

# Antitrombotická léčba a digestivní endoskopie

Jiří Cyraný<sup>1</sup>, Radovan Malý<sup>2</sup>, Stanislav Rejchrt<sup>1</sup>, Ilja Tachecí<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>2</sup>I. interní kardioangiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Antitrombotická léčba zahrnuje léčbu antikoagulační a protidestičkovou. Pacientů léčených různými formami antitrombotické terapie přibývá. Výkony digestivní endoskopie jsou velmi často indikovány praktickými lékaři a specialisty jiných odborností než gastroenterologie. Efektivita a bezpečnost digestivní endoskopie proto vyžaduje v tomto bodě mezioborovou spolupráci a vzájemné porozumění – proto nabízíme stručný přehled zpracovaný dle aktuálních doporučení evropských, britských (1) a severoamerických (2) pro endoskopické výkony, se zohledněním doporučení pro perioperační péči obecně (3).

Vedení antitrombotické terapie u pacientů podstupujících výkon digestivní endoskopie je dáno individuálním vážením rizika krvácení (především odloženého) v souvislosti s výkonem na straně jedné; proti riziku tromboembolické komplikace na straně druhé; nejlépe ve spolupráci s lékařem indukujícím antitrombotickou terapii. Přes veškerou snahu mají nemocní užívající antitrombotickou medikaci v souvislosti s endoskopickým výkonem vyšší riziko krvácení než pacienti bez této terapie – toto by měli ošetřující lékaři akceptovat a pacienti by o tom měli být poučeni. Krvácení po digestivní endoskopii je většinou zvladatelné dalším endoskopickým výkonem. Naproti tomu cerebrální a kardiovaskulární tromboembolické komplikace často ohrožují život a jsou nezřídka invalidizující. Je vhodné vždy zvážit odložení elektivního výkonu u pacienta s dočasnou antitrombotickou terapií (po plicní embolii, po zavedení koronárního stentu).

Základní pravidla podávání antitrombotické terapie v souvislosti s endoskopickým výkonem popisuje tabulka 1. Výkony digestivní endoskopie lze empiricky rozdělit dle rizika krvácení po výkonu (Tab. 2). Riziko postprocedurálního krvácení lze u některých endoskopických procedur snížit (ERCP s balónovou dilatací papily místo sfinkterotomie, mechanické zajištění stopky před nebo po polypektomii apod.).

Kyselina acetylsalicylová podávaná v indikaci sekundární prevence (primárně preventivní indikace jsou v současnosti velmi úzké) nemá být v souvislosti s endoskopickým výkonem vysazována (vysazení je spojeno s přibližně trojnásobným nárůstem trombotických komplikací!). Výjimkou jsou jen procedury s nejvyšším rizikem, kde si vysazení výslovně vyžádá digestivní endoskopista.

Redukci duální antiagregační terapie je vhodné se vyhnout u vysokorizikových pacientů – především časné po implantaci koronárního stentu (Tab. 3) – vždy zvažujeme odložení elektivní procedury.

Přemostění vysazeného warfarinu pomocí nízkomolekulárního heparinu (LMWH) není indikováno rutinně (v některých případech tento postup významně zvyšuje riziko krvácení). Vhodné je přemostění pomocí LMWH u pacientů s vysokým (případně středním) tromboembolickým rizikem (Tab. 5). LMWH navíc přináší specifická rizika zvláště u pacientů s poruchou ledvinných funkcí (Tab. 4) (4). U pacientů s vysokým tromboembolickým rizikem je před elektivním výkonem vždy vhodné vyjádření lékaře indukujícího antikoagulaci.

Terapie přímými orálními antikoagulanty (DOAC) by neměla být podávána v den výkonu ani před procedurami s nízkým rizikem krvácení (např. biopsie), delší vysazení je doporučeno u vysokorizikových procedur (toto vysazení nemá být přemostováno LMWH vzhledem k rychlému nástupu účinku a poločasu eliminace DOAC, Tab. 7) (5).

Znovunasazení antitrombotické terapie po endoskopickém výkonu s vysokým rizikem by měl vždy určit endoskopující lékař, doporučené intervaly nutno považovat za minimální: v případě P2Y<sub>12</sub> inhibitorů za 1–2 dny po výkonu, v případě

warfarinu večer v den výkonu udržovací (nikoliv saturační) dávkou, v případě DOAC za 2–3 dny po výkonu a v případě LMWH v terapeutické dávce 48 hodin po výkonu. Dříve lze zvážit podání nižší než terapeutické dávky LMWH (2× denně dle hmotnosti): profylaktickou (jednou denně) nebo vyšší profylaktickou dávku (jednou denně dle hmotnosti). Obecně by terapeutické úrovně antikoagulace nemělo být dosaženo dříve než za cca 48 hodin od výkonu (Tab. 6).

Pacient by měl být o podávání antitrombotik před a po endoskopickém výkonu řádně poučen včetně písemné formy (kalendář ke stažení on-line – <https://www.cgs-cls.cz/antitromboticka-terapie-a-endoskopicky-vykon/>).

**Klíčová slova:** antitrombotická terapie, antikoagulační terapie, protidestičková léčba, digestivní endoskopie, přímá orální antikoagulancia, povýkonové krvácení.

## Antithrombotic therapy and digestive endoscopy

Antithrombotic therapy comprises anticoagulation and antiplatelet treatment. The number of patients treated with various forms of antithrombotic therapy is growing. Procedures of digestive endoscopy are very frequently indicated by general practitioners and doctors of various specialisations. Interdisciplinary cooperation and mutual understanding are required in order for digestive endoscopy to be effective and safe. Hence, we present an overview based on recent European, British (1), and North American guidelines (2) for endoscopic procedures, with respect to guidelines for perioperative care in general (3).

Antithrombotic therapy management in patients undergoing digestive endoscopy procedures is based on individual consideration of postprocedural bleeding (particularly a delayed one) on one hand, and thromboembolic risk on the other hand, ideally in cooperation with the physician prescribing antithrombotic therapy. Despite all efforts, patients taking antithrombotic medication are at a higher risk of postprocedural bleeding in comparison with those without this risk; this fact should be accepted by attending physicians and patients should be informed of it. Postprocedural bleeding is mostly manageable with a subsequent endoscopic procedure. By contrast, cerebral and cardiovascular thromboembolic complications are often life-threatening and not uncommonly disabling. One should always consider postponing an elective procedure in a patient with temporary antithrombotic therapy (after pulmonary embolism or after coronary stent insertion).

Basic principles of administration of antithrombotic therapy in the context of an endoscopic procedure are described in Table 1. Digestive endoscopy procedures can be categorized according to postprocedural bleeding risk (Table 2). Postprocedural bleeding risk can be specifically reduced in some procedures (ERCP with papillary balloon dilation instead of sphincterotomy, mechanical securing of polypectomy base, etc.).

Acetylsalicylic acid administered as secondary prevention (primary preventive indications are very narrow nowadays) should not be discontinued perioperatively (discontinuation is associated with an approximately threefold increase in thrombotic complications!). The riskiest procedures are the only exception in which discontinuation is explicitly requested by the digestive endoscopist. Reduction of dual antiplatelet therapy is better abandoned in high-risk patients – particularly those with recently implanted coronary stents (Table 3) – and postponement of an elective procedure should always be considered.

Bridging of warfarin with low-molecular-weight heparin (LMWH) is not indicated routinely (in some cases, this practice increases the bleeding risk). Bridging with LMWH is appropriate in patients with high (or moderate) thromboembolic risk (Table 5). Furthermore, LMWH therapy carries specific risks, particularly in patients with renal function impairment (Table 4). In patients with a high thromboembolic risk, a statement of the physician indicating anticoagulation is always appropriate before an elective procedure (Table 6).

Direct oral anticoagulants (DOACs) should not be administered on the day of the procedure, not even in one with a low risk (e.g., biopsy); a longer withdrawal is recommended in high-risk procedures (this cessation should not be bridged with LMWH given the rapid onset and elimination half-time) (Table 7).

Recommencement of antithrombotic therapy after a high-risk endoscopic procedure should always be determined by the endoscopist and the recommended intervals should be considered minimal: 1–2 days after the procedure in the case of P2Y<sub>12</sub> inhibitors; 2–3 days after the procedure in the case of DOACs; in the evening of the day of the procedure for warfarin with a maintenance (not saturation) dose; and 48 hours after the procedure in the case of LMWH at a therapeutic dose. Earlier administration of a lower-than-therapeutic dose of LMWH (twice a day per weight) can be considered in this context: prophylactic (once a day) or higher prophylactic (once a day per weight) doses. In general, a full anticoagulation effect should not be achieved earlier than approximately 48 hours after the procedure.

The patient should be properly informed of the course of antithrombotic therapy before and after the endoscopic procedure, including a written form (a calendar can be downloaded online for this purpose).

**Key words:** antithrombotic therapy, anticoagulation therapy, antiplatelet therapy, digestive endoscopy, direct oral anticoagulants, postprocedural bleeding.

**Tab. 1.** Přehled úprav antitrombotické terapie u pacienta podstupujícího endoskopický výkon

terapie	Riziko procedury	
	nízké	vysoké
ASA	pokračovat	pokračovat <sup>1</sup>
P2Y <sub>12</sub> i	pokračovat (platí pro monoterapii i DAPT)	vysadit 7 dní <sup>2</sup> (ponechat ASA v případě DAPT)
warfarin	pokračovat (ověřit v týdnu před výkonem INR < 3)	vysadit 5 dní <sup>3</sup> (zvážit bridging LMWH <sup>4</sup> ) (ověřit den před výkonem INR < 1,5)
LMWH	pokračovat	bridging: začít 2 dny po vysazení warfarinu vysadit 24 h před výkonem <sup>5</sup>
DOAC	vynechat ranní dávku	vysadit 2 dny (bridging) (dabigatran při GF 30–50 ml/min 4 dny)

<sup>1</sup>předpokládaná indikace sekundární prevence; vysazení zvážit jen na žádost endoskopisty 7 dní

před výkonem s velmi vysokým rizikem např. ampulektomie; EMR/ESD v horním GIT a rozsáhlé

<sup>2</sup>cave nemocní s vysokým trombotickým rizikem – viz tabulka 3<sup>3</sup>déle u nemocných s vyšším cílovým INR, s velmi nízkou dávkou warfarinu a vysokého věku s komorbiditami<sup>4</sup>indikace přemostění (bridging) u vysokorizikových nemocných – viz tabulka 5<sup>5</sup>zvážit prodloužení intervalu u LMWH určeného k podávání jednou denně (FORTE)Seznam zkratk: ASA – acetylsalicylová kyselina; P2Y<sub>12</sub>i – inhibitor receptoru P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor); DAPT – duální protidestičková terapie; DOAC – přímá orální antikoagulační (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran); GF – glomerulární filtrace; INR – international normalized ratio; LMWH – nízkomolekulární heparin; GIT – gastrointestinální trakt**Tab. 2.** Empirická stratifikace procedur dle rizika krvácení

Endoskopický výkon (riziko významného krvácení po dobu 30 dnů)	
nízko/středně rizikový (≤ 2%)	vysokorizikový (> 2%)
gastroskopie včetně biopsie	PEG/PEJ
koloskopie včetně biopsie	EMR/ESD/ampulektomie
polypektomie < 1 cm (cold snare)	polypektomie ≥ 1 cm
ERCP bez sfinkterotomie; s balónovou dilatací papily	ERCP se sfinkterotomií
a/nebo zavedením stentu	terapie varixů (včetně ligace)
EUS bez odběru vzorku a bez intervence	EUS s odběrem vzorku nebo terapeutické
zavedení stentu jícnového, enterálního a kolonického	dilatace striktur balónová nebo bužiová
endoskopická hemostáza APC	endoskopická hemostáza (vyjma APC)
všechny typy diagnostické enteroskopie	POEM
značení (včetně klipu, tetováže, elektrokoagulace)	radiofrekvenční, laserová a APC ablace

Zkratky: PEG – perkutánní endoskopická gastrotomie; PEJ – perkutánní endoskopická jejunostomie; EMR – endoskopická slizniční resekce; ESD – endoskopická submukózní disekce; ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie; EUS – endoskopická ultrasonografie; APC – argonová plasmakoagulace; POEM – perorální endoskopická myotomie

Upraveno dle: Abraham NS et al. ACG-CAG clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the perendoscopic period. Am J Gastroenterol 2022;117:542-558.

**Tab. 3.** Pacient s vysokým rizikem trombózy při vysazení duální antiagregační terapie

koronární stent* zavedený: → ≤ 3 měsíce stent potažený lékem (drug-eluting stent – DES) ← ≤ 1 měsíc nepotahovaný kovový stent (bare metal stent – BMS)
≤ 1 měsíc po endovaskulární terapii obliterující aterosklerózy periferních nebo viscerálních tepen

\*možno zohlednit také počet, délku a lokalizaci stentu

Upraveno dle: Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline executive summary. Chest 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.004>**Tab. 4.** Podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na renální funkci

GF (ml/min)	(údaje pro enoxaparin)
< 15	podávání není doporučeno (kromě zajištění hemodialýzy), možno UFH <sup>1</sup>
15–30	podávání jednou denně (profylaxe 2000 IU, terapie 100IU/kg), alternativa UFH <sup>1</sup>
30–0	vhodné monitorování (anti Xa)
> 50	standardní dávkování, monitorování vhodné při extrémní hmotnosti <sup>2</sup> a věku <sup>3</sup>

<sup>1</sup>UFH přerušit 4 hodiny před výkonem, nasadit zpět ≥ 24 hodin po výkonu<sup>2</sup>< cca 50 kg, těžká obezita<sup>3</sup>děti, > 80 let (terapeutické dávky)

Seznam zkratk: GF – glomerulární filtrace; UFH – nefrakcionovaný heparin, BMI – body mass index

Upraveno dle: SÚKL. Clexane. SPC – Souhrn údajů o přípravku.

**Tab. 5.** Přemostění (bridging) při vysazení warfarinu pomocí nízkomolekulárního heparinu. Přemostění (bridging) při vysazení warfarinu (nikoliv DOAC) pomocí LMWH je indikováno dle tromboembolického rizika (indikováno u vysokého a neindikováno u nízkého rizika, k individuálnímu zvážení u středního rizika)

indikace k antikoagulaci	Tromboembolické riziko antikoagulovaných pacientů		
	vysoké	střední	nízké
<b>mechanická chlopenní náhrada</b>	mitrální aortální (jiná než dvoulistá) + CMP nebo TIA před < 3 měsíci	aortální dvoulistá s nejméně jedním rizikovým faktorem <sup>1</sup>	aortální dvoulistá bez fibrilace síní nebo jiného rizika <sup>1</sup> (jakákoliv bioprotéza – xenograf)
<b>fibrilace síní</b>	CHA2DS2VASc ≥ 7 (roční riziko iktu > 10%) + CMP nebo TIA před < 3 měsíci + revmatická chlopenní vada + mitrální stenóza	CHA2DS2VASc 5–6 (roční riziko iktu 5–10 %)	CHA2DS2VASc 1–4 (roční riziko iktu < 5 %)
<b>žilní tromboembolismus</b>	VTE < 3 měsíců těžká trombofilie <sup>2</sup> VTE při vysazení warfarinu aktivní malignita s vysokým rizikem <sup>4</sup>	VTE před 3–12 měsíci trombofilie jiná než těžká <sup>3</sup> recidivující VTE aktivní malignita <sup>5</sup>	VTE před > 12 měsíci bez jiných rizikových faktorů

<sup>1</sup>fibrilace síní, anamnéza CMP nebo TIA, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, městnavé srdeční selhání, věk > 75 let

<sup>2</sup>např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, homozygot mutace faktoru V Leiden nebo mutace protrombinového genu nebo smíšený heterozygot těchto mutací, antifosfolipidový syndrom, mnohočetné abnormality

<sup>3</sup>např. heterozygot mutace faktoru V Leiden nebo protrombinu

<sup>4</sup>karcinom jícnu, žaludku, pankreatu, myeloproliferativní onemocnění a primární mozkový nádor

<sup>5</sup>léčba v posledních 6 měsících nebo paliativní péče (zvláště během aktivní léčby a při metastatickém postižení)

Seznam zkratk: LMWH – nízkomolekulární heparin; DOAC – přímé orální antikoagulans; CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; CHA2DS2VASc – skóre rizika iktu při fibrilaci síní; VTE – venózní tromboembolismus (žilní trombóza a/nebo plicní embolie)

Upraveno dle: Abraham NS et al. ACG-CAG clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. Am J Gastroenterol 2022;117:542-558.

**Tab. 6.** Podávání antitrombotické terapie před a po endoskopickém výkonu s vysokým rizikem krvácení

datum															
den	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6
ASA															
P2Y12i															
warfarin								INR						INR	
LMWH						2								4	
DOAC							5								

Postup po endoskopickém výkonu určuje endoskopista ve spolupráci s odborností indikující antitrombotikum.

Plné antikoagulace by nemělo být dosaženo dříve než za 48 hodin!

<sup>1</sup>warfarin v udržovací (nikoli saturační) dávce

<sup>2</sup>LMWH přemostění warfarinu pouze v případě vysokého tromboembolického rizika

<sup>3</sup>terapeutická dávka LMWH ne dříve než za 48 h, dříve možno podávat nižší dávku

<sup>4</sup>LMWH podávat do účinného INR

<sup>5</sup>dabigatran při GF 30-50 ml/min vysadit 4 dny

<sup>6</sup>u vybraných pacientů s vysokým trombotickým rizikem možno během prvních 48 hodin použít nízké dávky LMWH

Seznam zkratk: ASA – acetylsalicylová kyselina; P2Y12i – inhibitor receptoru P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor); INR – international normalized ratio; LMWH – nízkomolekulární heparin; DOAC – přímá orální antikoagulancia (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran)

Upraveno dle: Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline executive summary. Chest 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.004>

**Tab. 7.** Základní farmakodynamické parametry antitrombotik

Antitrombotika	Mechanismus účinku			
Antikoagulancia			max. efekt	eliminační poločas
warfarin	inhibice vitamin K dependentních koagulačních faktorů		5–7 d	2 d
nefrakcionovaný heparin nízkomolekulární heparin	antitrombinem zprostředkovaná inhibice sérových proteáz		0–1 h	0,5–1 h
			3–5 h	3–6 h
fondaparinux	antitrombinem zprostředkovaná inhibice faktoru Xa		2 h	17 h
dabigatran	přímý inhibitor IIa	renální eliminace (%) 85	1–3 h	12–14 h
rivaroxaban	přímý inhibitor Xa	33	2–4 h	7–13 h
apixaban		27	1–3 h	8–15 h
edoxaban		37–50	1–2 h	6–11 h
Antiagregancia			max. efekt	odeznění účinku
aspirin	ireverzibilní inhibice COX-1 a COX-2		1–4 h	7–10 d
clopidogrel	ireverzibilní inhibice P2Y <sub>12</sub> receptoru pro ADP		12 h	3–10 d
prasugrel			0,5 h	7–10 d
ticagrelor	reverzibilní inhibice P2Y <sub>12</sub> receptoru pro ADP		2 h	3–5 d
cilostazol	reverzibilní inhibice fosfodiesterázy 3A		4 d	3 d

Upraveno dle: Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood* 2012;120:4699–4705. Halvorsen S, Mehilli J et al. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43:3826–3924.

*Dedikace: Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblast CARD.*

## LITERATURA

1. Veitch AM et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: BSG and ESGE guideline update. *Endoscopy*. 2021;53:947–69.
2. Abraham NS et al. ACG-CAG clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:542–558.
3. Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline executive summary. *Chest*. 2022;162:E207–E243.
4. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Clexane, SPC – Souhrn údajů o přípravku. <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC182993.pdf&type=spc&as=clexane-spc>.
5. Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood*. 2012;120:4699–4705.
6. Halvorsen S, Mehilli J et al. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826–3924.