă
3. Asocierea diverselor boli – împiedică metabolizarea și eliminarea: insuficiența renală, insuficiența hepatică, obezitate.

G. Doze – cât administrăm?

Tabel 4. Dozele de UFH

Indicația	Doze recomandate
- profilaxia TVP	5000 U la fiecare 8 h
- tratamentul TVP - angina instabilă și - infarctul miocardic netrombolizat	5000 U în bolus + 400 U/kgc/zi în funcție de aPTT administrare continuă (50-75 s) 1,5-2,5 x normal
- tratamentul IM după tromboliză	5000 UI i.v. apoi 250 U/kgc/zi administrare continuă

De reținut !

Administrarea continuă a heparinelor utilizând seringă automată este superioară terapeutic administrării intermitente prin injecții.

Heparina nu produce liza trombului format însă împiedică creșterea acestuia, reduce complicațiile secundare trombozei venoase sau emboliei și permite realizarea mai rapidă a trombolizei de către mecanismele fiziologice ale organismului.

H. Contraindicații – când nu administrăm heparine?

- manifestări hemoragice active
- tulburări de coagulare prin hipofuncție (boli hipocoagulante)
- alergii la heparine
- TIH (trombocitopenie indusă de heparine) (trombocite sub $50.000/\text{mm}^3$)
- endocardite lente
- HTA severă
- Ulcer gastroduodenal activ
- TBC activă.

Protocol de tratament – heparina sodică

1. Se verifică valoarea APTT înainte de începerea tratamentului.
2. Tratamentul se începe cu un bolus de 5000 UI heparină sodică i.v.
3. Se începe administrarea i.v. a heparinei sodice în doză de 16-20 UI/kgc/h (400 UI/kgc/zi).
4. Se verifică APTT la 6 ore.
5. Se urmărește ca obiectiv APTT 1,5 ori – 2 ori față de normal (50-75 s). Se ajustează dozele în funcție de acest obiectiv.
6. Începând cu a 2-a zi se verifică APTT și numărul de trombocite zilnic, în cazul APTT în limite terapeutice.
7. În cazul ajustării dozelor se repetă APTT după fiecare ajustare la 6 ore.
8. În cazul valorilor anormale ale APTT se urmărește nomograma Hirsch sau Cruickshank.
9. Tratamentul se continuă pentru 5 zile.

10. Din ziua a 6-a se introduce anticoagulantul oral în doze de încărcare.
11. Se continuă pentru 4 zile concomitent tratamentului heparinic.
12. Se reduce doza de heparină progresiv începând cu a doua zi de administrare și se întrerupe când INR ajunge la 2, timp de două zile consecutiv.
13. Se continuă cu tratamentul anticoagulant oral timp de minim 3 luni.

Se consideră că ACO poate fi introdus chiar și în prima zi de tratament, cu continuarea tratamentului heparinic pentru 3-5 zile concomitent.

Valoarea nivelului APTT necesar în cazul tratamentului concomitent heparină nefracționată + anticoagulant oral se poate calcula astfel:

$$(3 - \text{ÎNR}) \times \text{APTT normal} - \text{APTT normal este considerat } 35 \text{ s}$$

I. Cum monitorizăm heparinele?

- monitorizarea este obligatorie și necesară în cazul tratamentului curativ al TEV
- se utilizează aPTT (timpul parțial de tromboplastină activată) – valori normale 25-35 secunde
- intervalul terapeutic optim pentru tratament anticoagulant este estimat a fi 50-75 secunde
- recoltarea eşantioanelor de sânge se face cu 1 oră înaintea următoarei administrări în cazul tratamentului secvențial cu heparină (injecții intermitente)
- recoltarea se face oricând în cazul utilizării injectomatului
- în general numărul de recoltări este de 4 pe zi
- în cazul tratamentului profilactic nu este necesară de obicei recoltarea de sânge pentru control aPTT.

Nomograma de conducere a tratamentului anticoagulant heparinic

Tabel 5. Nomograma dozării heparinei sodice după greutatea corporală
(după Hirsch și col)

Doza inițială	80 U/kg bolus, apoi 18 UI/kg/h
APTT < 35 s (1,2 x control)	80 U/kg bolus, apoi 4 UI/kg/h
APTT 35 -45 s (1,2 – 1,5 x control)	40 UI bolus apoi 2 U/kg/h
APTT 46-70 s (1,5 – 2,3 x control)	continuă infuzia fără bolus
APTT 71-90 s (2,3 - 3 x control)	se scade infuzia cu 2 U/kg/h
APTT > 90 s (peste 3 x control)	se oprește infuzia 1 h apoi se scade cu 3 U/kgc/h

Tabel 6. Nomogramă a dozării heparinei sodice
(după Cruickshank și col)

APTT	Doză bolus	Oprire infuzie (min.)	Schimbă rata infuziei (500 U/ml cu – ml/h)	Următorul APTT
< 50	5000	-	+ 0,3	6 h
50-59	-	-	+ 0,3	6 h
60-85	-	-	-	12 h
86-95	-	-	- 0,2	6 h
96-120	-	30	- 0,2	6 h
>120	-	60	- 0,4	4 h

J. Cum neutralizăm efectul anticoagulant al heparinelor?

Protamina: proteină cationică extrasă din lapții de pește – realizează legături ionice puternice cu heparine.

1 mg heparină = 100-110 UI

- neutralizarea se face: 1 mg heparină la 1 mg protamină pentru administrare cu injecții intermitente
- pentru administrare continuă

$$\text{mg protamină} = (\text{mg heparină/h}) \times 2,5$$

(durata medie de acțiune a heparinei este de 2-3 ore) (2,5)

Reacții secundare ale protaminei:

- reacții alergice sau anafilactice
- hipotensiune, bradicardie – eliberare histamină

Alte tipuri de heparine:

- nefracționate:
 - sodică
 - calcică
 - litiu
- fracționate:
 - tinzaparina: Innohep
 - reviparina: Clivarin
 - enoxaparina: Clexane
 - nadroparina: Fraxiparina
 - dalteparina: Fragmin
 - parnaparina
 - ardeparina
 - certaparina

Heparine fracționate

A. Istoric

- obținute prima oară în 1976 de Anderson și Johnson prin fracționarea heparinei sodice
- prima observație: administrarea heparinei fracționate modifică foarte puțin sau deloc aPTT. APTT reflectă gradul de inhibiție al factorului IIa – există disociere a efectului IIa – anticoagulant de efectul Xa – antitrombotic.

B. Ce sunt heparinele fracționate?

Fracțiuni ale heparinei sodice obținute prin diverse procedee: biochimice, enzimatice. Se mai numesc LMWH (low molecular weight heparins).

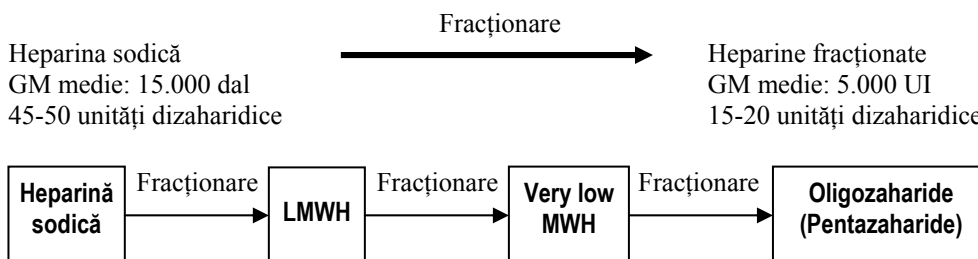


Fig. 6. Procesul de fragmentare al heparinei

C. Ce diferențe există între UFH și LMWH?

Tabel 7. Heparinele fracționate și nefracționate, comparativ

	Heparine nefracționate	LMWH
Acțiune	anti VIIa, IXa, XIa, XIIa anti Xa, anti IIa (raport 1:1)	anti Xa, anti IIa (raport 4:1)
Calea de administrare	i.v., S.C.	S.C., i.v.
Absorbție subcutană	lentă	medie
Biodisponibilitate	S.C. 30% i.v. 100%	S.C. 90% i.v. 100%
Legare de proteine plasmatică	Se leagă de proteinele plasmatică și de endoteliu	Legare slabă de proteinele plasmatică
Timp de înjumătățire	30 minute – 1,5 h	4,5 h
Efect terapeutic	neprevizibil	previzibil
Monitorizare uzuală	da (APTT)	nu
Eliminare	ficat și rinichi	rinichi, captare celulară

D. Cum acționează LMWH?

La fel ca și UFH.

Dar, pentru formarea complexului ternar H_{eparină}-AT III-T_{rombină} sunt necesare lanțuri zaharidice de minim 18 secvențe care să inactiveze trombina (IIa).

Inactivarea trombinei (IIa) = efect anticoagulant

Inactivarea factorului Xa = efect antitrombotic

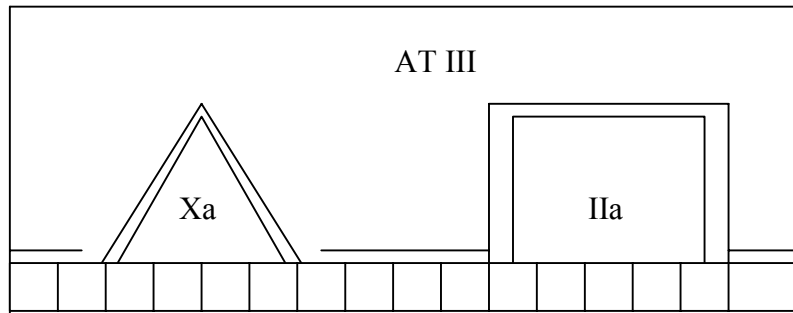


Fig. 7. Inactivarea factorilor Xa și IIa în prezența AT II și a heparinei (lanțuri lungi)

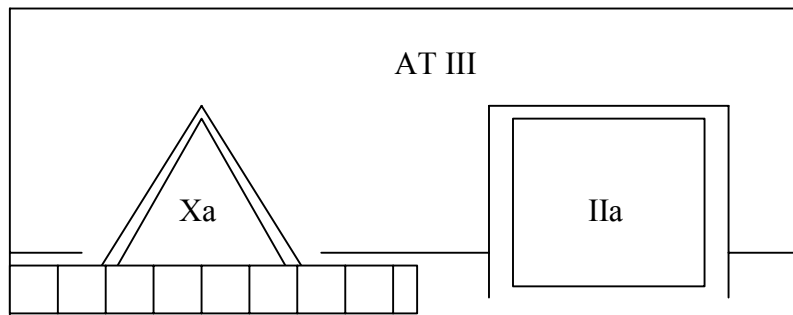


Fig. 8. Inactivarea factorului Xa în prezența AT II și a heparinelor fracționate (lanțuri scurte)

Se observă că lanțurile scurte produc inactivarea factorului Xa și IXa fără să inactiveze factorul IIa.

Apare *disocierea* efectului antitrombotic de cel anticoagulant.

La UFH anti Xa/anti IIa \cong 1

La LMWH anti Xa/anti IIa \sim 2÷5

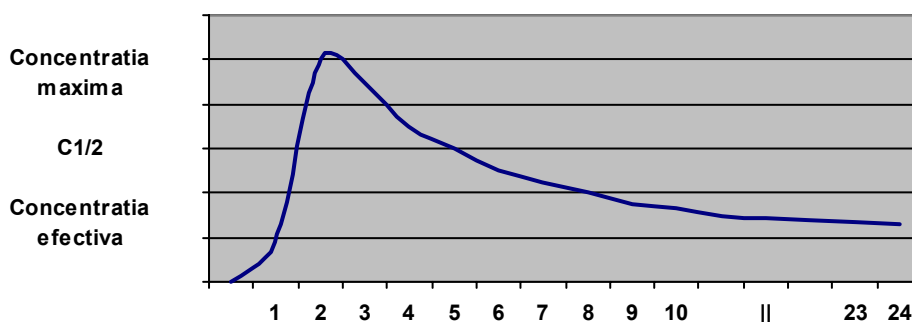
E. Alte caracteristici ale LMWH comparativ cu UFH

- legarea mai redusă de trombocite
- incidența TIH mai redusă
- eliberarea specifică de TFPI
- interacțiune redusă cu osteoblastele și osteoclastele
- nu modifică aPTT, nu necesită monitorizare (excepție doze > 200 U/kgc/zi, insuficiența hepatică sau renală)
- timp de înjumătățire mai lung
- pot fi administrate s.c. sau i.v.
- efecte secundare mai reduse procentual dar de durată mai lungă

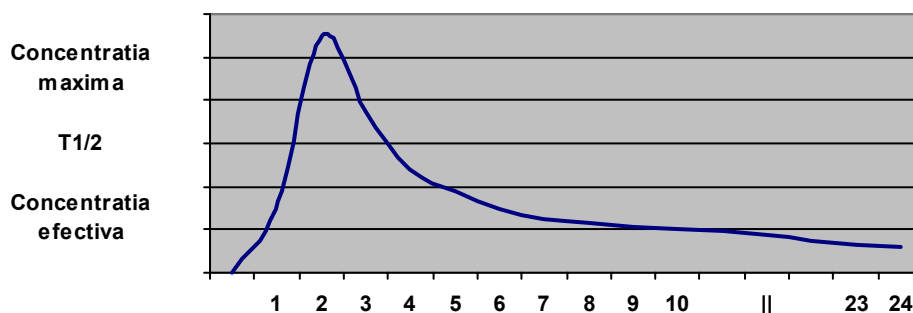
Tabel 8. Caracteristicile principale ale LMWH și UFH, comparativ

Caracteristica	Heparina standard	LMWH
Biodisponibilitate	30%	90%
Sistem reticulohistiocitar	captată	nu
Influența trombocitară	da	nu
Inhibată de PF4	da	nu
Eliminare renală	scăzută	crescută
Activitate anti Iia	crescută	scăzută
Activitate anti Xa	crescută	crescută
Efecte secundare	moderată	scăzută
Administrare profilactică în doze	2-3	1-2
Control laborator	da	nu

F. Diferențele în funcție de calea de administrare



Grafic 1. Farmacocinetica LMWH după administrare subcutană



Grafic 2. Farmacocinetica LMWH după administrare intravenoasă

Tabel 9. Caracteristici farmacologice ale heparinelor fracționate

LMWH	GM (Dal) medie	Activitate		Raport anti Xa/anti II a
		anti Xa	anti Iia	
Enoxaparin	4300	100-110	25-30	2,4
Dalteparin	6300	140-150	60	2,4
Nadroparin	5200	90-100	25-30	3,4
Certoparin	6000	80-90	30-35	2,7
Reviparin	3900	130	40	3,25
Tinzaparin	6700	80-85	45	1,8
Ardeparin	6500	100	48	2
Parnaparin	5000	85-90	30	2,9

G. Cum administrăm LMWH – doze profilactice

Tabel 10. Dozarea heparinelor fracționate

Heparina fracționată	Risc mediu	Risc înalt
Reviparina	1750 UI	4200 UI
Dalteparina	2500 UI	5000 UI
Nadroparina	40 U/kgc/zi	60 U/kgc/zi
Tinzaparina	3500 UI sau 40 U/kgc/zi	4500 U sau 50 U/kgc/zi
Enoxaparina	2000 U	4000 U
Ardeparina		50 U/kgc/zi
Heparina sodică	10000	15000

H. Principii de realizare a tratamentului profilactic cu LMWH:

1. Dozele se referă la pacienți cu greutatea cuprinsă între 70 și 90 kg. Atunci când există o alternativă de administrare raportată pe kgc și pe zi, la pacienții situați în afara limitelor de greutate se administrează doze calculate, adaptate greutatei corporale.

2. Administrarea heparinelor fracționate se face pe cale subcutanată.

3. În cazul riscului mic de obicei nu este necesară administrarea heparinelor fracționate. Pot fi utile substanțele anticoagulante plachetare, dextransii, metodele fizice și mecanice.

4. În cazul riscului mediu, heparina fracționată se administrează în dozele corespunzătoare, 2 ore preoperator. Se continuă cu 1 doză/zi la aceeași oră în zilele următoare.

5. În cazul riscului înalt, heparina fracționată se administrează în dozele corespunzătoare cu 12 ore preoperator. Se continuă cu o doză pe zi.

6. În cazul riscului foarte înalt, când există asociere multiplă de factori de risc sau sunt asociați factori de risc înalt se administrează heparină fracționată în doză de risc înalt cu 2 ore preoperator, urmată de o nouă doză la 12 ore postoperator, apoi 1 doză/zi la aceeași oră.

7. În cazul în care se utilizează heparine nefracționate la pacienții cu risc mediu se administrează de două ori 5000 UI s.c. heparină sodică, la 12 ore, iar în cazul riscului crescut, alternativa este administrarea de trei ori 5000 UI s.c. heparină sodică, la 8 ore.

Tabel 11. Dozele heparinelor fracționate în tratamentul TEV

Heparina fracționată	Doza
Nadroparina	90 U/kgc/zi
Enoxaparina	100 U/kgc/zi
Dalteparina	100 U/kgc/zi
Tinzaparina	175 U/kgc/zi
Reviparina	175 U/kgc/zi

I. Principii de realizare a tratamentului curativ

1. Administrarea obișnuită a heparinelor fracționate se face pe cale subcutanată în una sau două administrări/zi. Nu s-au evidențiat diferențe terapeutice semnificative în funcție de orarul de administrare.

2. Administrarea heparinelor fracționate se poate face și pe cale intra-venoasă, în acest caz fiind necesară administrarea lor în două doze pe zi.

3. În mod uzual nu este necesară monitorizarea de laborator. În cazul riscului hemoragic crescut (insuficiență renală, obezitate, malnutriție, deficiente de coagulare), monitorizarea de laborator este necesară (trombocite, fibrinogen, APTT, TT, ACT).

Ca regulă generală, tromboprofilaxia se realizează până la dispariția factorilor de risc pentru care ea a fost indicată sau până la încadrarea pacientului într-o categorie cu risc minim.

Dacă afecțiunea pentru care se face tromboprofilaxia sau tratamentul continuă, după 7-30 zile de tratament heparinic se continuă tratamentul cu alte metode:

- ACO, anticoagulante, metode fizice
- în cazul deficitelor congenitale ale factorilor de coagulare cu hiperfuncție procoagulantă terapia se face întreaga viața
- implantul de dispozitive în scop terapeutic sau profilactic impune tratament continuu (ex. valve cardiace, filtre endovenoase, stent-uri).

BIBLIOGRAFIE

1. ANSELL, J.; HIRSCH, J.; DALEN, J.; BUSSEY, H.; ANDERSON, D.; POLLER, L.; JACOBSON, A.; DAYXIN, D.; MATCHAR, D.: *Managing oral anticoagulant therapy*, CHEST 2001; 119: 22s-38s.

2. HALL, J.B.; SCHMIDT, G.A.; WOOD, L.D.H.: *Principles of Critical Care*, sec. ed., 1998: 1043-1074.

3. HIRSH, J.; DALEN, J.F.; GUYATT, G.: *THE SIXTH ACCP. Guidelines for anti-thrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis*, CHEST 2001; 119:1s-2s.

4. KAKKAR, W.; COHEN, A.T.; EDMONSON, R.A.; et al.: *Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery*. Lancet 1993; 341: 259-65.

5. NEDIGLEA, I.: *Heparine fracționate în terapia intensivă – necesități și opțiuni terapeutice*, Jurnalul SRATI nr. 2, 2001, p. 67-69.

6. NEDIGLEA, I.: *Principii de tratament anticoagulant*, Ed. Augusta 2005.