



VIA MEDICA

www.gastroenterologia.viamedica.pl

Piotr Wosiewicz, Ewa Nowakowska-Duńska

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Endoskopia przewodu pokarmowego u chorych leczonych lekami przeciw płytkowymi i przeciwkrzepliwymi — przegląd zaleceń i rekomendacji

Gastrointestinal endoscopy in patient treated with antiplatelet and anticoagulant agents — a review of recommendations

STRESZCZENIE

Rosnąca liczba wykonywanych procedur endoskopowych, coraz większa ich inwazyjność oraz powszechne stosowanie intensywnej terapii przeciwplateletowej i przeciwkrzepliwiej powodują liczne wątpliwości endoskopistów co do właściwego, obciążonego najmniejszym możliwym ryzykiem, a równocześnie zgodnego ze współczesną wiedzą postępowania. W pierwszej części niniejszej pracy omówiono podstawy koagulologii, dostępne preparaty przeciwplatetowe i przeciwzakrzepowe oraz techniki oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, a także krwotocznych zabiegów endoskopo-

wych. W drugiej części przedstawiono rekomendacje towarzystw naukowych dotyczące procedur endoskopowych wykonywanych u pacjentów leczonych tymi preparatami. W trzeciej części przedstawiono, wydane w 2016 roku, rekomendacje Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego dotyczące między innymi postępowania przed planowanymi zabiegami endoskopowymi u chorych przyjmujących nowe doustne leki przeciwkrzepliwie.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 4, 103–116

Słowa kluczowe: endoskopia, terapia przeciwplatekowa, terapia przeciwkrzepliwia

ABSTRACT

A growing number of invasive endoscopic procedures and the widespread use of intensive antiplatelet and antithrombotic agents, generates doubts as to the correct, complying with the contemporary knowledge and burdened with the least possible risk endoscopic treatment. This paper in the first part covers the basic knowledge of coagulation, available antiplatelet and antithrombotic agents and risk assessment regarding thromboembolism and post endoscopic bleeding. The second part

presents the recommendations of scientific societies on endoscopic procedures performed in patients treated with these medications. The third part presents, issued in 2016, recommendations of the British Society of Gastroenterology and the European Society of Gastrointestinal Endoscopy including management of patients taking the new oral anticoagulants, who are scheduled for endoscopic procedures.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 4, 103–116

Key words: endoscopy, antiplatelet therapy, anticoagulation therapy

WSTĘP

Wskazania do stosowania leków przeciwkrzepliwych stale się rozszerzają i obejmują

coraz liczniejsze grupy chorych. Leki te są stosowane w leczeniu i profilaktyce zakrzepicy żyłnej, zatorowości płucnej, u chorych z migotaniem przedsionków i z protezami za-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Wosiewicz
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii SUM
ul. Medyków 14,
40–752 Katowice
tel. 32 789 44 01
e-mail: doctorw@poczta.onet.pl

stawkowymi. Leki przeciwplatekcyjne stanowią podstawę leczenia u chorych po zabiegach endowaskularnych z/lub bez implantacji stentów naczyniowych oraz stosowane są powszechnie w profilaktyce pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej.

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych ponad sześć milionów osób otrzymuje długookresową terapię przeciwzakrzepową. Z danych statystycznych wynika też, że około 10% pacjentów w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego lub przeciwplatekcyjnego poddawanych jest zabiegom chirurgicznym lub innym inwazyjnym procedurom medycznym wymagających modyfikacji lub całkowitego odstawienia tego leczenia [1].

Rosnąca liczba wykonywanych zabiegów endoskopowych oraz coraz większa ich inwazyjność i powszechne stosowanie intensywnej terapii przeciwplatekcyjnej i przeciwzakrzepowej generują swoisty „konflikt interesów” — z jednej strony mamy do czynienia z dobrze zdefiniowanym ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych, a z drugiej — ze zwiększonym ryzykiem potencjalnie groźnych dla życia powikłań krwotocznych związanych z zabiegami endoskopowymi. Podjęcie właściwych decyzji terapeutycznych pozwala to ryzyko zminimalizować. Celem pracy jest przegląd dostępnych danych oraz rekomendacji dotyczących modyfikacji terapii przeciwplatekcyjnej i przeciwkrzepliwych u chorych poddawanych zabiegom endoskopowym.

Znajomość podstawowych faktów dotyczących mechanizmów krzepnięcia krwi oraz działania i farmakokinetyki leków przeciwkrzepliwych stanowią podstawę zrozumienia zasad obowiązujących u chorych poddawanych leczeniu endoskopowemu w trakcie ich stosowania.

FIZJOLOGIA KRZEPNIĘCIA KRWI

Hemostaza zapewnia z jednej strony zatrzymanie krwawienia w miejscu uszkodzenia naczynia krwionośnego, a z drugiej płynność krwi. Hemostaza pierwotna to powstanie tak zwanego czopu platekowego w miejscu uszkodzenia naczynia w wyniku adhezji, aktywacji i agregacji płytek i skurczu naczynia.

Adhezja zachodzi dzięki wiązaniu płytek przez glikoproteiny (GP), stanowiące receptory powierzchniowe, bezpośrednio lub przy udziale czynnika von Willebranda z białkami tkanki łącznej. Adhezja do macierzy pozakomórkowej oraz działanie agonistów, takich jak trombina,

difosforan adenozyliny (ADP, *adenosine diphosphate*), tromboksan A₂ poprzez swoiste receptory błonowe płytek, powoduje ich aktywację. W agregacji trombocytów podstawową rolę odgrywa kompleks integryn GPIIb/IIIa będący receptorem dla fibrynogenu.

Hemostaza wtórna to aktywacja krzepnięcia doprowadzająca do umocnienia czopu platekowego przez sieć fibryny. Istotą krzepnięcia jest zamiana fibrynogenu — rozpuszczalnego białka osocza — w fibrynę. W procesie tym bierze udział kilkanaście czynników (I–XIII), do których należą: białka osocza, czynnik tkankowy (TF, *tissue factor*), fosfolipidy błon komórkowych i jony wapniowe, ale najważniejszym jest trombina. Obecnie wiadomo, że kluczową rolę w inicjowaniu krzepnięcia odgrywa szlak czynnika tkankowego (dawniej nazywany szlakiem zewnątrzpochodnym) prowadzący do generacji w krótkim czasie małych ilości trombiny. Proces ten jest nazywany obecnie fazą inicjacji. Powstające niewielkie ilości trombiny aktywują między innymi płytki i niektóre czynniki krzepnięcia doprowadzając do tak zwanego wybuchu trombinowego. Większa ilość trombiny powodująca przejście fibrynogenu w fibrynę powstaje na drodze zewnątrzpochodnej nazywanej obecnie fazą wzmocnienia. Droga zewnątrzpochodna jest uruchamiana w wyniku aktywacji czynnika IX przez kompleks czynnika VII/TF. Czynnik IXa na powierzchni aktywowanych płytek tworzy kompleks (tzw. tenazę) z fosfolipidami błony platekowej, czynnikiem VIIIa i X. W kompleksie tym aktywowany jest czynnik X do Xa. Czynnik Xa tworzy kolejny kompleks z czynnikiem Va i protrombiną, w którym powstaje trombina. Poza przemianą fibrynogenu w fibrynę, trombina aktywuje czynnik XIII stabilizujący skrzep, dzięki któremu rozpuszczalna fibryna przyjmuje postać fibryny stabilizowanej, wzmacniającej czop hemostatyczny.

Leki wpływające na krzepnięcie krwi działają na płytki oraz na poszczególne etapy kaskady krzepnięcia.

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Podstawowymi lekami hamującymi aktywność agregacyjną płytek krwi jest kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) oraz pochodne tienopirydyny, do których należy kłopidogrel oraz prasugrel i tikagrelor. Inną, rzadziej stosowaną grupą leków modyfikujących aktywność płytek krwi są antagoniści receptora IIB/IIIa [1].

Kwas acetylosalicylowy

Mechanizm działania ASA polega na nieselektywnym hamowaniu produkcji prostaglandyn w płytkach poprzez wpływ na cyklooksygenazę [2]. W płytkach krwi znajduje się niemal wyłącznie konstytutywna cyklooksygenaza-1, którą ASA hamuje nieodwracalnie. Całkowite zablokowanie syntezy tromboksanu A_2 uzyskuje się po zastosowaniu 75 mg ASA [3]. Wpływ przeciwaagregacyjny ASA na płytki krwi występuje szybko i utrzymuje się przez 7–10 dni (tyle wynosi czas życia płytek w krążeniu i zjawisko to tłumaczy obniżenie zdolności agregacyjnej płytek krwi przez wiele dni po zażyciu ASA) [4].

Warto podkreślić, że czas działania innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest krótszy, ponieważ wywołane przez nie zahamowanie cyklooksygenazy jest odwracalne i zależy od osoczowego czasu półtrwania leku.

Antagoniści receptora ADP

Pochodne tienopirydyny działają, po podaniu doustnym, przez zablokowanie receptora $P2Y_{12}$ płytek krwi. Pierwszym lekiem z tej grupy była tiklopidyna, ale pomimo potwierdzonej skuteczności klinicznej jej stosowanie ograniczały poważne działania niepożądane (m.in. trombocytopenia). Obecnie najczęściej stosowaną pochodną tienopirydyny jest kłopidogrel. Wśród innych dostępnych preparatów wymienić należy prasugrel i tikagrelor.

Kłopidogrel, który jest prolekiem, osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około 1 godzinie od podania. W większości opublikowanych badań jego okres półtrwania $T_{0,5}$ waha się w granicach 0,5–3 godziny. Dawka 75 mg/dobę wywołuje maksymalny efekt przeciwaagregacyjny dopiero po 4–5 dniach od rozpoczęcia leczenia [5, 6]. Przekształcenie proleku w aktywną substancję odbywa się za pośrednictwem cytochromu P450, co powoduje osobniczą zmienność skuteczności jego działania, jak również możliwe interakcje lekowe [7]. Aktywne metabolity proleku, zawierające reaktywną grupę tiolową, nieodwracalnie hamują wiązanie ADP, poprzez blokowanie receptora $P2Y_{12}$ płytek krwi. Po zaprzestaniu stosowania leku, agregacja płytek krwi oraz czas krwawienia wracają do normy w miarę powstawania nowych generacji trombocytów.

Prasugrel jest prolekiem, którego metabolit również trwale wiąże receptor $P2Y_{12}$ płytek krwi. Zahamowanie aktywności płytek krwi

osiąga 50% już po godzinie od doustnego przyjęcia leku, natomiast aktywność agregacyjna płytek krwi wraca do wartości wyjściowych po 7–9 dniach od podania dawki nasycającej leku (60 mg/d.) oraz po 5 dniach po zaprzestaniu stosowania dawek podtrzymujących (10 mg/d.).

Tikagrelor jest aktywny po podaniu doustnym i w sposób odwracalny działa na receptor płytkowy $ADP P2Y_{12}$. Wykazuje szybki początek działania farmakologicznego; już pół godziny po zastosowaniu dawki nasycającej 180 mg zahamowanie aktywności agregacyjnej płytek krwi osiąga 41%, a po upływie 2–4 godzin 89%. Średni okres półtrwania leku wynosi 7 godzin.

Antagoniści receptora IIb/IIIa

Mechanizm działania bezpośrednich antagonistów receptora GP IIb/IIIa polega na blokowaniu receptora niezależnie od rodzaju czynnika stymulującego. Leki występują w formie dożylnej (abcyksymab, eptifibatyd, lamifiban) i doustnej (tirofiban). Preparaty dożylne charakteryzują się szybkim początkiem działania.

Abcyksymab — najsilniej działający i najlepiej poznany lek tej grupy — jest fragmentem Fab monoklonalnego chimerycznego przeciwciała ludzkiego i mysiego blokującego receptor GPIIb/IIIa płytek krwi. Mechanizm jego działania polega na blokowaniu wiązania przez płytki krwi fibrynogenu, czynnika von Willebranda oraz innych cząstek adhezyjnych, co w efekcie prowadzi do zahamowania aktywności agregacyjnej płytek krwi. Blokuje również inne receptory, w tym witronektynowe, zlokalizowane w płytkach krwi oraz w komórkach śródbłonna, działając dzięki temu przeciwo proliferacyjnie. Wykazano, że już 2 godziny po podaniu dwóch dawek leku 80% receptorów GP IIb/IIIa ulega zablokowaniu. Mimo że lek pozostaje obecny po zastosowaniu w krążeniu przez nawet 15 dni, prawidłowa czynność płytek powraca w ciągu 48 godzin po zaprzestaniu leczenia.

Selektywnymi małowcząsteczkowymi antagonistami receptora GPIIb/IIIa są eptifibatyd, tirofiban i lamifiban. Ich selektywne wiązanie skutkuje słabszym efektem przeciwpłytkowym oraz szybszym końcem działania antyagregacyjnego po zakończeniu ich podawania.

LEKI PRZECIWKAZRZEPOWE

Heparyna niefrakcjonowana

Heparyna niefrakcjonowana jest zbudowana z glikozaminoglikanów o masie czą-

steczkowej około 3000 do 30 000 daltonów. Za działanie antykoagulacyjne odpowiada pentasacharyd wykazujący powinowactwo do antytrombiny III (ATIII, *antithrombin III*). Kompleks heparyna/AT III blokuje czynnik Xa oraz trombinę. Odpowiedź na leczenie heparyną niefrakcjonowaną jest osobniczo zmienna, co wymusza stosowanie leku w dawkach indywidualnych, dostosowanych do celu terapeutycznego mierzonego czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*). W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych, działanie przeciwkrzepliwe można odwrócić, podając dożylnie siarczan protaminy. Eliminacja heparyny następuje w mechanizmie depolimeryzacji po związaniu z receptorami śródbłonna i makrofagów oraz przez nerki. Okres biologicznego półtrwania heparyny ($T_{0,5}$) po podaniu dożylnym zależy od dawki i wynosi 30–150 minut [8, 9].

Heparyny drobnocząsteczkowe

Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low molecular weight heparyn*) powstają w procesie depolimeryzacji heparyny i ich średnia masa cząsteczkowa wynosi 2000–10 000 daltonów. Główny mechanizm działania LMWH polega na inaktywacji czynnika Xa, a główną drogą usuwania z ustroju są nerki. Heparyny drobnocząsteczkowe mają mniejszą niż heparyna niefrakcjonowana zdolność blokowania trombiny poprzez równoczesne wiązanie AT i trombiny. Charakteryzują się dłuższym, niezależnym od dawki okresem półtrwania w osoczu i lepszą biodostępnością niż heparyna niefrakcjonowana, a efekt kliniczny jest bardziej przewidywalny. Dawkowanie LMWH jest dostosowane do masy ciała, a monitorowanie efektów leczenia poza nielicznymi wyjątkami, takimi jak niewydolność nerek lub patologiczna otyłość, niekonieczne. Maksymalne stężenie w surowicy krwi LMWH osiągają w około 3 godziny od podania podskórnego, a okres półtrwania wynosi 2–8 godzin. Odrębności farmakokinetyczne heparyn drobnocząsteczkowych wynikają z różnic w wielkości i budowie poszczególnych cząstek. W Polsce dostępne są enoksaparyna, dalteparyna i nadroparyna [9, 10].

Pentasacharydy

Fondaparynuks jest selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika Xa. Poprzez

odwracalne wiązanie AT III nasila naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Preparat nie wpływa na wyniki rutynowych parametrów koagulologicznych. Podawany podskórnie wchłania się szybko i osiągają maksymalne stężenie w surowicy krwi po około 2 godzinach. Nie wykazano, aby fondaparynuks był metabolizowany, a wydalanie w 64–77 % odbywa się przez nerki jako niezmienny związek. $T_{0,5}$ wynosi 17 godzin u zdrowych osób oraz 21 godzin u osób w podeszłym wieku [10].

Biwalirudyna

Biwalirudyna to syntetyczny analog hirudyny, której mechanizm działania polega na bezpośrednim blokowaniu aktywności trombiny (DTI, *direct thrombin inhibitor*), czego konsekwencją jest hamowanie rozszczepiania fibrynogenu do monomerów fibryny, aktywacji czynników XIII, V, VIII oraz pobudzania płytek krwi. Jest metabolizowana przez enzymy wątrobowe, a czas połowicznego rozpadu wynosi 25 minut. W porównaniu z heparynami, charakteryzuje ją bardziej przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy, co wynika z braku wiązania z białkami osocza [10].

Doustne leki przeciwkrzepliwe — antagoniści witaminy K

Mechanizm działania antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) polega na zahamowaniu γ -karboksylacji cząsteczek kwasu glutaminowego prekursorów czynników krzepnięcia grupy protrombiny, a więc czynnika II, VII, IX i X. Interakcje lekowe, dieta, wahania we wchłanianiu, wydalaniu, wiązaniu z białkami osocza oraz produkcji czynników krzepnięcia wpływają na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę VKA, co generuje potrzebę ścisłego dostosowania dawki do oczekiwanego efektu terapeutycznego mierzonego wskaźnikiem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). Pełny efekt terapeutyczny pojawia się po 3–7 dniach stosowania leku w dawkach terapeutycznych. Do antagonistów witaminy K należą warfaryna (lek pierwszego wyboru w Stanach Zjednoczonych) i acenokumarol (częściej stosowany w Polsce). Dostępne dane literaturowe nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, który z preparatów ma bardziej korzystny profil działania [10–12].

Warfaryna wchłania się z przewodu pokarmowego w ponad 90% i osiąga maksymal-

ne stężenie w surowicy krwi po 1,2 godziny; w 98–99% wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie przy udziale izoenzymów CYP2C9, CYP1A2 oraz CYP2A. Okres półtrwania warfaryny waha się od 21–43 godzin (S-warfaryna) do 37–89 godzin (R-warfaryna). Po zakończeniu leczenia warfaryną wskaźnik protrombinowy ulega normalizacji po upływie około 4–5 dni.

Acenokumarol wchłania się z przewodu pokarmowego w ponad 60% i osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi po 1–3 godzin. W 98% wiąże się z białkami osocza, 60% podanej dawki wydalana się z moczem, a 29% z kałem. Okres półtrwania wynosi około 8–11 godzin, a po odstawieniu leku wskaźnik protrombinowy wraca do normy po kilku dniach.

Nowe doustne leki przeciwkrzepliwe

Niedogodności związane z koniecznością stałego monitorowania INR u chorych stosujących VKA doprowadziły do odkrycia nowej generacji leków. Nowe doustne leki przeciwkrzepliwe (NOAC, *new oral anticoagulants*) należą do 2 grup: bezpośrednich inhibitorów trombiny (dabigatran) lub inhibitorów aktywnego czynnika X (riwaroksaban i apiksaban).

Dabigatran hamuje aktywność zarówno wolnej, jak i związanej z fibryną trombiny oraz zależną od trombiny aktywność agregacyjną płytek krwi. Jest prolekiem aktywowanym w procesie hydrolizy w osoczu i wątrobie. Po podaniu doustnym osiąga maksymalne stężenie po 0,5–2,0 godzinach. Około 80% leku jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. Nie wymaga rutynowej kontroli parametrów koagulologicznych. Krótki okres półtrwania

wynoszący około 12–17 godzin, powoduje, że już po 2–4 dniach od zaprzestania stosowania leku, układ krzepnięcia wraca do wyjściowych parametrów.

Ksabany działają jako selektywne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa. Należą do nich riwaroksaban i apiksaban. Riwaroksaban szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy krwi po 2–4 godzinach, a jego biodostępność po podaniu doustnym sięga 80–100%. Około 2/3 leku metabolizowane jest przez cytochrom P450 (CYP 3A4 i CYP2J2) i w równym stopniu wydalane przez nerki i wątrobę. Pozostała 1/3 leku jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej. Okres półtrwania riwaroksabanu wynosi 5–9 godzin, ale w grupie pacjentów w podeszłym wieku może dochodzić do 11–13 godzin. W trakcie terapii przewlekłej lek nie wymaga rutynowej kontroli parametrów koagulologicznych [1, 12].

Apiksaban maksymalne stężenie osiąga po 2–4 godzinach od podania, a okres półtrwania wynosi 8 godzin dla dawki 2,5 mg oraz 15 godzin dla dawki 5 mg. Główną drogą eliminacji leku jest wątroba. Około 25% leku wydalane jest przez nerki. Efekty leczenia apiksabanem można oceniać na podstawie stężenia protrombiny, wartości APTT i INR. Wadą leku jest brak antidotum. Po trzech dniach od zaprzestania przyjmowania leku, czynność układu krzepnięcia wraca do stanu wyjściowego [13].

Porównanie farmakokinetyki doustnych leków przeciwzakrzepowych przedstawiono w tabeli 1.

Do oceny działania leków przeciwkrzepliwych służą różne testy laboratoryjne. Wpływ leków na parametry koagulologiczne przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 1. Porównanie farmakokinetyki doustnych leków przeciwzakrzepowych

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie	Czas do C _{max} (godz.)	Okres półtrwania (godz.)	Wydalanie przez nerki (%)
Warfaryna	II, VII, IX, X	różne dawki 1 × dziennie	1,2	18–70	92
Acenokumarol	II, VII, IX, X	różne dawki 1 × dziennie	1–3	8–11	60
Dabigatran	Ila (trombina)	75, 110, 150 mg 2 × dziennie	0,5–4,5	12–17	85
Riwaroksaban	Xa	10,15, 20 mg 1 × dziennie	1–4	5–13	66
Apiksaban	Xa	2,5 i 5 mg 2 × dziennie	2–4	8–15	27

C_{max} — maksymalne stężenie leku

Tabela 2. Wpływ leków przeciwkrzepliwych na podstawowe parametry koagulologiczne

Preparat	APTT	Czas protrombinowy	INR	Czas trombinowy	Aktywność anty-Xa
VKA	↑	↓↓	↑↑	–	–
UFH	↑↑	(↓)	(↑)	↑↑	↑↑
LMWH	(↑)	–	–	(↑)	↑↑
Fondaparinux	–	–	–	–	↑↑
Apiksaban	(↑)	(↓)	(↑)	–	↑↑
Riwaroksaban	(↑)	↓	↑	–	↑↑
Dabigatran	↑	(↓)	(↑)	↑↑↑	–

VKA — antagoniści witaminy K; UFH — heparyna niefrakcjonowana; LMWH — heparyna drobnocząsteczkowa; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; APTT — czas częściowej trombolastyiny po aktywacji

OCENA RYZYKA ZABIEGU ENDOSKOPOWEGO ORAZ CZASOWEGO WSTRZYMANIA TERAPII PRZECIWPŁYTKOWEJ LUB PRZECIWKAZRZEPOWEJ

Każdy zabieg endoskopowy wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań. Głównym powikłaniem endoskopii, którego częstość występowania ma związek z terapią przeciwplatekową lub przeciwzakrzepową jest krwawienie. Ryzyko wystąpienia krwotoku zależy od rodzaju zabiegu endoskopowego. Terapia preparatami przeciwzakrzepowymi, przeciwplatekowymi oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jest związana ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego [14, 15]. Czasowe zaprzestanie leczenia przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego zmniejsza ryzyko krwawienia, ale zwiększa równocześnie ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych.

Ryzyko krwawienia po zabiegach endoskopowych

Na ryzyko wystąpienia krwawienia związanego z zabiegiem endoskopowym wpływa oprócz stosowanego leczenia wiele czynników począwszy od rodzaju zabiegu, umiejętności i doświadczenia endoskopisty, pilności planowanej procedury, dostępnego sprzętu oraz stanu zdrowia pacjenta poddanego endoskopii.

Większość wytycznych endoskopowych i gastroenterologicznych towarzystw naukowych, jak Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ESGE, *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) [16, 17], Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii (*British Society of Gastroenterology*) [17, 18] oraz Amerykańskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ASGE, *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*) [19]

dzieli zabiegi endoskopowe na te o niskim oraz dużym ryzyku krwawienia. Warto jednak podkreślić, że w literaturze naukowej brakuje najbardziej wartościowych z punktu widzenia tworzenia standardów, prospektywnych badań z randomizacją dotyczących omawianego tematu. Takich badań dotąd nie przeprowadzono ze względu na wątpliwości etyczne związane z narażeniem pacjentów *a priori* na ryzyko krwawienia bądź powikłań zakrzepowo-zatorowych. Poza tym dane literaturowe dotyczące ryzyka powikłań krwotocznych są, zwłaszcza dla niektórych zabiegów, skąpe i często rozbieżne, a stosowany podział nie jest identyczny i różni się w zależności od autorów.

Według ESGE/BSG (*British Society of Gastroenterology*) [17] do zabiegów endoskopowych o niskim ryzyku powikłań krwotocznych należą: panendoskopia (EGD, *esophagogastroduodenoscopy*) i kolonoskopia bez lub z biopsją, ultrasonografia endoskopowa (EUS, *endoscopic ultrasound*) bez biopsji, endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) z założeniem stentu lub dilatacją balonową bez nacięcia brodawki, enteroskopia jedno lub dwubalonowa bez polipektomii.

Zabiegi endoskopowe o dużym (> 1%) ryzyku powikłań krwotocznych lub zabiegi, w których istnieją ograniczone możliwości uzyskania endoskopowej hemostazy według ESGE/BSG [17] to: endoskopowa dyssekcja podśluzówkowa (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) oraz endoskopowa mukozektomia (EMR, *endoscopic mucosal resection*), ampulectomia, sfinkterotomia, dilatacja balonowa brodawki większej z użyciem balonów o dużej średnicy, polipektomia endoskopowa (wg najnowszych zaleceń niezależnie od wielkości polipa), biopsja cienkoigłowa pod kontrolą EUS, przezskórna endoskopowa gastrotomia

Tabela 3. Podział zabiegów endoskopowych pod względem ryzyka powikłań krwotocznych

Zabieg endoskopowy	Ryzyko krwawienia wg ESGE/BSG [18]	Ryzyko krwawienia wg ASGE [19]	Ryzyko krwawienia wg PTGE [22]
EGD i kolonoskopia ± biopsja	niskie	niskie	niskie
EUS bez biopsji	niskie	niskie	niskie
EUS+biopsja cienkoigłowa litych zmian*	wysokie	niskie	wysokie
Polipektomia jelita grubego < 1 cm	wysokie	wysokie	wysokie
Rozszerzanie zwężeń przewodu pokarmowego	wysokie	wysokie	wysokie
Protezowanie przewodu pokarmowego	wysokie	niskie	niskie
ECPW z założeniem stentu lub dilatacją bez sfinkterotomii	niskie	niskie	niskie
APC	brak danych	niskie	wysokie
EMR/ESD	wysokie	wysokie	wysokie
Ampulektomia	wysokie	wysokie	wysokie
Sfinkterotomia/dilatacja balonowa	wysokie	wysokie	wysokie
Polipektomia jelita grubego > 1 cm	wysokie	wysokie	wysokie
EUS+biopsja cienkoigłowa zmian torbielowatych*	wysokie	wysokie	wysokie
PEG*	wysokie	wysokie	wysokie
EVL	wysokie	wysokie	wysokie
Diagnostyczna enteroskopia balonowa	niskie	niskie	brak danych
Terapeutyczna enteroskopia balonowa	wysokie	wysokie	wysokie

APC — koagulacja argonowa; *brak możliwości endoskopowej hemostazy; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

Tabela 4. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych po odstawieniu antagonistów witaminy K w zależności od choroby towarzyszącej według ESGE/BSG [17]

Choroby wysokiego ryzyka	Choroby niskiego ryzyka
Sztuczna zastawka serca z migotaniem przedsionków	Migotanie przedsionków bez wady zastawkowej
Migotanie przedsionków ze stenozą mitralną	Zastawki biologiczne
Mechaniczna zastawka dwudzielna	Mechaniczna zastawka aortalna
Zakrzepica żylna < 3 miesiące od rozpoznania	Zakrzepica żylna > 3 miesiące od rozpoznania

BSG — Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologii; ESGE — Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego

(PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) oraz endoskopowe podwiązanie żyłaków przełyku (EVL, *endoscopic variceal ligation*), endoskopowe rozszerzanie zwężeń w górnym lub dolnym odcinku przewodu pokarmowego, implantowanie stentów do przełyku, jelita cienkiego lub jelita grubego.

W tabeli 3 przedstawiono podział zabiegów endoskopowych pod względem ryzyka powikłań krwotocznych wraz z wykazaniem różnic pomiędzy poszczególnymi wytycznymi w tym wytycznymi Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E).

Ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych związanych z czasowym wstrzymaniem leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego

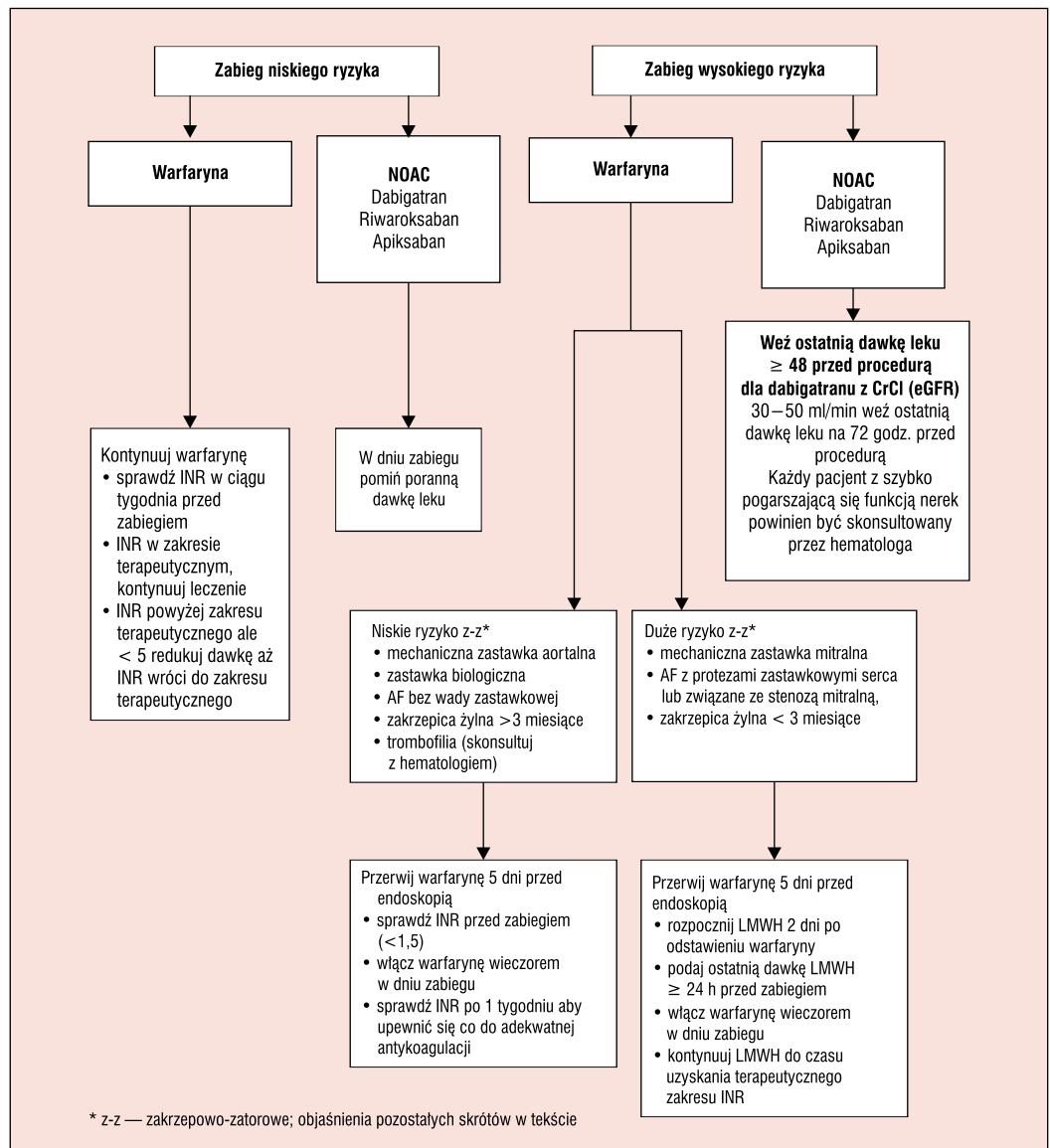
Nawet czasowe wstrzymanie terapii przeciwzakrzepowej może nieść za sobą poważne konsekwencje. Ryzyko zakrzepowo-zatorowe

związane z czasowym wstrzymaniem terapii przeciwzakrzepowej, w różnych sytuacjach klinicznych przedstawiono w tabeli 4 [17].

Stanami wysokiego ryzyka powikłań naczyniowych związanych z przerwaniem terapii przeciwplatekowej (klopidogrel, prasugrel, tika-grelor) są: obecność stentu uwalniającego lek do 12 miesięcy od implantacji oraz obecność stentu nieuwalniającego do miesiąca od implantacji. Niskie ryzyko powikłań naczyniowych związane z czasowym wstrzymaniem leczenia, występuje w chorobie niedokrwiennej serca bez implantacji stentu, chorobie naczyniowo-mózgowej oraz w chorobach naczyń obwodowych.

WYTYCZNE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA OKOŁOZABIEGOWEGO U CHORYCH LECZONYCH PRZECIWPŁYTKOWO I PRZECIWKRZEPILNIE

Rekomendacje BSG/ESGE [17] dotyczące postępowania przed zabiegami endoskopowy-



Rycina 1. Postępowanie przed planowymi zabiegami endoskopowymi u pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie według ESGE/BSG [17]

mi u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwie i przeciwplatekcyjne przedstawiono schematycznie na rycinach 1 i 2.

Procedury endoskopowe niskiego ryzyka

Jak wynika z dostępnej literatury, ryzyko krwawienia związane z diagnostyczną endoskopią przewodu pokarmowego z/lub bez biopsji jest bardzo niskie [20]. W niektórych badaniach wykazano wprawdzie, że diagnostyczne zabiegi endoskopowe z biopsją wykonywane u pacjentów w trakcie terapii przeciwplatekcyjnej są związane z wydłużeniem czasu krwawienia z miejsca pobrania materiału, konsekwencje kliniczne tego stanu nie są jednak istotne [21].

Rekomendacje ESGE i BSG [17], ASGE [19] i PTG-E [22] są zgodne i przed planowanymi zabiegami endoskopowymi o niskim ryzyku krwawienia nie zalecają modyfikacji terapii przeciwplatekcyjnej, również w przypadku stosowania dwóch leków.

Rekomendacje ASGE [19] oraz Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego [22] zalecają, aby nie przerywać terapii przeciwkrzepliwie przed diagnostycznymi zabiegami endoskopowymi.

Szczegółowe postępowanie u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K proponują wytyczne ESGE i BSG. Zalecają one, aby oznaczyć wskaźnik INR w ciągu tygodnia przed planowanym zabiegiem endoskopowym.

O ile wskaźnik INR pozostaje w zakresie terapeutycznym, zalecana jest kontynuacja dotychczasowego schematu terapii. INR powyżej zakresu terapeutycznego ale < 5 wymaga zmniejszenia dawki leku do uzyskania zakresu terapeutycznego. Wartości INR > 5 wymagają modyfikacji terapii oraz przesunięcia terminu planowanego zabiegu do czasu ustabilizowania INR na pożądanym poziomie.

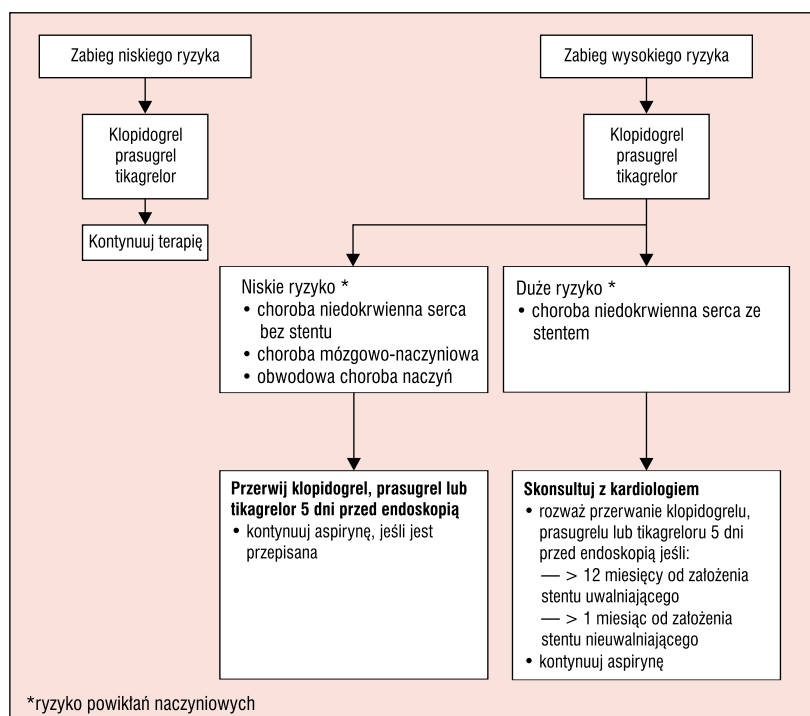
Procedury endoskopowe wysokiego ryzyka

Modyfikacja leczenia przeciwplatekowego lub przeciwzakrzepowego przed planowanymi zabiegami endoskopowymi wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia zależy od oceny ryzyka powikłań związanych z jego odstawieniem.

Polipektomia

Czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia po polipektomii są wiek powyżej 65 lat, leczenie przeciwzakrzepowe, choroby sercowo-naczyniowe oraz wielkość polipa > 1 cm [16]. Kwas acetylosalicylowy nie zwiększa ryzyka krwawienia po polipektomii niezależnie od wielkości polipa [17].

Rekomendacje ESGE i BSG [16, 17] zalecają kontynuację terapii kwasem acetylosalicylowym, niezależnie od wielkości polipa. Również polipektomia polipów < 1 cm z założeniem klipsa hemostatycznego u pacjentów stosujących klopidogrel — jest względnie bezpieczną procedurą. Polipektomia polipów > 1 cm u pacjentów z niskim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, powinna być poprzedzona odstawieniem pochodnych tienopirydyny. Jeśli zaprzestanie terapii pochodnymi tienopirydyny wiąże się z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych ESGE zaleca zastosowanie technik zmniejszających ryzyko krwawienia, na przykład zastosowania pętli asekuracyjnych w przypadku polipów uszypułowanych oraz podśluzówkowych iniekcji roztworu adrenaliny w przypadku polipów płaskich. Dane literaturowe dotyczące innych technik prewencji krwawienia (koagulacja plazmą argonową, mechaniczne klipsy hemostatyczne) po polipektomii dużych polipów są rozbieżne i metody te nie są rutynowo zalecane. Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego nie zaleca wykonywania polipektomii przy użyciu czystego prądu cięcia. W przypadku dużych polipów (> 2 cm) u pacjentów z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych ESGE zaleca pobranie wycinków w celu oceny ryzyka odroczenia



Rycina 2. Postępowanie przed planowanymi zabiegami endoskopowymi u pacjentów leczonych antagonistami receptora P2Y₁₂ według ESGE/BSG [17]

zabiegu do czasu, kiedy modyfikacja leczenia przeciwplatekowego będzie bezpieczna. Rekomendacje Grupy Roboczej PTG-E są zbieżne z wytycznymi ESGE.

W rekomendacjach ESGE/BSG [17] zaleca się wstrzymanie terapii klopidogrelem u pacjentów wysokiego ryzyka powikłań naczyniowych było poprzedzone konsultacją specjalisty kardiologa. Klopidogrel może być czasowo wstrzymany w przypadku stentów nieuwalniających implantowanych co najmniej miesiąc przed planowanym zabiegiem. W przypadku stentów uwalniających lek, okres od implantacji do czasowego wstrzymania leczenia klopidogrelem powinien wynosić co najmniej 12 miesięcy, a dla zabiegów endoskopowych o charakterze pilnym — 6 miesięcy. Wstrzymanie leczenia klopidogrelem powinno nastąpić na 7 dni przez planowaną procedurą endoskopową, natomiast terapia ASA może być kontynuowana.

W rekomendacjach ESGE/BSG [17] zaleca się odstawienie leczenia antagonistami witaminy K na pięć dni przed planowanym zabiegiem, wykonanie kontroli wskaźnika INR, który powinien wynosić $< 1,5$, ponowne włączenie leczenia wieczorem w dniu zabiegu oraz kontrolę wartości INR jeden tydzień później. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych powinni otrzymać

terapię pomostową heparyną drobnocząsteczkową w dawkach terapeutycznych.

Wytyczne PTG-E zalecają czasową rezygnację z leczenia doustnymi antykoagulantami oraz wdrożenie terapii pomostowej u pacjentów wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Dyssekcja podśluzówkowa (ESD) oraz mukozektomia (EMR)

Rekomendacje ESGE/BSG i PTG-E są zbieżne i zalecają odstawienie wszelkich leków przeciwplatekcyjnych przed planowanymi zabiegami resekcyjnymi błony śluzowej, o ile nie dotyczą one pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W przypadku dużego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zalecane jest odroczenie zabiegu endoskopowego [17, 22].

Sfinkterotomia endoskopowa

W ocenie ESGE/BSG przyjmowanie aspiryny nie zwiększa ryzyka krwawienia po endoskopowej sfinkterotomii (PESH, *post-endoscopic sphincterotomy hemorrhage*) i nie rekomenduje jej odstawienia. Zaleca również unikanie stosowania czystego prądu cięcia. Brakuje wystarczająco mocnych danych na temat oceny ryzyka PESH u chorych przyjmujących kłopidogrel lub prasugrel, wobec czego ESGE zaleca ich odstawienie, a jeśli ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest duże — rekomenduje alternatywne techniki postępowania, takie jak rozszerzanie balonami o małej średnicy (≤ 10 mm) oraz czasowe protezowanie przewodu żółciowego bez sfinkterotomii. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko krwawienia, ale niesie za sobą większe ryzyko powikłań pod postacią ostrego zapalenia trzustki związanego z ECPW oraz zapalenia dróg żółciowych wynikającego z dysfunkcji protezy. W celu usunięcia dużych złożeń preferowaną techniką jest mechaniczna litotrypsja bez szerokiej sfinkterotomii oraz użycia balonów dużej średnicy [16, 17]. Rekomendacje PTG-E są zbieżne z ESGE/BSG.

Biopsja igłowa pod kontrolą EUS

Dane literaturowe oceniające ryzyko krwawienia związane z biopsją igłową, zwłaszcza zmian torbielowatych trzustki są rozbieżne. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii oraz rekomendacje ESGE z 2011 roku, zalecają odstawienie pochodnych tienopirydyny i ASA przed biopsją zmian torbielowatych pod kontrolą endosonografii [16, 22]. Ta rekomendacja dotyczy pacjentów obciążonych niskim ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych.

W pozostałych przypadkach zaleca się odstawienie tienopirydyny oraz kontynuację leczenia aspiryną. Aktualne zalecenia ESGE/BSG nie różnicują ryzyka nakłucia zmian torbielowatych oraz litych i zaliczają biopsję igłową pod kontrolą EUS do procedur wysokiego ryzyka. Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego zaleca kontynuację terapii ASA, rezygnację z pochodnych tienopirydyny w przypadku podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej u pacjentów niskiego ryzyka powikłań naczyniowych oraz konsultację kardiologa przed podjęciem decyzji o odstawieniu antagonistów receptora P2Y₁₂ u chorych wysokiego ryzyka [17].

Protezowanie i rozszerzanie zwężeń przewodu pokarmowego

Mimo braku danych literaturowych oceniających ryzyko krwawienia związane z implantacją stentów oraz rozszerzaniem zwężeń przewodu pokarmowego, ESGE rekomenduje kontynuację leczenia aspiryną oraz odstawienie preparatów tienopirydyny. Rekomendacja ta nie dotyczy rozszerzania zwężeń balonami dużej średnicy, np. w achalazji wpustu, gdzie czasowa rezygnacja z kwasu acetylosalicylowego jest zasadna [16].

Rekomendacje PTG-E nie obejmują tej procedury endoskopowej.

Przezskórna endoskopowa gastrostomia

Ograniczone dane literaturowe sugerują, że wykonanie przezskórnej gastrostomii (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) w trakcie leczenia aspiryną nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, dlatego ESGE [16] nie zaleca odstawienia leku przed planowanym zabiegiem. Jednocześnie z tych samych względów ESGE [16] nie wydało szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia pochodnymi tienopirydyny.

Enteroskopia

Pomimo braku dostępnych danych naukowych ESGE [16] zaleca utrzymanie terapii aspiryną oraz odstawienie tienopirydyny przed planowaną enteroskopią spiralną, jednobalonową lub dwubalonową.

Podwiązanie żyłaków przełyku

Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego [16] zaleca przed zabiegiem podwiązania żyłaków przełyku (EVL, *endoscopic variceal ligation*) utrzymanie terapii aspiryną oraz odstawienie pochodnych tienopirydyny.

Tabela 5. Modyfikacja terapii przeciwkrzepliwej i przeciwplatekowej przed planowymi zabiegami endoskopowymi według ASGE [19]

	Ryzyko krwawienia związane z endoskopią			
	Niskie		Wysokie	
Niskie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych	LPK	1. Kontynuuj AVK i NOAC	LPZ	1. Wstrzymaj LPZ przed zabiegiem 2. Włącz LPZ w dniu procedury 3. Wstrzymaj włączenie NOAC do uzyskania adekwatnej hemostazy
	LPP	1. Kontynuuj ASA/NLPZ 2. Kontynuuj tienopirydyny	LPP	1. Kontynuuj standardową dawkę ASA/NLPZ 2. Wstrzymaj tienopirydyny co najmniej 5 dni przed zabiegiem lub włącz ASA 3. Podwójna terapia przeciwplatekowa — wstrzymaj tienopirydyny co najmniej 5 dni przed zabiegiem, kontynuuj ASA
Wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych	LPK	1. Kontynuuj AVK i NOAC	LPZ	1. Wstrzymaj LPZ przed zabiegiem 2. Włącz terapię pomostową 3. Włącz LPZ w dniu procedury 4. Wstrzymaj włączenie NOAC do uzyskania adekwatnej hemostazy
	LPP	1. Kontynuuj ASA/NLPZ 2. Kontynuuj tienopirydyny	LPP	1. Kontynuuj standardową dawkę ASA/NLPZ 2. Wstrzymaj tienopirydyny co najmniej 5 dni przed zabiegiem lub włącz ASA 3. Podwójna terapia przeciwplatekowa — wstrzymaj tienopirydyny co najmniej 5 dni przed zabiegiem, kontynuuj ASA

ASGE — Amerykańskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego; LPZ — leki przeciwkrzepliwe; LPP — leki przeciwplatekowe; AVK — anty-metabolity witaminy K; NOAC — nowe doustne leki przeciwzakrzepowe; ASA — kwas acetylosalicylowy; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Zabiegi endoskopowe związane z użyciem koagulacji argonowej

Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego [16] zaleca kontynuację terapii aspiryną lub pochodnymi tienopirydyny przed planowanym zabiegiem koagulacji zmian naczyniowych, będących potencjalnym źródłem krwawienia. Brakuje natomiast szczegółowych rekomendacji dotyczących postępowania u pacjentów na tak zwanej podwójnej terapii przeciwplatekowej. Zalecenia PTG-E są zbieżne z ESGE.

Rekomendacje ASGE

Rekomendacje ASGE [19] różnią się w zależności od trybu wykonania zabiegu i zostały podzielone na dotyczące zabiegów planowych i pilnych. Szczegółowe zalecenia wynikają z oceny ryzyka samej procedury oraz ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Podsumowanie rekomendacji ASGE przedstawiono w tabelach 5, 6.

TERAPIA POMOSTOWA

Zmniejszenie ryzyka incydentów zatorowo-zakrzepowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka związanych z czasowym

odstawieniem leków przeciwkrzepliwych można osiągnąć, stosując tak zwaną terapię pomostową heparyną. Rekomendacje ESGE/BSG [17] zalecają wdrożenie terapii heparyną drobnocząsteczkową w tej grupie chorych, przed zabiegami endoskopowymi wysokiego ryzyka. Rekomendacja ta nie dotyczy NOAC. Szczegółowe zalecenia dotyczące terapii pomostowej zgodnie z wytycznymi ESGE/BSG przedstawiono w tabeli 7.

NOWE DOUSTNE LEKI PRZECIWKRZEPLIWE

Rekomendacje ESGE i BSG opublikowane w bieżącym roku po raz pierwszy omawiają postępowanie u pacjentów przyjmujących NOAC [17].

Mimo że początkowe doniesienia mówiły o znaczącym wzroście krwawień z przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących dabigatran [23], ostatnie analizy sugerują, że ryzyko krwawienia w trakcie terapii nie jest wyższe w stosunku do związanego z terapią warfaryną [24]. Terapia bezpośrednim inhibitorem trombiny wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych po zabiegach endoskopowych wysokiego ryzyka. Prawdopodobnie główną przyczyną takiego stanu jest obecność leku w przewodzie pokarmowym,

Tabela 6. Modyfikacja terapii przeciwkrzepliwej (LPZ) i przeciwplytkowej (LPP) przed pilnymi zabiegami endoskopowymi według ASGE [19]

LPZ	LPP
<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego, wstrzymaj LPZ aby ułatwić osiągnięcie hemostazy 2. W przypadku krwotoku zagrażającego życiu podaj PCC, z witaminą K lub OŚM 3. Wykonaj pilną endoskopię, nawet jeśli wskaźnik INR jest < 2,5 4. Po uzyskaniu skutecznej hemostazy endoskopowej, u wymagających tego pacjentów włącz UHF 	<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku krwotoku z przewodu pokarmowego, który wystąpił na: <ul style="list-style-type: none"> • < 1 rok od implantacji stentu uwalniającego lek • < 30 dni od implantacji stentu nieuwalniającego • < 90 dni od ostrego zespołu wieńcowego przed odstawieniem LPP, skonsultuj się z kardiologiem. 2. W innych przypadkach krwotoku z przewodu pokarmowego, wstrzymaj LPP po konsultacji z kardiologiem

ASGE — Amerykańskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego; LPK — leki przeciwkrzepliwe; LPP — leki przeciwplytkowe; PCC — koncentrat czynników zespołu protrombiny; OŚM — osocze świeżo mrożone; UHF — heparyna niefrakcjonowana; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Tabela 7. Rekomendacje dotyczące terapii pomostowej według ASGE [19]

Choroba zasadnicza	Choroba towarzysząca	Terapia pomostowa
Migotanie przedsionków	Nie występuje CHA ₂ DS ₂ -VASc < 2	Nie
	Zastawka mechaniczna, incydent sercowo-naczyniowy w wywiadzie CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	Tak
Choroba zastawkowa serca	Dwupłatkowa mechaniczna zastawka aortalna	Nie
	Mechaniczna zastawka aortalna oraz jakiegokolwiek czynnik ryzyka zatorowo-zakrzepowego Starszej generacji mechaniczne zastawki aortalne Mechaniczna zastawka mitralna	Tak

ASGE — Amerykańskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego; CHA₂DS₂-VASc — kalkulator ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat [2 punkty], cukrzyca, przeżyty udar mózgu/TIA/incydent zakrzepowo-zatorowy [2 punkty], choroba naczyniowa, wiek 65–74 lat, płeć żeńska)

Tabela 8. Mechanizm działania, farmakokinetyka i postępowanie w przypadku krwotoku po nowych doustnych lekach przeciwkrzepliwych

Preparat	T ₅₀ w zależności od klirensu kreatyniny ml/min	Postępowanie w niekontrolowanym krwawieniu
Dabigatran	> 80 — 14 godz. 50–79 — 17 godz. 30–49 — 19 godz. < 30 — 28 godz.	Hemodializa, hemoperfuzja, rozważyc FEIBA rekombinowany lub aktywny czynnik VII (tylko w wyjątkowych sytuacjach z powodu ryzyka zakrzepicy)
Riwaroksaban	> 80 — 8 godz. 50–79 — 9 godz. 30–49 — 9 godz. < 30 — 9,5 godz.	Rozważ PCC (czteroczynnikowy), zwłaszcza w sytuacji, gdy postępowanie konserwatywne nie przynosi efektu
Apiksaban	> 50 — 15 godz. < 30–49 — 18 godz.	Hemoperfuzja, rozważ PCC (czteroczynnikowy) zwłaszcza w sytuacji, gdy postępowanie konserwatywne nie przynosi efektu

FEIBA — czynniki II, VII, IX oraz X; PCC — koncentrat czynników zespołu protrombiny; T₅₀ — okres półtrwania

który, działając miejscowo blokuje aktywność trombiny [25]. Dabigatran ma krótki, wynoszący 12–17 godzin okres półtrwania i większość ekspertów zaleca jego odstawienie na 1–2 dni przed planowanym zabiegiem endoskopowym wysokiego ryzyka. Lek w większości wydalany jest przez nerki, co powoduje, że u pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny czas od

zaprzerstania leczenia do zabiegu powinien być wydłużony (tab. 8). Niezależnie od danych farmakokinetycznych zasadne wydaje się bardziej konserwatywne podejście polegające na wydłużeniu czasu pomiędzy odstawieniem leku a wykonaniem procedury endoskopowej, o ile nie wiąże się to ze zwiększeniem ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych. Nie ma

danych literaturowych oceniających wpływ dodatkowych technik endoskopowych, takich jak pętle asekuracyjne i/lub klipsy hemostaticzne na ryzyko wystąpienia krwawienia po wykonanej polipektomii. W przypadku polipów o średnicy < 1 cm, należy rozważyć polipektomię „zimną” pętlą [26]. Endoskopowa cholangiopankreatografia bez sfinkterotomii nie wymaga modyfikacji leczenia. W przypadku wskazań pilnych, należy unikać nacięcia brodawki Vatera i wykorzystać inne techniki, na przykład protezowanie przewodu żółciowego bez sfinkterotomii lub dilatację balonową zwieracza Oddiego.

Leczenie aktywnego krwawienia z przewodu pokarmowego, niezależnie od tego czy jest ono powikłaniem zabiegów endoskopowych czy wynikiem chorób współistniejących (owrzodzenie, nowotwór, zmiany naczyniowe) obejmuje w pierwszym rzędzie techniki endoskopowe. Osocze świeżo mrożone oraz koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*) nie odwracają efektu działania dabigatranu. Zastosowanie węgla aktywowanego, aktywnego czynnika VII oraz hemodializy ma znaczenie wspomagające i nie odwraca w sposób bezpośredni działania leku [13]. Ostatnio zarejestrowano idarucizumab — swoiste antidotum dla dabigatranu.

Riwaroksaban jest bezpośrednim inhibitorem aktywnego czynnika X. W trakcie terapii riwaroksabaniem nie zaleca się monitorowania wpływu leku na rutynowe laboratoryjne parametry koagulologiczne. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby oraz ciężką niewydolnością nerek. U młodszych pacjentów z prawidłową funkcją nerek okres półtrwania leku wynosi 5–9 godzin, a u starszych osób 11–13 godzin. Zaleca się odstawienie riwaroksabanu na 1–2 dni przed planowanym zabiegiem endoskopowym wysokiego ryzyka. U pacjentów z obniżonym klirensiem kreatyniny czas od zaprzestania leczenia do zabiegu powinien być wydłużony. Podobnie jak w przypadku dabigatranu, zasadne wydaje się bardziej konserwatywne podejście, polegające na wydłużeniu czasu pomiędzy odstawieniem leku a wykonaniem procedury endoskopowej, o ile nie wiąże się to ze zwiększeniem ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych. W sytuacjach nagłych, związanych z krwawieniem z przewodu pokarmowego, podstawą leczenia jest postępowanie endoskopowe, a węgiel aktywowany, przetoczenie osocza świeżo mrożonego lub koncentratu czynników zespołu protrombiny mogą być korzystne. Hemodializa nie

wpływa na efekt działania riwaroksabanu [26].

Dostępne dane sugerują niższe ryzyko powikłań krwotocznych apiksabanu w porównaniu z warfaryną i dabigatranem [27]. Wydalanie leku w mniejszym stopniu zależy od wydolności nerek. Mechanizm działania apiksabanu jest podobny do riwaroksabanu, co powoduje, że postępowanie okołozabiegowe i w razie wystąpienia powikłań krwotocznych jest podobne.

PODSUMOWANIE

Terapia przeciwplatekowa i przeciwkrzepliwa jest standardowym postępowaniem leczniczym w wielu chorobach. Poza jednoznacznymi korzyściami klinicznymi, niesie za sobą ryzyko powikłań pierwotnych i związanych z inwazyjnymi zabiegami medycznymi. Znajomość podstawowych parametrów farmakologicznych, mechanizmów działania omawianych leków, standardów postępowania okołozabiegowego oraz leczenia powikłań jest wiedzą niezbędną do podjęcia właściwych decyzji klinicznych, zapewniających maksimum bezpieczeństwa dla pacjenta. Ze względu na stale pojawiające się nowe leki oraz braki literaturowe wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności przed podjęciem decyzji, których konsekwencje mogą bezpośrednio wpływać na zdrowie i życie leczonych pacjentów.

Piśmiennictwo:

1. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2113–2124.
2. Kolh Ph., Windecker S., Alfonso F. i wsp. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541–2619.
3. Smith J., Willis A. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat. New Biol.* 1971; 231: 235–237.
4. Cox D., Maree A.O., Dooley M. i wsp. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153–2158.
5. Czyż M., Watała C. Aspiryna — cudowne panaceum? Molekularne mechanizmy działania kwasu acetylosalicylowego w organizmie. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005; 59: 105–115.
6. Pereillo J.M., Maftouh M., Andrieu A. i wsp. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30: 1288–1295.
7. Cattaneo M. ADP Receptor antagonists. *Platelets* (Second Edition). Michelson AD. Academic Press; 2007: 1127–1144.
8. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1980–1987.

9. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. i wsp. The Sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest* 2001; 119: 1S–7S.
10. Dobrowolski P., Kosiński P., Filipiak K.J. Leki przeciwkrzepliwowe w chorobach serca i naczyń — stan obecny i perspektywy. *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4 : 130–136.
11. Pattacini C., Manotti C., Pini M i wsp. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin vs acenocoumarol). *Thromb. Res.* 1994;71: 188–191.
12. Kulo A., Kusturica J., Kapić E i wsp. Better stability of acenocoumarol compared to warfarin treatment in one-year observational, clinical study in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Med. Glas (Zenica)*. 2011; 8: 9–14.
13. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. New anticoagulant and antiplatelet agents: a primer for the gastroenterologist. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12: 187–195.
14. Lanás Á., Carrera-Lasfuentes P., Arguedas Y i wsp. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13: 906–12.e2.
15. Radaelli F., Dentali F., Repici A. i wsp. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47: 621–627.
16. Boustière C., Veitch A., Vanbiervliet G. i wsp. Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy* 2011; 43: 445–461.
17. Veitch A.M., Vanbiervliet G., Gershlick A.H. i wsp. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 385–402.
18. Veitch A.M., Baglin T.P., Gershlick A.H. i wsp. British Society of Gastroenterology; British Committee for Standards in Haematology; British Cardiovascular Intervention Society. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57: 1322–1329.
19. Acosta R.D., Abraham N.S., Chandrasekhara V. i wsp. ASGE Standards of Practice Committee. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 83: 3–16.
20. Yao M.D., von Rosenvinge E.C., Groden C. i wsp. Multiple endoscopic biopsies in research subjects: safety results from a National Institutes of Health series. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69: 906–910.
21. Basson M.D., Panzini L., Palmer R.H. Effect of nabumetone and aspirin on colonic mucosal bleeding time. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 539–542.
22. Baczewska-Mazurkiewicz D., Celiński K., Dłużniewski M. i wsp. Badania endoskopowe u pacjentów poddanych leczeniu przeciwplytkowemu i przeciwzakrzepowemu — wytyczne dotyczące postępowania. Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii. *Przegl. Gastroenterol.* 2012; 7: 243–248.
23. Connolly S.J., Ezekowitz M.D. Yusuf S, i wsp. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
24. Southworth M.R., Reichman M.E., Unger E.F. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1272–1274.
25. Goy J., Crowther M. Approaches to diagnosing and managing anticoagulant-related bleeding. *Semin. Thromb. Hemost.* 2012; 38: 702–710.
26. Repici A., Hassan C., Vitetta E. i wsp. Safety of cold polypectomy for < 10 mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2012; 44: 27–31.
27. Baker, W.L., Phung, O.J. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2012; 5: 711–719.