

Az antikoaguláns és thrombocytaaggregáció-gátló kezelés és az emésztőrendszeri endoszkópia

SZÉKELY HAJNAL DR.¹ ■ TULASSAY ZSOLT DR.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Az utóbbi évtizedben az antikoaguláns és thrombocytaaggregáció-gátló készítmények alkalmazása a különböző szív- és érrendszeri, illetve vérképző szervi betegségekben széles körűvé vált. Ezek a készítmények a thromboemboliás események kockázatának csökkentését szolgálják, ugyanakkor növelik az emésztőrendszeri vérzés lehetőségét. Az endoszkópos beavatkozások során az antikoagulálás felfüggesztése, ezáltal a thromboemboliás szövődmények kialakulásának kockázata minden esetben gondosan mérlegelendő a kezelés folytatásával járó fokozott vérzés kockázatával. Ideiglenes antikoagulálásra szoruló betegeknél (például a mélyvénás thrombosis eseteiben) az elektív endoszkópos beavatkozások későbbi időpontra halasztandók. Kis vérzési kockázatú endoszkópos vizsgálatok előtt (például diagnosztikus vizsgálatok biopsziával) nem szükséges az antikoaguláns kezelés módosítása vagy felfüggesztése. Fokozott vérzési kockázattal járó beavatkozások eseteiben (mint például a polypectomia és a sphincterotomia) egyéni megítélés szükséges; az orális antikoaguláns kezelés felfüggesztése javasolt áthidaló heparinnal vagy a nélkül (a thromboemboliás kockázat függvényében). A thrombocytaaggregáció-gátló készítmények (aszpirin, clopidogrel, ticlopidin) szintén fokozhatják az emésztőrendszeri endoszkópos beavatkozásokkal járó vérzés kockázatát. Felső pánendoszkópia előtt nem szükséges a kezelés felfüggesztése. Egyéb vizsgálatok előtt 4–7 nappal (a szív- és érrendszeri kockázat függvényében) megszakítható a kezelés. Ha az aszpirint elsődleges megelőzésre alkalmaztuk, polypectomia után 14 nappal, sphincterotomiát követően 10 nappal állítható vissza. A másodlagos megelőzés eseteiben a beavatkozást követően egy héttel folytatandó az aszpirin adagolása.

Kulcsszavak: antikoagulálás, thrombocytaaggregáció-gátló kezelés, endoszkópos beavatkozások, emésztőrendszeri vérzés, thromboemboliás szövődmények

Anticoagulation and antiplatelet therapy, and gastrointestinal endoscopy

Over the past decade, the application of anticoagulant and antiplatelet agents for various cardiovascular and hematologic conditions has become more widespread. These medications can decrease the risk of thromboembolic events, meanwhile may potentiate gastrointestinal bleeding. The decision to reverse anticoagulation, thereby risking thromboembolic complications, must be carefully weighted against the increased risk of bleeding when maintaining anticoagulation. Elective procedures should be delayed in patients on temporary anticoagulation therapy (e.g. those with deep vein thrombosis). For procedures considered to have a low risk of bleeding (e.g. diagnostic endoscopy and biopsy) there is no need to discontinue or adjust anticoagulation. For procedures with a higher risk of bleeding (e.g. polypectomy and biliary sphincterotomy), an individual approach is required. This approach might include stopping oral anticoagulant therapy with or without the administration of unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin for the preprocedure and postprocedure periods, during which the patient's international normalized ratio is in the subtherapeutic range. Antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel, ticlopidine) may also increase the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. There is no indication to stop the therapy before esophagogastroduodenoscopy. Discontinuation of aspirin 4–7 days (according to the cardiovascular risk) before other endoscopic procedures is recommended. When aspirin is indicated for primary prevention, it can be resumed 14 days and 10 days after polypectomy and sphincterotomy, respectively. In cases of secondary prevention, it should be resumed after 1 week.

Keywords: anticoagulation, antiplatelet therapy, endoscopic procedures, gastrointestinal haemorrhage, thromboembolic complications

(Beérkezett: 2008. december 18.; elfogadva: 2009. január 27.)

Rövidítések

ADP = adenozin-difoszfát; APTI = aktivált parciális tromboplasztinidő; cAMP = ciklikus adenozin-monofoszfát; COX = ciklooxygenáz; EMR = endoszkópos mucosareszekció; ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia; ESD = endoszkópos submucosadisszekció; EST = endoszkópos sphincterotomia; EUS = endoszkópos ultrasonográfia; GP IIb/IIIa = glikoprotein IIb/IIIa; INR = nemzetközi normalizált ráta; LMWH = kis molekulatömegű heparin; NSAID = nemszteroid gyulladásgátló; TAGG = trombocitaaggregáció-gátló; TIA = tranzienis ischaemiás attack; UFH = frakcionálatlan heparin; VTE = vénás thromboembolia

Az emésztőrendszeri endoszkópos vizsgálatok és beavatkozások – diagnosztikus értéküket, terápiás lehetőségeiket és minimális invazivitásukat tekintve – a mindennapos gyakorlat eszközei [1, 2]. Ha antikoaguláns vagy trombocitaaggregáció-gátló (TAGG-) kezelést folytató betegnél endoszkópos beavatkozást tervezünk, néhány szempont figyelembevétele elengedhetetlen. Ilyen a beavatkozás vérzési kockázata, az antikoaguláns vagy TAGG-kezeléssel összefüggő lehetségesen fokozott vérzési kockázat, a kezelés felfüggesztésével járó thromboemboliás események kockázata, a thromboemboliás eseményeknek a vérzéses szövődményekkel összehasonlított relatív morbiditása és mortalitása, valamint az antikoaguláns vagy TAGG-kezelés felfüggesztésének és visszaállításának időzítése, illetve a kezelés monitorozása [3].

Antikoagulánsok

A leggyakrabban alkalmazott orális antikoaguláns a *warfarin*. Ez a kumarinszármazék a K-vitamin epoxid reductáz gátlása révén a K-vitamin redukált formájának intrahepaticus csökkenéséhez vezet; emellett gátolja a K-vitamin részvételét a II., VII., IX. és X. alvadási faktor szintézisében. A warfarin a mélyvénás thrombosis és a tüdőembolia megelőzésének és kezelésének, a pitvarfibrillációval vagy a szívműbillentyűkkel összefüggő vénás thromboembolia megelőzésének és kezelésének hatékony eszköze. A kezelés leggyakoribb szövődménye a vérzés; a kisebb vérzések gyakorisága évi 6%, súlyosabb vérzés évente a betegek 1%-ában, idősebb betegeknél évi 1,5%-ban jelentkezhet. A vérzés kockázata INR-függő, és nem a warfarindózis függvénye [3, 4, 5].

A *heparinok* a leginkább használt parenteralis antitrombotikumok, amelyek frakcionálatlan (UFH) és alacsony (LMWH) molekulatömegű formákban állnak rendelkezésre. Ezek a természetesen előforduló glükózaminoglikánok antikoaguláns hatásukat az antitrombin aktiválásán és a Xa faktor gátlásán keresztül fejtik ki. Az *UFH* – a rövid hatástartam előnye miatt – elsősorban akkor javasolható, ha az antikoagulálás intenzitását rövid időn belül változtatni kell (például sebészeti beavatkozások előtt). Folyamatos intravénás infúzió vagy szubkután injekció formájában adagolható. A kezelést az aktivált parciális tromboplasztinidő (APTI) meghatá-

rozása alapján vezethetjük úgy, hogy az APTI-érték átlagosan kétszeresét (1,5-2,5-szeresét) érjük el [5]. A heparinkezelés legfőbb szövődménye a vérzés (átlagosan kevesebb mint 3%). A háromszorost meghaladó APTI-érték, károsodott máj-, illetve veseműködés, malignus betegségek, valamint a 60 évnél idősebb életkor fokozottabb vérzési kockázatot jelent. Az *LMWH*-készítmények nem frakcionált heparinfragmentumok. Kémiai depolimerizációs folyamat során jönnek létre, amelyek átlagosan 5000 Dalton molekulatömegű láncok kialakulását eredményezik. Az *LMWH* az antitrombin-III plazmaproteinhez kötődve gátolja a Xa faktort. Azonnali és tartós antitrombotikus hatású. Az *LMWH* kiszámíthatóbb antikoaguláns választ eredményez, jobb a biohasznosulása, hosszabb a felezési ideje, mint az *UFH*-nak, és dózistól független a kiválasztása. Előnye, hogy szubkután injekció formájában adagolható (standard dózisokban vagy a testsúly arányában), és nem igényel laboratóriumi követést vagy a dózis módosítását [6, 7]. Az *LMWH*-adagolás elsődleges javallatai a thromboemboliás betegségek (mélyvénás thrombosis, tüdőembolia) kezelése, a thromboemboliás szövődmények megelőzése és kezelése. Az instabil angina pectoris, a nem ST-elevációs myocardialis infarctus ellátásában szerepelnek, valamint részét képezik a súlyos pangásos szívelégtelenség kezelésének is. Az *UFH*-val összehasonlítva az *LMWH* kedvezőbb előny: kockázatprofilú. Kevesebb vérzést okoz (a lényeges vérzési kockázat összességében 0–5% közötti), tekintve, hogy kevésbé aktívan kötődik a trombocytákhoz, nem növeli a kísér-permeabilitást és kevésbé vesz részt a trombocyták és az érfal közötti kölcsönhatásban [5, 6, 7].

Thrombocitaaggregáció-gátlók (TAGG)

A trombocyták számos intracelluláris jelátvivő rendszer segítségével, membránreceptorok részvételével és bonyolult hálózat révén aktiválódnak. A különböző mechanizmusok végül a fibrinogén receptor aktiválásához vezetnek úgy, hogy a fibrinogén-fibrin kötés szerkezeti változását eredményezik. Az érsérülés helyén az adhézió és aggregáció mellett a trombocyták fő szerepe a koagulációban az, hogy a trombinszintézishez és a vérrögképződéshez szükséges makromolekuláris koagulációs faktor komplexusok részére anionos foszfolipid felszín bocsátanak rendelkezésre [5]. A TAGG-készítmények [aszpirin és nem aszpirin NSAID-ok, tienopiridinek, dipiridamol, glikoprotein- (GP-) IIb/IIIa-receptor-gátlók] koszorúér-betegségben, stroke, perifériás érbetegség kezelésében javallottak.

Az *aszpirin* acetilálás révén irreverzibilisen inaktíválja a ciklooxygenáz (COX) enzimet, amely a trombocyták tromboxánszintézisében játszik szerepet. A trombocyták nem tudnak új enzimet szintetizálni, és hátralevő élettartamuk során inaktívak maradnak [5, 8]. Az aszpirin 25%-kal csökkenti az akut myocardialis infarctus mortalitását, ha az eseményt követő 24 órán belül ada-

golják. Nem stabil coronariaszindrómás betegek esetében csökkenti a fatális és nem fatális infarktus kockázatát. Nagyobb dózisban csökkenti a mortalitást és az ismétlődő stroke-ot akut cerebrovascularis ischaemia eseteiben. Hosszú távú szekunder prevencióként alkalmazva közel egyharmaddal csökkenti a vascularis események előfordulását és közel egyhaddal a vascularis halálozást [5]. Hosszan tartó adása megnöveli az emésztőrendszeri vérvesztés gyakoriságát. (Az összes vérzés előfordulása 9%, súlyos vérzés 1,6%-ban, emésztőrendszeri vérzés 2,7%-ban, ennek súlyos formája 0,7%-ban jelentkezhet.) Ez elsősorban a gyomor-duodenum prosztaglandintermelésének gátlásával függ össze [8].

A *clopidogrel* az adenosin-difoszfát (ADP) indukálta thrombocytaaggregáció szelektív gátlása révén hat. Olyan tienopiridinszármazék, amelynek metabolitjai a thrombocytamembránon meggátolják az ADP-nek az ADP-receptorral való kölcsönhatását és a következményes ADP-mediált glikoprotein (GP) IIb/IIIa receptor aktiválását. A májban aktiválódik a citokróm P450 rendszer révén. Lényeges thrombocytaaggregáció-gátlás 3-5 nap elteltével várható (a hatás irreverzibilis) [5, 8]. Akut coronariaszindróma, myocardialis infarctus, stroke, perifériás artériás érbetegség atherothromboticus eseményeinek megelőzésére javasolt, valamint azon betegeknél, akiknél percutan coronariaintervencióra (PCI), koszorúérstent-behelyezésre kerül sor. Specifikus és kritikus szerepe van a koszorúérstentek elzáródásának megelőzésében is. Hatékonyabb, mint az önmagában adott aspirin, ezzel együtt adagolva pedig szinergista hatás érhető el. Vérzéssel 9,3%-ban, súlyos vérzés jelentkezésével a betegek 1,4%-ában kell számolnunk. 2%-nak tartják az össz-, 0,5%-nak a súlyos emésztőrendszeri vérzések gyakoriságát [5, 7, 8]. Clopidogrel + aspirin kezelés során a betegek 5,5%-ában jelentkezhet vérzés, az emésztőrendszer érintettsége 1,3% [8]. A ticlopidin súlyosabb mellékhatásai miatt a clopidogrel használata előnyösebb.

A *dipiridamol* foszfodiészterázgátló szer, gyenge thrombocytaaggregáció-gátló hatással. Az adenosin-felvételt gátolva a lokális adenosinkoncentráció növekedése serkenti az adenil-cikláz enzim működését. Az intracelluláris ciklikus adenosin-monofoszfát- (cAMP-) szint növekedése gátolja a thrombocyták különböző, aggregációt okozó hatásokra adott választ. Dipiridamol + aspirin kombináció is rendelkezésre áll, amely az

ischaemiás stroke és a tranziens ischaemiás attack (TIA) szekunder prevenciójában javasolható [7].

A thrombocytaaggregáció végső közös útja a GP IIb/IIIa receptor, amely megkötve a fibrinogént és egyéb adhéziós proteint, a szomszédos thrombocytákat köti össze. A molekulatömeg alapján két csoportjuk különíthető el. Az *abciximab* monoklonális antitest, míg a többi készítmény a receptor kisebb molekulatömegű kompetitív antagonistája: a peptidreceptor-antagonista *eptifibatid* és a nem peptidreceptor-antagonista *tirofiban*. A GP-IIb/IIIa-receptor-antagonisták bőlust követően folyamatos intravénás infúzió formájában adagolva reverzibilisen gátolják a thrombocytaaggregációt. Az eptifibatid és a tirofiban hatásideje körülbelül 4 óra, míg az abciximab 24 óráig hathat [3]. A legújabb ajánlások szerint azon instabil anginás vagy nem ST-elevációs myocardialis infarctusos betegeknek adandók, akiknél PCI-t terveznek. Lényeges klinikai előnyük a végpontok tekintetében (myocardialis infarctus, revascularizációt igénylő érelváltozás, halál) megmutatkozott a hagyományos heparin- vagy aspirinkezeléssel összehasonlítva. Mellékhatásuk az enyhe (13,1%), ritkábban súlyos (10,1%) vérzés. Az emésztőrendszeri vérzés gyakorisága 1,3–1,9% [7].

Endoszkópia antikoaguláns vagy thrombocytaaggregáció-gátló kezelés esetén

Antikoaguláns vagy TAGG-kezelés mellett bizonyos endoszkópos beavatkozások fokozott vérzési kockázattal járnak. Ha azonban a vizsgálat miatt az antikoaguláns és a thrombocytaaggregáció-gátlót elhagyjuk, a thromboemboliás szövődmények kockázata növekszik. Az antikoaguláns és TAGG-kezelés mellett végzett endoszkópos beavatkozásokat a vérzést tekintve kicsi és fokozott kockázatú csoportokba sorolták (1. táblázat), míg a terápia felfüggesztésével járó thromboemboliás szövődmények jelentkezésének kockázatát hasonlóképpen osztályozták (2. táblázat). Fokozott vérzési kockázatú beavatkozásoknak számítanak azok, amelyek vérzési kockázata 1%-nál nagyobb, vagy amelyek potenciális vérzése endoszkóposan nem látható el könnyen [3, 5].

Az endoszkópos beavatkozások során kisebb vérzések jelentkezése nem szokatlan, a klinikailag jelentős vérzések ritkábbak; ilyenek számítanak a hemodinamikai károsodás tüneteit (hypotonia, tachycardia, orthostasis,

1. táblázat | Az endoszkópos beavatkozások osztályozása a vérzés kockázata alapján

Kis vérzési kockázatú beavatkozások	Fokozott vérzési kockázatú beavatkozások
Diagnosztikus vizsgálatok +/- biopszia	Polypectomia
Enteroszkópia	ERCP és EST
ERCP EST nélkül	Endoszkópos mucosareszekció, endoszkópos submucosadisszekció,
Epeúti/hasnyálmirigy vezeték stentelése EST nélkül	termális ablatio és koaguláció
Diagnosztikus endoszkópos ultrahang (EUS)	Nyelőcsőszűkület endoszkópos tágítása
	Varixok endoszkópos ellátása (szkleroterápia, ligatio)
	Percutan gastrotomia
	EUS-vezérelt finomtű-biopszia

2. táblázat | Különböző kórállapotok thromboembolia-kockázata

Kis kockázatú állapotok	Fokozott kockázatú állapotok
Aortapozíciójú fémbillentyű	Mitralis pozíciójú fémbillentyű
Műbillentyű	Műbillentyű és pitvarfibrilláció
Pitvarfibrilláció billentyűbetegség nélkül	Pitvarfibrilláció és társuló billentyűbetegség (mitralis stenosis)
3–6 hónappal a mélyvénás thrombosis vagy artériás embolia után	Kevesebb mint 3 hónappal mélyvénás thrombosis vagy artériás embolia első epizódja után
	Thrombophilia-szindrómák
	Fémbillentyű és korábbi thromboemboliás esemény
	Pitvarfibrilláció és korábbi cardioemboliás esemény
	Pitvarfibrilláció és társuló stroke-kockázati tényezők
	Rekurrens vénás vagy artériás thromboembolia
	Hiperkoagulabilis állapotok thromboemboliás eseménnyel

syncope), illetve a 4%-ot meghaladó hematokritesést okozó, vörösvértest-átömlesztést vagy nem tervezett kórházi felvételt igénylő emésztőrendszeri vérzések. A vérzés azonnali (az endoszkópia során jelentkezik) vagy késői (a beavatkozást követő 2 héten belül alakul ki) lehet.

A *diagnosztikus vizsgálatok (gasztroszkópia, flexibilis szigmoidoszkópia, kolonoszkópia)* és a *biopsziás mintavételek* 50 000 feletti thrombocytaszám esetén minimális vérzési kockázattal járnak (0,01–0,03%). A szövettani mintavétel 20 000-nél kisebb thrombocytaszám alatt óvatossággal végzendő [9]. Irodalmi adatok az *enteroszkópia* során a lényeges vérzés előfordulását 0,2%-nak tartják [10]. *EST nélküli ERCP*, valamint *EST nélküli epeúti/hasnyálmirigy vezeték stentelésének* vérzési kockázata kicsi (0,5–0,9%) [11]. A *diagnosztikus endoszkópos ultrahang* során vérzéssel átlagosan 0,7%-ban számolhatunk [12].

Bár a warfarin fokozza a vérzés kockázatát, a diagnosztikus vizsgálatok elvégezhetőek antikoagulálás mellett is (bár ez behatárolhatja a mintavétel lehetőségeit) [5, 13, 14]. Hasonló megállapítások érvényesek LMWH-kezelés esetében is [7]. Ha előzetesen vérzési rendellenesség nem állt fenn, ezek a vizsgálatok biztonsággal elvégezhetőek a standard dózisu aspirin- vagy NSAID-kezelés mellett is. Az endoszkópos biopszia biztonságos clopidogrelkezelés esetében is. A dipiridamol nem jár fokozott emésztőrendszeri vérzési kockázattal, még aspirinnel való együttes adagoláskor sem [8]. A GP-IIb/IIIa-gátlók növelik a vérzés kockázatát. A thrombocytellenes hatás visszafordítására thrombocytakészítmény transzfúziója vagy desmopresszin adagolása jön szóba. Az adagolás felfüggesztésével járó fokozott szív-ér rendszeri kockázatot az emésztőrendszeri vérzés súlyosságával minden esetben össze kell vetni [7].

A *terápiás endoszkópos beavatkozások* közül a *gyomorpolypusok eltávolítása* 0,8–7,2%-ban jár vérzéses szövődémmel [3]. A *kolonoszkópiás polypectomia* vérzési szövődménye átlagosan 0,4–3,4% (kisebb vérzés akár 6–7%-ban, nagyobb 0,07–1,7%-ban jelentkezhet) [3, 5]. Postpolypectomiás vérzés esetében az előrehaladott életkor, a polypus jellegzetességei (>2 cm méret, a morfológia, az elváltozás helyzete) és a polypectomia techni-

kája lényeges (2 cm-nél nagyobb, a proximális vastagbélben elhelyezkedő polypusok esetében vérzés 10%-ban is jelentkezhet) [15, 16]. Az antikoaguláns kezeléssel járó vérzési kockázat ismeretében (OR: 13,37) ésszerű, hogy a terápiás polypectomia biztonságos elvégzéséhez az INR felső határértéke 1,5 legyen, ezért rendszerint az antikoaguláns terápia átmeneti felfüggesztése szükséges [14, 15]. Kis laesiók (<1 cm polypus) antikoaguláns kezelés melletti eltávolítása biztonságosan elvégezhető, és endoklipekkal uralható az esetleg jelentkező vérzés. (Az 1 cm-es határérték azon megfigyelésen és tapasztaláson alapul, amely szerint lényeges azonnali vérzés ritkán jelentkezik ezen méretek esetében [13].) Az antikoaguláns korai visszaállítása is lényeges kockázati tényezője a késői postpolypectomiás vérzésnek [16]. Aszpirin/NSAID kezelés során 6,3%-ban jelentkezhet enyhe vérzés kolonoszkópos polypectomia során. A tienopiridinek is növelik a terápiás beavatkozások vérzési kockázatát, ezért ezen szerek felfüggesztése javasolható a fokozott vérzési kockázatú endoszkópos beavatkozásokat megelőzően [15, 17]. Az *EST* vérzési kockázata 1,13–5,3%; benignus etiológia eseteiben ez az arány átlagosan 1,5%, malignus alapbetegségekben 4,2% [5]. Ismételt *EST* esetében ez az érték átlagosan 2,8%. *EST*-vel járó terápiás *ERCP* eseteiben az orális antikoaguláns felfüggesztése javasolható [14, 18]. A postsphincterotomiás vérzés elsősorban cholangitissel, valamint a beavatkozás után 3 napon belül visszaállított antikoaguláns terápiával függ össze. Az aspirin/NSAID-e tekintetben nem bizonyult kockázati tényezőnek [8]. Az *endoszkópos mucosareszekció (EMR)* és az *endoszkópos submucosadisszekció (ESD)* leglényegesebb szövődményei közül a vérzés jelentkezésével 1–24%, illetve 7–38%-ban számolhatunk. A jelentős vérzés kockázata lényegesen nagyobb *ESD* eseteiben: 7,6% vs. 22,6%; az azonnali vérzés gyakoribb, késői vérzés átlagosan a betegek 13,9%-ában jelentkezhet. Gyakorlott vizsgáló kezében kisebb vérzési kockázattal számolhatunk [5, 19]. A *termális ablatio* során 3–6%-os vérzési szövődményi arányt közöltek [9]. Az *elektrokoaguláció* során vérzés közel 5%-ban jelentkezhet; ez a vérzés az endoszkópos vizsgálattal ellátható [5, 9]. A *jóindulatú nyelőcsőszűkület* (peptikus szűkület, Schatzki-gyűrű, radiá-

ciót követő, veleszületett, maró anyag okozta szűkület, anasztomóziisszűkület, ritkábban endoszkópos varixterápiát, fotodinamiai terápiát követő szűkület, idegen test vagy gyógyszer okozta reakció, infekciós és eosinophil oesophagitis) tágítása 0,3-0,4%-os szövődmenyi rátával (perforáció, vérzés, aspiráció) jár; a vérzés pontos aránya nem ismert. Az achalasia fokozatosan végzett tágítása kisebb szövődmenyi aránnyal jár. *Malignus nyelöcsöszűkületet* a tumor intraluminális növekedése vagy extraluminális kompresszió okozhat [20]. Palliatív stentbehelyezés során a betegek 20-40%-ában jelentkeztek szövődmenyek (perforáció, stentmigráció, vérzés, étel-elakadás, tumorbenövés). A fatális, késői (sok esetben hetekkel a beavatkozás után jelentkező) vérzés előfordulását 7,3%-nak találták. A kisebb szövődmenyi arány miatt a műanyag stentek helyett az öntáguló fémstentek alkalmazása válik egyre elterjedtebbé [5, 9, 21]. A *nyelöcsövarixok endoszkópos szkleroterápiája* során lényeges vérzést az esetek 6%-ában közöltek [9]. A kedvezőbb mellékhatásprofil miatt az *endoszkópos ligatio* a nyelöcsövarixok ellátásának leginkább elfogadott módzata. A nyelöcsöviszterek elektív gyűrűzése ritkábban provokálhat vérzést, amely hatékonyan ellátható az endoszkópia során [9, 22]. A *percutan endoszkópos gastrostoma (PEG)* behelyezésével összefüggésben vérzés 2%-ban alakulhat ki, ez többnyire késői, és a perem körüli fekélyesedés vagy az egyidejűleg jelen lévő peptikus fekély okozhatja [5, 9]. A diagnosztikus endoszkópos ultrasonográfia (EUS) nem jár lényeges vérzési kockázattal; a vizsgálat során végzett *finomtű-biopszia* az esetek 1,3%-ában járhat vérzéssel [3, 9].

Az endoszkópos vizsgálatok során alkalmazható antikoaguláns kezeléssel kevés adat ismert. Egyénileg kell eldönteni az antikoaguláns kezelés folytatását, megváltoztatását, a kezelés újrakezdését, minden esetben mérlegelve a vérzés és a thromboemboliás események kockázatát.

Az antikoaguláns és thrombocytaaggregáció-gátló kezelés felfüggesztésével járó thromboemboliás kockázat

A thromboemboliás események jelentőségét a kedvezőtlen kórjóslat adja; a rekurrens vénás thromboemboliás események letalitása 6% körüli, az artériás thromboemboliás események 20-30%-os halálozással és 50%-os rokkantsággal járhatnak. A tartós antikoagulálás a thromboemboliás események gyakoriságát 68–80%-kal csökkenti. Az antikoaguláns átmeneti felfüggesztése a thromboemboliás szövődmenyek fokozott kockázatával jár. Ez döntően annak köszönhető, hogy a kezelés felfüggesztését követően rebound hiperkoagulabilitás alakul ki, amelyet valószínűleg a prokoaguláns VII. és IX. faktor gyorsabb helyreállása magyaráz, az antikoaguláns protein C és S-sel szemben [23].

A thromboemboliás kockázat az alapbetegség függvénye. A klinikai gyakorlatban kis és fokozott kockázatú állapotokat különíthetünk el (2. táblázat).

Szívbillentyű-betegségben és műbillentyűs betegek esetében az antikoagulálás módja és időtartama a billentyű típusának, helyzetének és a beteg thromboemboliakockázatának függvénye. A fémbillentyűs betegek élethosszig tartó antikoagulálása szükséges. Biológiai billentyű behelyezését követően a varrásvonal endotelizációjáig (3 hónap) szükséges az antikoaguláns kezelés, ezt követően aspirin adagolása kezdhető [2].

Ha szívbillentyű-betegség nem áll fenn, a *krónikus pitvarfibrilláció* thromboembolia-, illetve stroke-kockázata 5-ször, mitrális stenosis társulása esetén 3–7-szer nagyobb, mint sinusritmus esetén. A nem valvularis pitvarfibrilláció 4,5%-os stroke-kockázattal jár évente. A mechanikai billentyűs betegek esetében ez az arány 8% körüli (a billentyű helyzetének és típusának függvényében). Egyéb kockázati tényezők (időskor, kórelőzményben szereplő stroke, magas vérnyomás, szívelégtelenség, magas vérzsírszint, cukorbetegség és a családi anamnézisben szereplő érbetegség) társulása esetén ez a kockázat 1-20% is lehet [24].

Az első *vénás thromboembolia* (VTE) – ismert, időlegesen fennálló kockázati tényező esetén – 3–6 hónapig tartó antikoagulálást igényel [5]. Ezt követően az ismételt VTE kockázata kisebb (évente 7,2%) [3]. A *thrombophiliás betegek* és a *visszatérő VTE-betegek* thromboembolia-kockázata fokozottabb, elsősorban a hosszabb immobilitással járó endoszkópos beavatkozások (ERCP) vagy a bélelőkészítéssel járó dehidráció (kolonoszkópia) eseteiben.

A kis vérzési kockázatú endoszkópos vizsgálatok nem teszik szükségessé az antikoaguláns kezelés felfüggesztését. Fokozott vérzési kockázattal járó beavatkozások előtt a thromboemboliás kockázat ismeretében mérlegelhetjük az antikoaguláns kezelés folytatását: kis thromboembolia-veszély esetén a kezelés felfüggesztése, fokozott thromboembolia-kockázatú kórállapotokban az orális antikoagulálás felfüggesztése és áthidaló heparinterápia javasolható (3., 4. táblázat).

Az antikoaguláns terápia felfüggesztésére vonatkozóan több stratégia ismert az irodalomból:

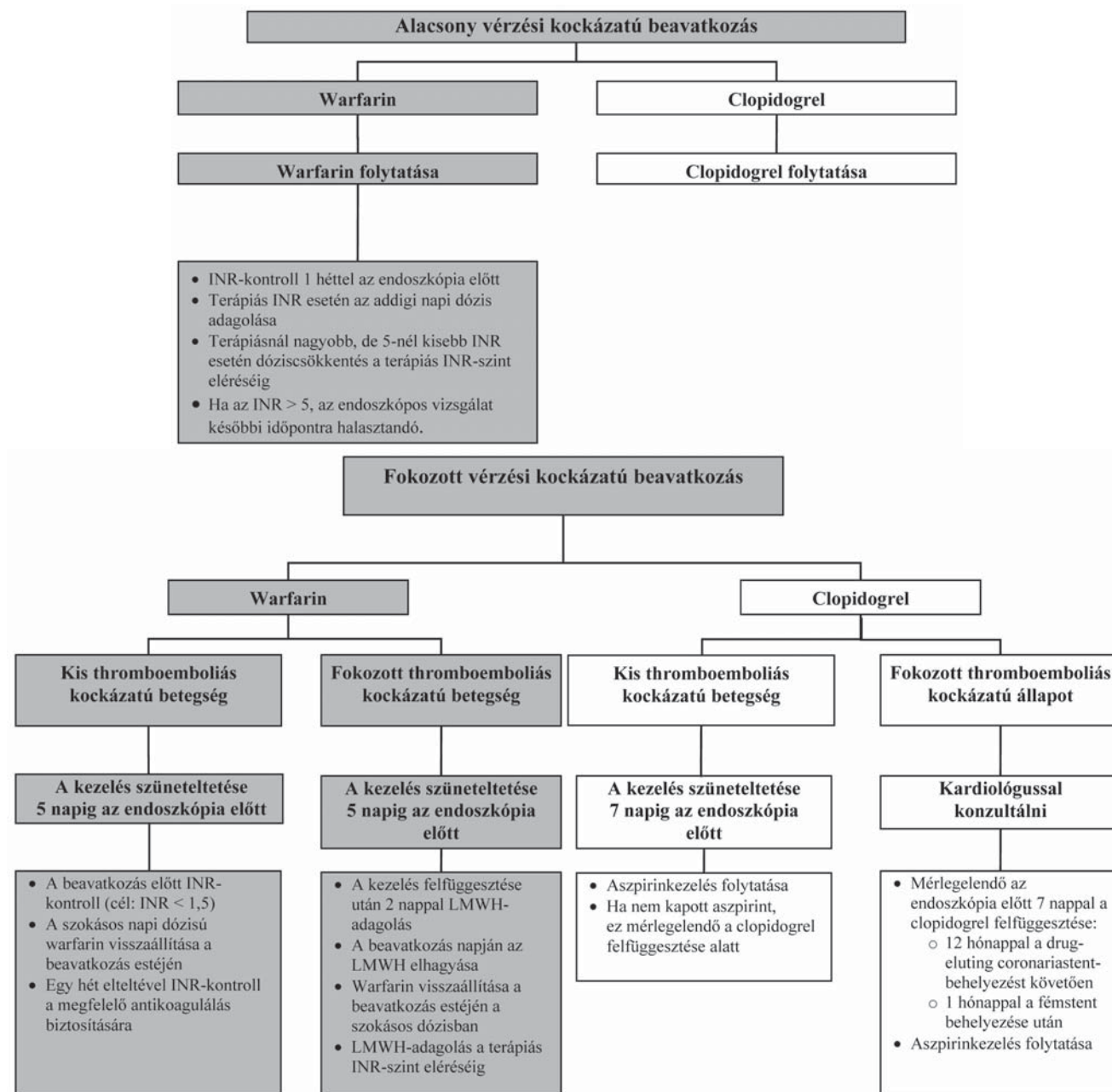
1. Az antikoagulálás átmeneti felfüggesztése néhány nappal a fokozott vérzési veszéllyel járó beavatkozást megelőzően.

2. Az orális antikoagulálás felfüggesztése, rövidebb hatásidejű LMWH- vagy UFH-készítmények adagolása, amelyek a vizsgálatot megelőzően kevéssel (8 óra) állítandók le.

3. Az antikoaguláns kezelés folytatása mellett a diagnosztikus vizsgálat elvégzése, terápiás beavatkozás szükségessége esetén pedig a vizsgálat megismétlése az antikoaguláns terápia előbbieken említett módon történő felfüggesztésével.

Az ajánlások szerint annak eldöntése, hogy mikor állítuk vissza az antikoaguláns kezelést, egyénileg mérlege-

3. táblázat | Warfarin- és clopidogrelterápia folytatása endoszkópos vizsgálatokkal összefüggésben



lendő; a heparin rendszerint a beavatkozást követően 2–6 órával, a warfarin a vizsgálatot követően este visszaállítható [6, 13].

A TAGG-készítmények is fokozhatják az endoszkópos vizsgálatok vérzési kockázatát. Az aszpirinkezelést (revascularisatióban nem részesülő ischaemiás szívbetegség, stroke, perifériás érbetegség eseteiben) a felső pánendoszkópia előtt nem szükséges felfüggesztetni, ugyanis bár az aszpirin meghosszabbítja a nyálkahártya-vérzés idejét, a biopszia miatt jelentkező lényeges vérzés veszélye kicsi. Emellett a felső tápcsatornai polypusok rendszerint kisméretűek, és lényegében biopsziával eltávolíthatók; nagyobb polipok esetében, ha polypectomia indokolt, az a terápia felfüggesztését követően a másod-

dik endoszkópia során elvégezhető. Lényeges az is, hogy a vizsgálat aszpirin okozta nyálkahártya-elváltozásokat deríthet fel (főként az aszpirin hosszan tartó szedése esetén). Más vizsgálatok (kolonoszkópos polypectomia, EST, nyelőcső-dilatáció, EUS vezérelte biopszia) vagy mintavétel előtt az aszpirinterápia felfüggesztése ajánlható. Ha az aszpirint primer prevenció céljából adják, a kolonoszkópia előtt 4–7 nappal javasolt a felfüggesztése. Ha a javallat másodlagos prevenció, helyes ezt az időtartamot 3–4 napra csökkenteni. Sürgős sphincterotomia (például súlyos cholangitis eseteiben) aszpirinkezelés mellett is elvégezhető, ha a protrombinidő normális. Ha a vizsgálat kevésbé sürgős (cholangitis nélküli obstruktív sárgaság), a sphincterotomia az aszpirin-

4. táblázat | Az antikoaguláns és thrombocytáaggregáció-gátló kezelés és az emésztőrendszeri endoszkópia

Kis vérzési kockázatú beavatkozás	Az antikoagulálás folytatása. Magas INR esetén az elektív beavatkozások elhalasztása.
Kis thromboemboliás kockázatú betegség	Az antikoagulálás folytatása. Magas INR esetén az elektív beavatkozások elhalasztása.
Kis vérzési kockázatú beavatkozás	Az antikoagulálás folytatása. Magas INR esetén az elektív beavatkozások elhalasztása.
Fokozott thromboemboliás kockázatú betegség	A warfarin felfüggesztése 3–5 nappal a vizsgálat előtt.
Fokozott vérzési kockázatú beavatkozás	A beavatkozás után a terápia visszaállítása.
Kis thromboemboliás kockázatú betegség	A warfarin felfüggesztése 3–5 nappal a vizsgálat előtt.
Fokozott vérzési kockázatú beavatkozás	Szubterápiás INR esetén heparinterápia mérlegelése.
Fokozott thromboemboliás kockázatú betegség	
Kis vérzési kockázatú beavatkozás	Nem szükséges az LMWH-terápia módosítása.
Fokozott vérzési kockázatú beavatkozás	A beavatkozás előtt 8 órával az LMWH felfüggesztendő.
	A beavatkozást követően 2–6 órával a terápia visszaállítható.
Kis vérzési kockázatú beavatkozás	Nem szükséges a TAGG-kezelés módosítása.
Fokozott vérzési kockázatú beavatkozás	A beavatkozás előtt 4–7 nappal a TAGG-terápia felfüggesztendő.
	A beavatkozást követően 2 héttel (primer prevenció), 10 nappal (EST), illetve 1 héttel (szekunder prevenció) állítható vissza a terápia.

terápia felfüggesztését követően 3–4 nappal végzendő [5, 8].

Ha a TAGG-kezelést primer prevenció céljából folytatják, az aspirin adagolását az endoszkópos beavatkozásokat követően 2 hét elteltével, EST után pedig 10 nap elteltével állíthatjuk vissza. Ha a szív- és érrendszeri kockázat fokozott, az aspirin legfeljebb 1 héttel a polypectomia után visszaállítandó. Ha a kolonoszkópia előtt a beteg nem hagyta abba az aspirin szedését, a 15 mm-nél kisebb polipok eltávolítása biztonságosnak tartható. Ezt követően a beteg aspirinkezelését 1–2 hét elteltével állíthatjuk vissza [8].

Kombinált TAGG-terápia (aspirin + clopidogrel) eseteiben (troponinfelszabadulással járó instabil angina epizód, koszorúérstent-behelyezést követő legalább 1 hónap, citosztatikumot kibocsátó stent behelyezése utáni 6–12 hónap) hasonló vérzési kockázattal számolhatunk. A terápia felfüggesztése viszont fokozottabb thrombosisveszéllyel jár [2, 5]. Pusztán fémstentek esetében a stentthrombosis kockázata addig fennáll, amíg a stent újra endotelizálódik (1 hónap). Addig a TAGG-kezelés felfüggesztése a fokozott stentthrombosis, valamint 50%-os myocardialisinfarctus-kockázattal, illetve halálalossággal járhat. A citosztatikumot kibocsátó stentek esetében a reendotelizáció 6 hónapig tart; a késői stentthrombosis ismeretében 1 évig javasolják a kombinált TAGG-terápiát. Ha ezen időtartam alatt spontán vérzés jelentkezik, vagy a beteg nem kardiológiai sebész beavatkozásra szorul, a terápia 5 napon túli felfüggesztése jelentős thrombosisveszéllyel jár [5]. A clopidogreladagolás felfüggesztésének kockázatbecslése alapján kis (ischaemiás szívbetegség, coronariastent nélkül, cerebrovascularis betegség, perifériás érbetegség) és fokozott (citosztatikumot kibocsátó stent 12 hónapon belüli behelyezése, fém koszorúérstent behelyezése 1 hónapon belül) kockázatu állapotok különíthetők el. A rendelkezésre álló kevés adat alapján a terápiás beavatkozások előtt 5 nappal javasolt a clopidogrelkezelés

abbahagyása. Ha a betegnél a közelmúltban történt koszorúér-stentelés és a vizsgálat nem sürgős, ennek elvégzése későbbi időpontra halasztandó [8].

Elektív endoszkópos beavatkozásra kerülő betegek rendszerint nem folytatnak GP-IIb/IIIa-gátló kezelést. Akut emésztőrendszeri vérzés eseteiben sürgős endoszkópiát igénylő betegeknél a GP-IIb/IIIa-inhibitor-infúziót fel kell függeszteni. Ilyen esetekben a thrombocytatranszfúzió vagy desmopresszin szerepet játszhat a vérzés megszüntetésében [5]. Az adagolás felfüggesztésével járó fokozott szív- és érrendszeri kockázatot minden esetben figyelembe kell venni.

Következtetés

Ha csak átmeneti antikoagulálás szükséges (például mélyvénás thrombosis eseteiben), az elektív endoszkópos beavatkozások elhalasztása javasolható. Kis vérzési kockázatú beavatkozások előtt – ha az INR értéke terápiás – nem szükséges az antikoagulálás módosítása. Kis thromboemboliás kockázatú betegek fokozott vérzési veszéllyel járó beavatkozásai előtt 3–5 nappal a warfarin felfüggesztését javasolják. Fokozott thromboemboliás kockázatú betegek fokozott vérzésveszéllyel járó beavatkozása előtt hasonlóképpen 3–5 nappal célszerű abbahagyni a warfarinkezelést; ilyen esetekben az áthidaló heparinterápia folytatása egyénileg mérlegelendő. A heparin adagolását a beavatkozás előtt 8 órával célszerű abbahagyni. A heparin adagolását a beavatkozást követően 2–6 órával állíthatjuk vissza, a warfarinterápiát a beavatkozás estéjén folytathatjuk [5].

Thrombocytáaggregáció-gátló terápiát folytató betegeknél a kis vérzési kockázatú beavatkozások előtt a kezelés módosítása nem szükséges. Fokozott vérzési kockázatú beavatkozások előtt a TAGG-készítmény adagolása felfüggesztendő; amennyiben ezt primer prevenció céljából adagolják, a terápiás beavatkozások előtt 4–7

nappal, másodlagos prevenció eseteiben 3-4 nappal javasolt abbahagyni. Ha a TAGG-kezelést primer prevenció céljából folytatják, ennek adagolását az endoszkópos beavatkozásokat követően 2 hét elteltével, EST után pedig 10 nap elteltével állíthatjuk vissza. Ha a szív- és érrendszeri kockázat fokozott, a TAGG-kezelés legfeljebb 1 héttel a terápiás beavatkozás után visszaállítandó (4. táblázat).

Az endoszkópos beavatkozások során az antikoagulálás, illetve a TAGG-terápia felfüggesztése, ezáltal a thromboemboliás szövődmények kialakulásának kockázata minden esetben gondosan mérlegelendő a kezelés folytatásával járó fokozott vérzés kockázatával. Az antikoaguláns és TAGG-terápia visszaállítása is egyéni: az endoszkópos beavatkozás és az alapbetegség relatív kockázatának függvénye.

Irodalom

- [1] Lee, S. Y., Tang, S. J., Rockett, D. C. és mtsai: Korean Association for the Study of Intestinal Disease. Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West. *Gastrointest. Endosc.*, 2008, 67, 1076–1081.
- [2] Ross, C., Frishman, W. H., Peterson, S. J. és mtsai: Cardiovascular considerations in patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *Cardiol. Rev.*, 2008, 16, 76–81.
- [3] Makar, G. A., Ginsberg, G. G.: Therapy insight: approaching endoscopy in anticoagulated patients. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 3, 43–52.
- [4] Barada, K., Abdul-Baki, H., El Hajj I. I. és mtsai: Gastrointestinal bleeding in the setting of anticoagulation and antiplatelet therapy. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008. július 3. (Epub ahead of print)
- [5] Veitch, A. M., Baglin, T. P., Gershlick, A. H. és mtsai: 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.
- [6] Goldstein, J. L., Larson, L. R., Yamashita, B. D. és mtsai: Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the colonoscopy peri-procedure period: a cost modeling study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96, 2360–2366.
- [7] Zuckerman, M. J., Hirota, W. K., Adler, D. G. és mtsai: Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.*, 2005, 61, 189–194.
- [8] Kimchi, N. A., Broide, E., Scapa, E. és mtsai: Antiplatelet therapy and the risk of bleeding induced by gastrointestinal endoscopic procedures. A systematic review of the literature and recommendations. *Digestion*, 2007, 75, 36–45.
- [9] Eisen, G. M., Baron, T. H., Dominitz, J. A. és mtsai: American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 2002, 58, 784–793.
- [10] Gerson, L. B., Flodin, J. T., Miyabayashi, K.: Balloon-assisted enteroscopy: technology and troubleshooting. *Gastrointest. Endosc.*, 2008, 68, 1158–1167.
- [11] Baron, T. H., Petersen, B. T., Mergener, K. és mtsai: Quality indicators for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest. Endosc.*, 2006, 63 (Suppl. 4), S29–S34.
- [12] Erickson, R. A.: EUS-guided FNA. *Gastrointest. Endosc.*, 2004, 60, 267–279.
- [13] Friedland, S., Soetikno, R.: Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest. Endosc.*, 2006, 64, 98–100.
- [14] Hittlet A., Devière J.: Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can. J. Gastroenterol.*, 2003, 17, 329–332.
- [15] Hui, A. J., Wong, R. M., Ching J. Y. és mtsai: Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest. Endosc.*, 2004, 59, 44–48.
- [16] Sawhney, M. S., Salfiti, N., Nelson, D. B. és mtsai: Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy*, 2008, 40, 115–119.
- [17] Eisen, G. M., Baron, T. H., Dominitz, J. A. és mtsai: American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.*, 2002, 55, 775–779.
- [18] Ferreira, L. E., Baron, T. H.: Post-sphincterotomy bleeding: who, what, when, and how. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, 102, 2850–2858.
- [19] Asge Technology Committee; Kantsevoy, S. V., Adler, D. G., Conway, J. D. és mtsai: Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest. Endosc.*, 2008, 68, 11–18.
- [20] Siersema, P. D.: Treatment options for esophageal strictures. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 5, 142–152.
- [21] Tierney, W., Chuttani, R., Croffie, J. és mtsai: Enteral stents. *Gastrointest. Endosc.*, 2006, 63, 920–926.
- [22] Bajaj, J. S., Franco J.: Endoscopic band ligation of esophageal varices in patients on anticoagulation. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008, 42, 782–785.
- [23] Goel, A., Barnes, C. J., Osman, H. és mtsai: National survey of anticoagulation policy in endoscopy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 19, 51–56.
- [24] Blacker, D. J., Wijdicks, E. F., McClelland, R. L.: Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology*, 2003, 61, 964–968.

(Székely Hajnal dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: szhajni75@yahoo.com)

„Az egyszerű az igazság bélyege.”

(Hermann Boerhaave)