

# Endoskopie u nemocných s antikoagulační a antiagregační terapií

Zdena Zádorová

II. interní klinika FNKV

V současné době široce používaná antikoagulační a antiagregační léčba k redukci rizika tromboembolických příhod v určitých kardiologických případech, u hlubokých žilních trombóz a u hyperkoagulačních stavů může nejen způsobit gastrointestinální krvácení, ale i zkomplikovat endoskopickou léčbu. Přerušení této terapie je tedy pro nemocné žádoucí, ale může být z hlediska základního onemocnění současně nebezpečné.

Mezi zásady bezpečné digestivní endoskopie patří identifikace skupin rizikových nemocných, zahrnující také nemocné s poruchami hemokoagulace. Na základě studií a závěrů expertů vznikají doporučené postupy, jak minimalizovat rizika invazivních a terapeutických endoskopických metod zejména u nemocných, kteří mají antikoagulační a antiagregační terapii. U vysoce rizikových nemocných je třeba konzultovat postup s kardiologem, hematologem a dalšími odborníky.

Je nezbytné případ od případu zvažovat endoskopický výkon a jeho rizika, nutnost hospitalizace, parenterální antikoagulační terapii a laboratorní vyšetření nutná k monitoraci a průkazu úpravy antikoagulační terapie. Nová data dovolují lépe posoudit tato rizika, nezbytnou dobu přerušení antikoagulační a antiagregační léčby před endoskopií, použití alternativních procedur (např. pro ERCP) k prevenci krvácení.

## RIZIKO TROMBOEMBOLICKÝCH PŘÍHOD

Pravděpodobnost tromboembolické komplikace závisí na předchozí antikoagulační terapii. Riziko závažné embolie (způsobující smrt, reziduální neurologické poškození nebo periferní ischemii vyžadující chirurgické řešení) při absenci antikoagulační terapie u nemocných s mechanickými náhradami chlopně dosahuje až 4 na 100 nemocných za rok. Antiagregační léčba toto riziko snižuje na 2,2/100 nemocných za rok a warfarinizace na 1/100 nemocných za rok. Trvalými následky či smrtí v důsledku tromboembolické komplikace nebo krvácení jsou nemocní ohroženi v 70–75 % u tepenné tromboembolie, ve 4–10 % u žilní tromboembolie a v 1–6 % u krvácení po výkonu. Je zřejmé, kterými klinickými situacemi jsou nemocní ohroženi nejvíce, proto je nutné zajistit účinnou antitrombotickou prevenci, ale i hemostázu pro daný výkon.

**Nutnost antikoagulační terapie** se liší podle míry rizika vzniku tromboembolických příhod (tab. 1), na které závisí

i příprava nemocných před výkonem. Skupiny s **nízkým rizikem** zahrnují hlubokou žilní trombózu, chronickou nebo paroxysmální fibrilaci síní bez onemocnění chlopní, bioprotézy chlopní a mechanickou náhradu aortální chlopně.

Absolutní riziko embolické příhody u nemocných v nízké rizikové skupině, u kterých je antikoagulace přerušena na 4–7 dní, je odhadováno na 1–2/1000 nemocných.

**Vysoce rizikové skupiny** představuje fibrilace síní s onemocněním srdečních chlopní včetně přítomnosti mechanické náhrady chlopně, mechanické náhrady mitrální chlopně a mechanické náhrady u nemocných, kteří mají v anamnéze tromboembolickou příhodu. U nemocných s přechodnou antikoagulační terapií (hluboká žilní trombóza) se všeobecně doporučuje odložení elektivních výkonů (pokud je to možné) po ukončení této léčby.

**Tab. 1. Riziko tromboembolické komplikace.**

Vysoké riziko	Nízké riziko
Fibrilace síní spojená s onemocněním srdeční chlopně	Paroxysmální nevalvulární fibrilace síní
Mechanická náhrada mitrální chlopně	Hluboká žilní trombóza
Mechanická náhrada chlopně s předchozí tromboembolickou příhodou	Bioprotéza chlopně
	Mechanická náhrada aortální chlopně

## ANTIAGREGAČNÍ TERAPIE

Aspirin a thienopyridiny (clopidogrel a prasugrel) jsou nejčastěji používané antitrombocytové preparáty, někdy jsou podávány společně. Aspirin inhibuje destičkovou cyklooxygenázu, způsobující supresi tromboxanu A<sub>2</sub> v trombocytech, čímž je ovlivněna jedna z hlavních cest aktivity destiček. Clopidogrel a prasugrel, užívané stále častěji u kardiologických nemocných, inhibují fosfolipázu C a blokují membránové receptory pro ADP s následnou inhibicí adheze a degranulace destiček. **Minimální doba pro přerušení terapie** k normalizaci destiček je **5 dní pro aspirin a clopidogrel a 7 dní pro prasugrel**. Účinnost aspirinu

a clopidogrelu výrazně kolísá mezi jednotlivci v závislosti na schopnosti aktivace destiček a genetických faktorech.

Vždy je rozhodující počet trombocytů (kompletní obnova trvá 9 dní). Např. při hodnotě 500 000 trombocytů stačí vysazení aspirinu na 2,5 dne, při hodnotě 120 000 trombocytů je třeba vysadit aspirin na alespoň 7 dní před výkonem. V mnohých případech nemohou být perorální antikoagulační nebo heparin použity jako substituce po vysazení antitrombocytové terapie. Např. heparin (nefrakcionovaný nebo nízkomolekulární) není doporučen jako prevence trombozy u koronárních stentů. **Pacient, který potřebuje kombinaci dvou antiagregačních léků pro vysoké riziko trombozy, by neměl nikdy vysazovat aspirin a nepodání thienopyridinů by mělo být nejprve konzultováno s kardiologi.** Nemocným, užívajícím samotný clopidogrel, může být jako substituce podáván aspirin během endoskopického výkonu, který je vysoce rizikový pro pravděpodobnost krvácení. S antiagregační terapií by mělo být pokračováno ne později než za 24–48 hodin po endoskopickém výkonu, ale může být i prodloužena případ od případu při nebezpečí těžkého krvácení.

## RIZIKA ENDOSKOPICKÝCH VÝKONŮ (TAB. 2)

Endoskopické výkony se liší v míře rizika způsobit významné nebo neovladatelné krvácení.

**A: Výkony s nízkým rizikem krvácení** zahrnují diagnostickou ezofagogastroduodenoskopii (EGD), sigmoideoskopii a koloskopii, diagnostickou endoskopickou retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP), zavedení stentů do GIT, kartáčkovou cytologii, zavedení biliárního stentu bez papilosfinkterotomie (EPT), endosonografii (EUS) a enteroskopii, argonovou plazmatickou koagulaci (APC). Pro tyto výkony **není třeba vysazovat antiagregační terapii.** Slizniční biopsie je spojena s velmi nízkým rizikem krvácení, které není zvýšeno u nemocných užívajících aspirin nebo clopidogrel, takže je není nutno vysazovat. Zatím není dost informací o riziku krvácení po endoskopické biopsii u nemocných užívajících prasugrel, předpokládá se podobné riziko jako u clopidogrelu. U nemocných s kombinovanou antitrombotickou terapií je vhodnější provádět EGD transorální cestou než transnasální pro zvýšené riziko epistaxe.

**B: Mezi výkony spojené se zvýšeným rizikem krvácení** patří: polypektomie při koloskopii (1–2,5 %), polypektomie při gastroskopii (4 %), endoskopická mukozní resekce (EMR až 22 %), endoskopická submukozní disekce (ESD), laserová ablace a koagulace (do 6 %), EPT (2,5–5 %), ampulektomie (8 %), sklerotizace a ligace varixů jícnu a žaludku (6 %). *V případě, že antiagogační terapie je dočasná a endoskopický terapeutický výkon je spojen s vysokým rizi-*

*kem, je doporučeno jej odložit po ukončení terapie.* U naléhavých případů, kde není možno přerušit antikoagulační léčbu, je vhodné použít endoskopickou techniku k maximálnímu snížení rizika krvácení například **endolooop, hemostatické klipy, zavedení pankreatobiliární drenáže bez papilosfinkterotomie, dilatace papily bez EPT aj.**

**Tab. 2. Rizika krvácení u endoskopických výkonů.**

Výkony s vysokým rizikem	Výkony s nízkým rizikem
Polypektomie > 1cm	Diagnostická EGD a biopsie
EMR, ESD, ampulektomie	Sigmoideoskopie, koloskopie s biopsií
EPT, EPT + velká dilatace	ERCP bez EPT
EUS s jehlovou aspirací	Biliární (pankreatický) stent, dilatace papily bez EPT
Laserová ablace a koagulace	EUS bez jehlové aspirace
Léčba varixů	Enteroskopie
PEG Stenty GIT, APC, dilatace	GIT (balóny, bougie)

**Krvácení po polypektomii** je častější při použití **čistého řezacího** proudu ve srovnání se smíšeným nebo koagulačním proudem. Rizikové faktory pro krvácení po PE zahrnují věk nad 65 let, antikoagulační terapii, kardiovaskulární onemocnění, polyp  $\geq 1$  cm. **Aspirin nezvyšuje riziko krvácení po PE bez ohledu na velikost polypu**, není jej nutno vysazovat. Relativně bezpečná se jeví i PE malého polypu ( $\leq 1$  cm) s následnou aplikací **endoklipu** (rutinně nebo v případech krvácení během výkonu) u nemocných užívajících clopidogrel, který není nutno vysazovat. Jinak je tomu v případě **konkomitantní léčby clopidogrel a aspirin/NSAID**, kde je nutno clopidogrel i prasugrel vysadit. V případě, že není možno pro riziko tromboembolické komplikace vysadit clopidogrel nebo prasugrel, je nutno riziko krvácení po PE snížit aplikací **endolooopu** u velkého stopkatého polypu nebo submukozní injekcí zředěného **adrenalinu** u přisedlého polypu. U velkého polypu v těchto případech by měl být zvážen odklad PE.

**Endoskopická submukozní disekce (ESD)** polypů má dvojnásobné riziko krvácení **ve srovnání s endoskopickou mukozní resekci (EMR)**. Obě techniky by měly být použity po vysazení všech antiagregačních léků včetně aspirinu u pacientů, kteří nemají vysoké riziko tromboembolické příhody. **Ampulární resekce** má podobná rizika krvácení (5.6 %) jako EMR a doporučuje se stejný postup. Aspirin by měl být vysazen 3 dny před výkonem a znovu nasazen po výkonu.

**Endoskopická papilosfinkterotomie (EPT)** není provázána větším rizikem krvácení při užívání aspirinu, proto jej není nutno vysazovat na rozdíl od clopidogrelu a prasugrelu, kde chybí dostatečné údaje o riziku při jejich podávání. Při EPT je bezpečnější používat *koagulační než čistý řezací proud*. Pro nemocné užívající aspirin je pro extrakci objemných konkrementů vhodné použít po EPT mechanickou *lithotripsi* anebo balonkovou *dilataci*. Alternativou EPT k snížení rizika krvácení je balonková dilatace s použitím balonku do 10mm a u obturujícího biliárního konkrémentu *zavedení stentu bez EPT*. Nevýhodou této metody je vysoké riziko postERCP pankreatitidy a rozvoj cholangitidy při dlouho zavedeném stentu. U mladých nemocných po dilataci papily je doporučeno zavést pankreatický stent jako prevenci pankreatitidy.

**Endoskopická ultrasonografie s jehlovou aspirací (EUS-FNA)** není zatížena podle literárních údajů větším rizikem krvácení u osob užívajících aspirin. Pouze je nutno jej vysadit u EUS-kartáčové biopsie pankreatických cyst u nemocných s nízkým rizikem tromboembolické příhody. Thienopyridiny je doporučeno před výkonem vysadit, není dostatek informací o jejich riziku.

**Endoskopická dilatace stenoz GIT a zavedení stentu** nevyžaduje vysazení aspirinu kromě dilatace achalazie velkým balonem. Podávat clopidogrel a prasugrel není podle ESGE doporučeno (málo dat). Podle amerických guidelines není považována inserce stentu do GIT za metodu se zvýšeným rizikem a není třeba vysazovat žádná antiagregancia.

**Perkutánní endoskopická gastrostomie (PEG)** není podle recentních studií zvýšeně riziková pro pacienty užívající aspirin, pro ostatní antiagregancia chybí dost studií.

**U enteroskopie** (jedno nebo dvoubalonková nebo spirální) není třeba vysazovat aspirin, thienopyridiny nejsou doporučeny.

**Endoskopická ligace a sklerotizace varixů** je zatížena stejným rizikem krvácení u pacientů užívajících aspirin i bez aspirinu. Riziko krvácení u ligace se pohybuje kolem 2,4–5,7 %, u sklerotizace 4–25 %. Thienopyridiny nejsou doporučeny.

**Hemostatická terapie s použitím argonové plazmatické koagulace (APC)** není zvýšeně riziková u nemocných užívajících aspirin nebo thienopyridiny. Pro nedostatek studií se nedoporučuje při APC kombinace aspirinu a thienopyridinů.

### RIZIKA KRVÁCENÍ U ANTIKOAGULAČNÍ TERAPIE (TAB.3)

Se zvýšeným rizikem gastrointestinálního krvácení např. během terapie warfarinem je třeba počítat u nemocných s anamnestickým údajem o předchozím krvácení do GIT (30 % proti 5 %, kteří neudávají krvácení v anamnéze), ale

ne u výskytu peptického vředu samotného. Riziko gastrointestinálního krvácení je rovněž zvýšeno, když se INR pohybuje nad normální hodnotou a při současném podávání aspirinu. Gastrointestinální krvácení většinou vzniká z endoskopicky identifikovatelného krvácejícího místa nejběžněji duodenálního nebo žaludečního vředu.

#### Postup u těchto nemocných

- Nízko rizikové výkony:** Antikoagulační léčbu není nutné upravovat. Elektivním výkonům je třeba se vyhnout, jestliže je hodnota INR zvýšena nad 1,5.
- Vysoce rizikové výkony u nemocných s nízkým rizikem tromboembolie:** Terapie warfarinem by měla být přerušena na 3–5 dní před plánovaným výkonem za účelem dosažení INR blízko normálním hodnotám. Po výkonu můžeme pokračovat v terapii warfarinem.
- Vysoce rizikové výkony u nemocných s vysokým rizikem tromboembolie:** Terapie warfarinem by měla být přerušena na 3–5 dnů před výkonem k normalizaci hodnot INR. Je třeba individuálně posoudit vhodnost podání intravenózního nefrakcionovaného heparinu. Případně podávání heparinu by mělo být přerušeno 4–6 hodin před plánovaným výkonem, heparin může být znovu podán 2–6 hodin po jeho ukončení a následně je možné se k warfarinu vrátit večer po výkonu. Heparin a warfarin by se měly překrývat na dobu 4–5 dní, nebo do doby, kdy INR dosáhne plánovaných terapeutických hodnot (během 2–3 dnů). Vzhledem k riziku významného krvácení do 3 dnů po EPT (10–15 %) v případě obnovení antikoagulační léčby by měl být tento postup individuálně zvažován a doporučen jen u situací, kde riziko tromboembolické příhody signifikantně přesahuje riziko krvácení.

#### JAK PŘERUŠIT ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBU

Při rozhodnutí zrušit antikoagulaci a riskovat tak tromboembolické následky je třeba zvažovat:

- je-li nutné pokračovat v antikoagulační léčbě,
- je-li nutné antikoagulační terapii přerušit nebo změnit,
- je-li výkon naléhavý, nebo je možné jej odložit.

Všeobecně je doporučeno provádět terapeutické endoskopické výkony u nemocných s hodnotami INR do 1,3–1,5. K rychlé korekci INR by měla být použita mražená plazma nebo plazmatické deriváty. Na rozdíl od mražené plazmy podání vitamínu K oddálí začátek endoskopického zákroku, protože nástup jeho účinku (tj. obnovení koagulační aktivity) trvá v průměru 4–6 hodin, přičemž následná blokáda antikoagulačního účinku přetrvává delší dobu, a tím prodlužuje čas potřebný k obnovení terapeutické antikoagulace. Po provedené endoskopické

**Tab. 3. Rizika krvácení u antikoagulační terapie.**

Riziko výkonu	Riziko tromboembolie	
	vysoké	nízké
<b>vysoké</b>	Přerušení warfarinu 3–5 dní před výkonem Profylaxe heparinem nebo LMWH	Přerušení warfarinu 3–5 dní před výkonem Obnovit warfarin po výkonu
<b>nízké</b>	Žádné změny v antikoagulaci. Elektivní výkony by měly být odloženy, když je hodnota INR zvýšena nad terapeutickou hladinu.	

**Užívání aspirinu a dalších NSAID**

Při absenci krvácivé poruchy v anamnéze mohou být diagnostické a terapeutické endoskopické výkony provedeny u nemocných dostávajících aspirin ve standardních dávkách. Thienopyridiny je nutno u většiny výkonů vysadit.

léčbě je možno opět zavést terapii warfarinem. Jestliže je nutné rychlé zavedení antikoagulace, měl by být podán heparin.

### ROLE NÍZKOMOLEKULÁRNÍHO HEPARINU (LMWH) V ENDOSKOPII

Nízkomolekulární hepariny inaktivují zejména faktor Xa a jen méně trombin (f.II). Ve srovnání s přirozeným (nefragmentovaným) heparinem tak prakticky neovlivňují celkovou koagulaci. Společnou vlastností je výrazně prodloužený antikoagulační účinek bez současného zvýšení rizika krvácení. Za normálních okolností neprodlužují testy hemostázy (aPTT, trombinový čas). Výhodou je možnost levnější ambulantní léčby bez nutnosti provádění příslušných laboratorních kontrol. Relevantní údaje o použití nízko LMWH v souvislosti s endoskopickou terapií dosud chybí. LMWH může nahradit nefrakcionovaný heparin při přerušení warfarinizace. V případě potřeby může být antikoagulační terapie nefrakcionovaným heparinem znovu nasazena za 2–6 hodin po terapeutickém výkonu.

### AKUTNÍ KRVÁCENÍ A LMWH

Při akutním krvácení do GIT u nemocného na terapii LMWH je třeba zvážit přerušení léčby a rizika vzniku nežádoucích ischemické příhody nebo tromboembolické komplikace s rizikem kontinuálního krvácení při pokračující antikoagulační léčbě. Protože poločas LMWH je krátký, antikoagulační účinek za 8 hodin po poslední dávce mizí. Jestliže je nutný rychlý zásah, je možno eliminovat účinek LMWH intravenózním podáním protamin sulfátu (s nebezpečím hypotenze a anafylaktické reakce).

### ELEKTIVNÍ ENDOSKOPICKÉ VÝKONY A LMWH

Podle rizika endoskopických výkonů je třeba individuálně zvážit přerušení terapie LMWH vzhledem k riziku krvácení po výkonu a zhodnotit pravděpodobnost nežádoucích účinků vysazení antikoagulace. Před výkony s malým rizikem není úprava antikoagulace nutná. U výkonů s vysokým rizikem se doporučuje přerušit podávání LMWH nejméně

8 hodin před plánovanou terapeutickou endoskopií a individuálně pak rozhodnout o znovunasazení antikoagulační terapie.

### ELEKTIVNÍ ENDOSKOPICKÉ VÝKONY U NEMOCNÝCH LÉČENÝCH WARFARINEM S POTŘEBOU PŘEKRÝVAJÍCÍ LÉČBY

LMWH může nahradit dřívější standardní „heparinové okno“ u vysoce rizikových nemocných, což léčbu zjednodušuje (není třeba laboratorní monitorování a hospitalizace) a snižuje tím náklady. U výkonů s nízkým rizikem se antikoagulační léčba neupravuje. U vysoce rizikových výkonů se s přerušením warfarinu 3–5 dní před výkonem (k dosažení normalizace INR) doporučuje zahájit profylaktické podávání LMWH 2 dny před výkonem a tuto léčbu přerušit nejméně 8 hodin před terapeutickou endoskopií. O návratu k antikoagulační terapii se rozhoduje individuálně.

### ZÁVĚR

Na základě prospektivních kontrolovaných studií, pozorování a názorů expertů lze shrnout určitá doporučení. Antikoagulační léčbu lze přerušit v závislosti na nebezpečí krvácení, rizikovitosti endoskopického výkonu a při zvážení rizika tromboembolické příhody.

Warfarin i heparin mohou způsobit krvácení do GIT a zvyšují riziko terapeutických endoskopických výkonů. LMWH a neaspirinové antiagregační léky jsou spojeny se zvýšeným rizikem krvácení (kromě dipyridamolu). Měly by být přerušeny u akutního krvácení GIT. U nízkorizikových výkonů může terapie těmito preparáty pokračovat. U vysoce rizikových výkonů by měl být LMWH vysazen nejméně 8 hodin před výkonem.

U nemocných bez anamnézy krvácení do GIT je možno provést určité endoskopické výkony při podávání aspirinu a dalších NSAID ve standardních dávkách.

Clopidogrel a prasugrel by měly být vysazeny u většiny terapeutických endoskopických výkonů. Pacient, který potřebuje kombinaci dvou antiagregačních léků pro vysoké riziko trombozy, by neměl nikdy vysazovat aspirin.

LMWH je možno použít jako přemostující terapii před endoskopií u nemocných, u kterých nemůže být warfarin vysazen.

V případě jakýchkoliv pochybností je nutná konzultace s hematologem, kardiologem případně s anesteziologem.

### Literatura

1. American Society for Gastrointestinal endoscopy. ASGE Standards of Practice Committee. (<http://www.asge.org/>).
2. Ansell J, Hirsch J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(Suppl 3): 204S–233S.
3. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnosis and response to Endoscopic treatment. Gut 1994; 35: 464–466.
4. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. Gastrointest Endosc 1991; 37: 383–393.
5. Guidelines of the French Society for Digestive Endoscopy (SFED). Management of Patients on Anticoagulants or Antiplatelet Agents before Digestive Endoscopy. Endoscopy 2006; 38: 632–638.
6. Malik P, Yamashita B, Larson L, et al. Comparison of various periprocedure anticoagulation approaches for elective colonoscopy: a cost modeling study. Gastrointest Endosc 1999; 49: AB197.
7. Penka M, Gumulec J, Bulíková A, et al. Monitorování perorální antikoagulační léčby v ambulantní praxi. Kardiol Rev 2007; 9(3): 159–164.
8. Remedia Compendium, třetí vydání, Panax, 1999 <http://www.panax.cz/>.
9. Shiftman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. Gastrointest Endosc 1994; 40: 458–462.
10. Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2011; 43: 445–458

### Adresa pro korespondenci

doc. MUDr. Zdena Zádorová, Ph.D.

II. interní klinika FNKV Šrobárova 50,

100 00 Praha 10

E-mail: [zadorova@post.cz](mailto:zadorova@post.cz)