



IX KONFERENCJA

POSTĘPY W GASTROENTEROLOGII

POZNAŃ, 4–5 grudnia 2015 r.

Nowe leki przeciwkrzepliwe – co endoskopista wiedzieć powinien

Ewa Nowakowska-Duława

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii SUM, Katowice

Klasyfikacja leków ATC anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Grupy farmakoterapeutyczne

A – Przewód pokarmowy i metabolizm

B – Krew i układ krwiotwórczy

└ B01A - Leki **przeciwzakrzepowe**
grupa leków spowalniających, utrudniających
lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi



WHO Collaborating Centre for
Drug Statistics Methodology

Klasyfikacja leków ATC anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Grupy farmakoterapeutyczne

A – Przewód pokarmowy i metabolizm

B – Krew i układ krwiotwórczy

└ B01A - Leki **przeciwwzkrzepowe**

grupa leków spowalniających, utrudniających
lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi

– B01AA - Antagoniści witaminy K

– B01AB - Heparyna i jej pochodne

– B01AC - Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny

– B01AD – Enzymy

– B01AE - Bezpośrednie inhibitory trombiny

– B01AF - Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa

Klasyfikacja leków ATC anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Grupy farmakoterapeutyczne

A – Przewód pokarmowy i metabolizm

B – Krew i układ krwiotwórczy

└ B01A - Leki **przeciwwzkrzepowe**

grupa leków spowalniających, utrudniających
lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi

– B01AA - Antagoniści witaminy K

– B01AB - Heparyna i jej pochodne

– B01AC - Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny
(**leki przeciwplatekcyjne**)

– B01AD – Enzymy

– B01AE - Bezpośrednie inhibitory trombiny

– B01AF - Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa

Klasyfikacja leków ATC anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Grupy farmakoterapeutyczne

A – Przewód pokarmowy i metabolizm

B – Krew i układ krwiotwórczy

└ B01A - Leki **przeciwwzkrzepowe**

grupa leków spowalniających, utrudniających
lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi

– B01AA - Antagoniści witaminy K

– B01AB - Heparyna i jej pochodne

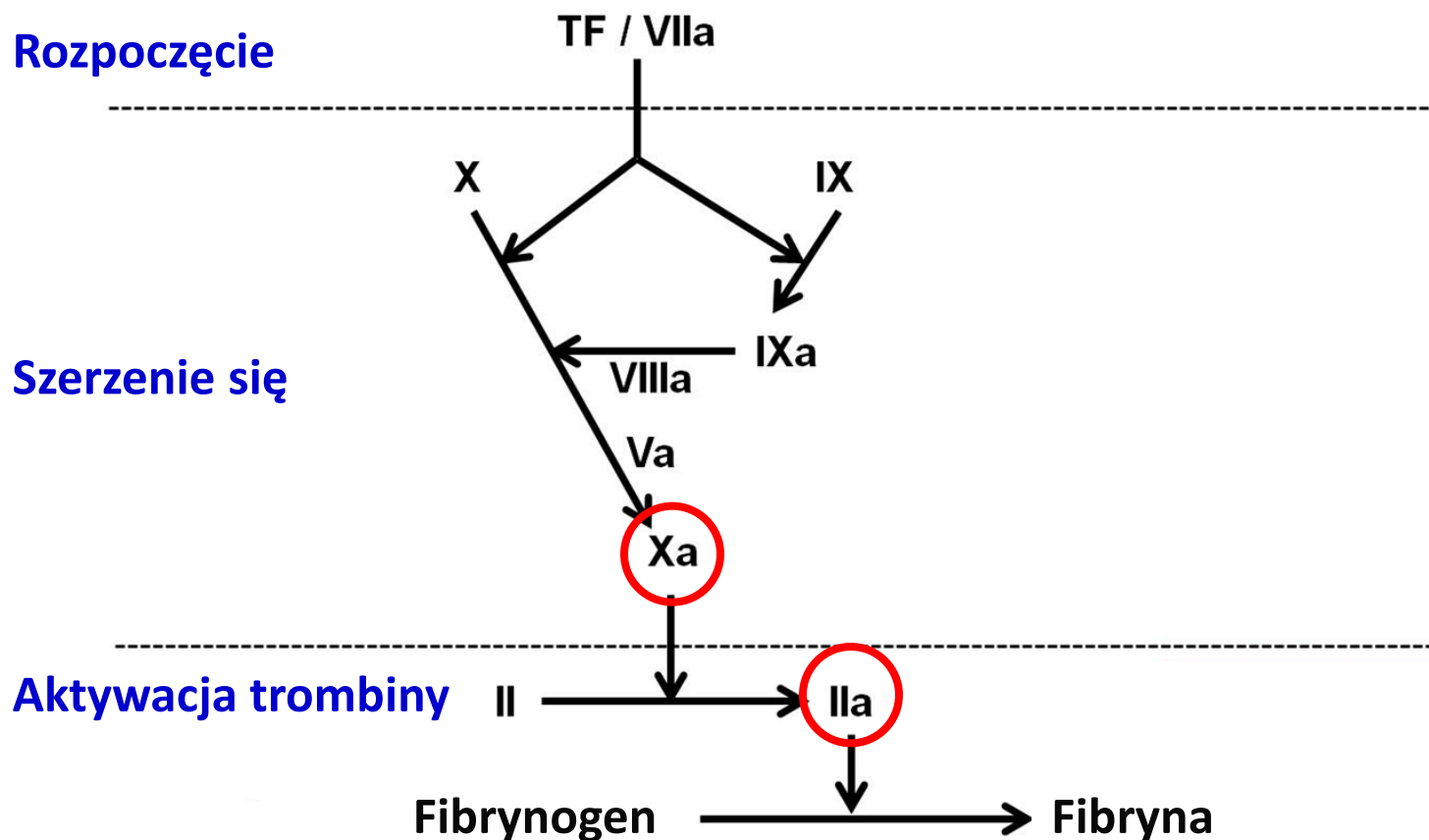
– B01AC - Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny
(leki przeciwplatekcyjne)

– B01AD – Enzymy

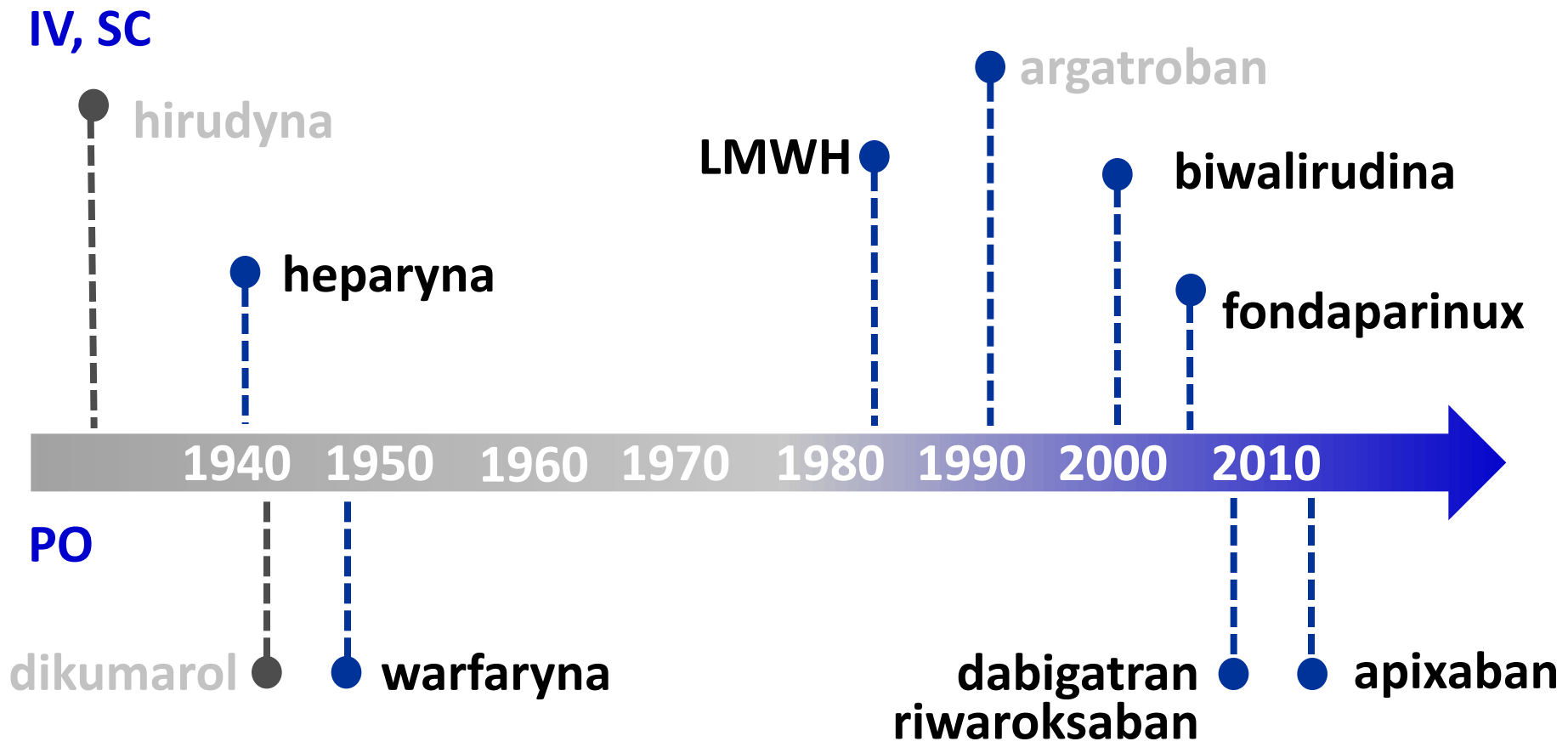
– B01AE - Bezpośrednie inhibitory trombiny **tzw. nowe leki**

– B01AF - Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa **przeciwwzkrzepliwe**

Schemat krzepnięcia

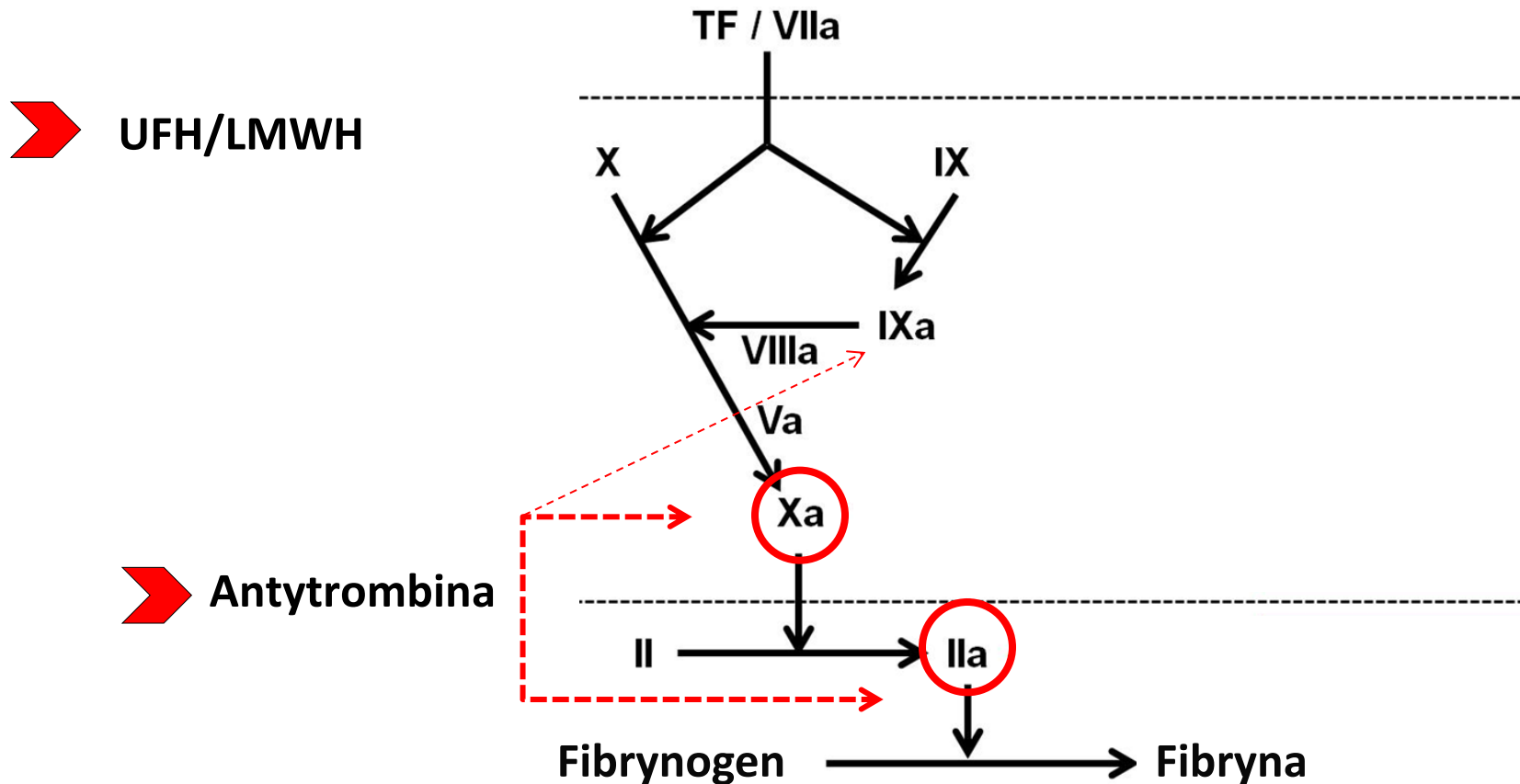


Historia leków przeciwkrzepliwych

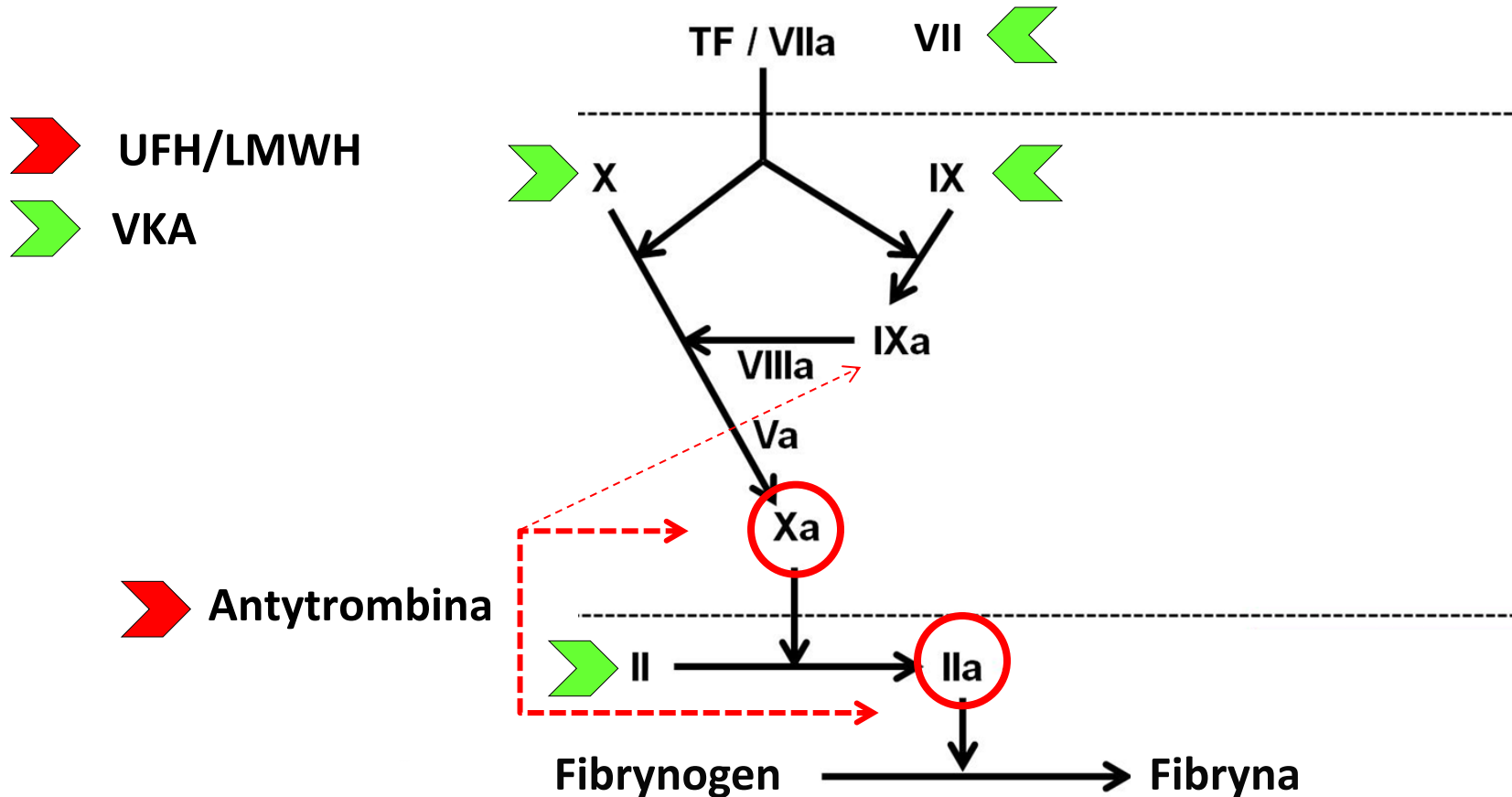


zmod. wg Zawilska K. Nowe doustne leki przeciwkrzepliwe w profilaktyce i leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej – uwagi praktyczne. Nowości w chorobach wewnętrznych Poznań 2014.

Mechanizm działania leków przeciwkrzepliwych



Mechanizm działania leków przeciwkrzepliwych





Karl Paul Link

*What was good for a war hero
and the President of the United States
must be good for all,
despite being a rat poison!*

Wskazania do leczenia przeciwkrzepliowego (przeciwpłytkowego i przeciwkrzepliowego)

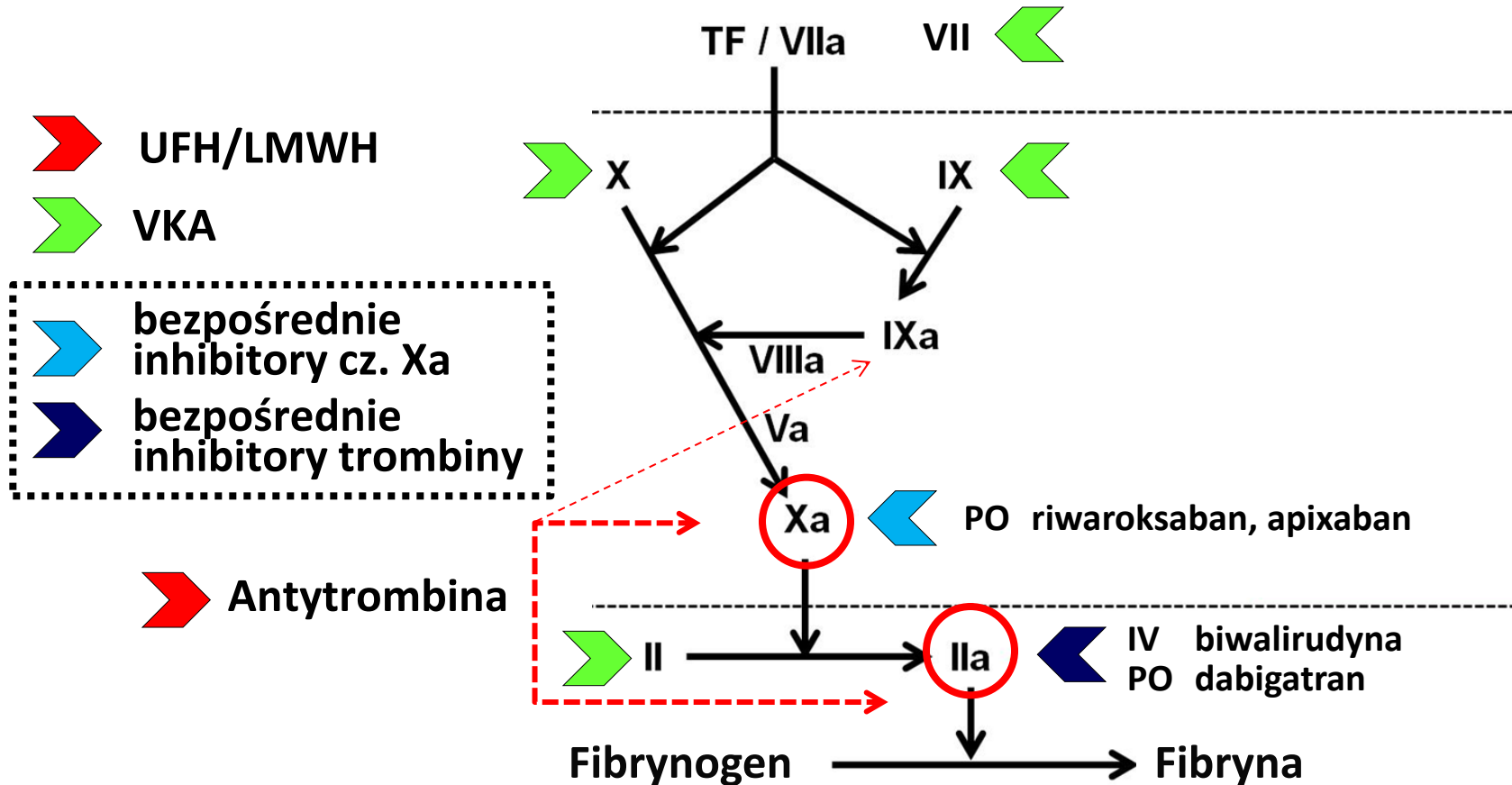
- prewencja pierwotna i wtórna* choroby niedokrwiennej
- prewencja udarów i zatorowości systemowej u chorych z migotaniem przedsionków
- wszczepienie sztucznej lub biologicznej (do 3m-cy) zastawki serca
- prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych po endoprotezoplastyce biodra i kolana
- zakrzepica żył głębokich
- zatorowość płucna

Wskazania do leczenia przeciwkrzepliowego (przeciwpłytkowego i przeciwkrzepliowego)

- prewencja pierwotna i wtórna* choroby niedokrwiennej
- prewencja udarów i zatorowości systemowej u chorych z migotaniem przedsionków
- wszczepienie sztucznej lub biologicznej (do 3m-cy) zastawki serca
- prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych po endoprotezoplastyce biodra i kolana
- zakrzepica żył głębokich
- zatorowość płucna

**2% populacji
w rozwiniętych
społeczeństwach**

Mechanizm działania leków przeciwkrzepliwych

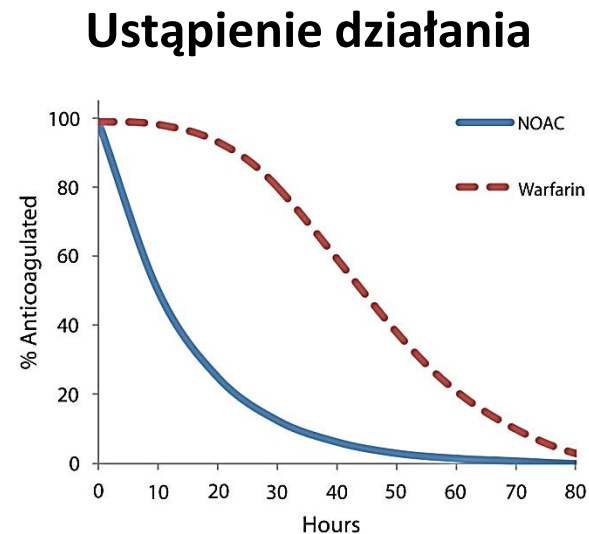
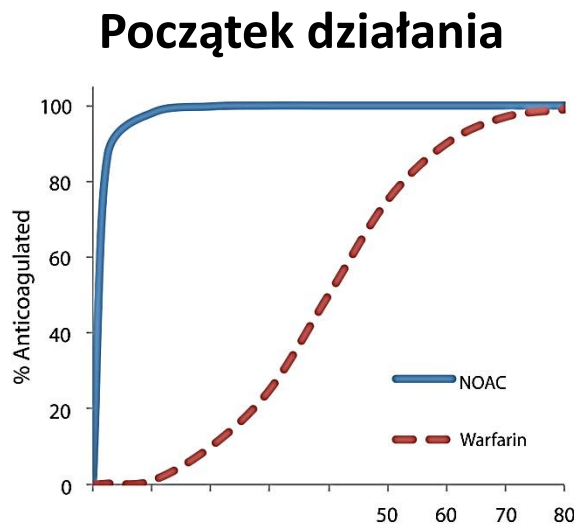


Charakterystyka doustnych leków przeciwkrzepliwych

	Warfaryna	Nowe doustne leki przeciwkrzepliwe		
		Dabigatran (Pradaxa)	Riwaroksaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Mechanizm działania	↓ syntezy czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K	bezpośredni inhibitor trombiny	bezpośredni inhibitor cz. Xa	bezpośredni inhibitor cz. Xa
Metabolizm	wątrobowy	nerkowe	nerkowe	nerkowo/ wątrobowy
Czas do maksymalnego działania	5 – 7 dni do osiągnięcia terapeutycznego INR	1.5 – 3 godz.	2 – 4 godz.	1 – 3 godz.
Półokres trwania	36-42 godzin dla krążącego leku; ≈ 5 dni do normalizacji INR	12-14 godzin	9-13 godzin	8-15 godzin
Wydalenie	92% nerkowe	80% nerkowe	66% nerkowe	≈ 25% nerkowe

Charakterystyka działania nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych

- **czas**
krótki półokres trwania (5-13 godzin)



*Heidbuchel H i wsp. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur. Heart J 2013.
Desai J i wsp. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. Gastrointest Endosc 2013.*

Wskazania do leczenia przeciwkrzepliowego (przeciwpłytkowego i przeciwkrzepliowego)

- prewencja pierwotna i wtórna* choroby niedokrwiennej
- prewencja udarów i zatorowości systemowej u chorych z migotaniem przedsionków
- wszczepienie sztucznej lub biologicznej (do 3m-cy) zastawki serca
- prewencja żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych po endoprotezoplastyce biodra i kolana
- zakrzepica żył głębokich
- zatorowość płucna

**2% populacji
w rozwiniętych
społeczeństwach**

**NOAC:VKA
1:10-15**

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych przeciwkrzepliwie

- kiedy przerwać?**
- kiedy ponownie włączyć leczenie?**

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych przeciwkrzepliwie



	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia
Niskie ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych		
Wysokie ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych		

Veitch A et al. Guidelines for the treatment of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. Gut 2008.

Stratyfikacja ryzyka krwawienia związanego z endoskopią

Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia (>1%) ± brak możliwości endoskopowej hemostazy *
endoskopia diagnostyczna ± biopsja (górnym, dolnym [#] odcinek przewodu pokarmowego, enteroskopia)	polipektomia, EMR, ESD 0.7-8.6 → 22%
ECPW bez sfinkterotomii	ECPW + sfinkterotomia
protezowanie dróg żółciowych / trzustkowych	leczenie żyłaków przełyku
enteroskopia	ablacja zmian nowotworowych
protezowanie przewodu pokarmowego bez dilatacji	rozszerzanie zwężeń balonowe lub <i>bougie</i> *
endoskopia kapsułkowa	PEG*
EUS bez biopsji	EUS + biopsja*
	cystogastro-/duodenostomia*

Veitch A i wsp. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. Gut 2008.

Boustière C i wsp. Endoscopy and antiplatelet agents.ESGE Guideline. Endoscopy 2011.

Stratyfikacja ryzyka zatorowo-zakrzepowego

Ryzyko zatorowo-zakrzepowe	Wysokie	Umiarkowane	Niskie
migotanie przedsionków	udar/TIA (<3 m-ce) CHADS ₂ 5-6 pkt choroba reumatyczna	CHADS ₂ 3-4 pkt	CHADS ₂ 0-2 pkt bez udaru w wywiadzie
mechaniczna zastawka serca	zastawka mitralna udar/TIA (<3 m-ce)	zastawka aortalna z czynnikami ryzyka	zastawka aortalna bez czynników ryzyka
żylna choroba zatorowo-zakrzepowa	VTE (<3 m-ce) trombofilia (deficyt białka C, S, AT lub APLA)	VTE 3-12 m-cy	VTE > 12 m-cy
stent naczyniowy	DES < 12 miesięcy BMS < 6 miesięcy	-	DES > 12 miesięcy BMS > 6 miesięcy

Skala CHADS₂ do stratyfikacji ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z migotaniem przedsionków

Symbol	Czynnik ryzyka	Punkty
C	Niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
H	Nadciśnienie tętnicze	1
A	Wiek > 75 lat	1
D	Cukrzyca	1
S	Udar lub przejściowy atak niedokrwienny lub epizod zatorowo-zakrzepowy	2

CHADS₂ - ≥ 5 pkt - wysokie ryzyko powikłań

Terapia „pomostowa” heparyną UFH/LMWH

Ryzyko zatorowo-zakrzepowe	Wysokie	Umiarkowane	Niskie
migotanie przedsionków	udar/TIA (<3 m-ce) CHADS ₂ 5-6 pkt choroba reumatyczna (+) 2C	CHADS ₂ 3-4 pkt +/-	CHADS ₂ 0-2 pkt bez udaru w wywiadzie
mechaniczna zastawka serca	zastawka mitralna udar/TIA (<3 m-ce) (+) 2C	zastawka aortalna z czynnikami ryzyka +/-	zastawka aortalna bez czynników ryzyka
żylna choroba zatorowo-zakrzepowa	VTE (<3 m-ce) trombofilia (deficyt białka C, S, AT lub APLA) (+) 2C	VTE 3-12 m-cy +/-	VTE > 12 m-cy
stent naczyniowy	DES < 12 miesięcy BMS < 6 miesięcy terapia pomostowa	-	DES > 12 miesięcy BMS > 6 miesięcy

**nie zabezpiecza przed wystąpieniem powikłań!
→brak wskazań**

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych VKA

	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia
Niskie ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych	<p>czy potrzebne? nie przerywaj leczenia</p>	<p>przerwij leczenie 5 dni przed (1B) sprawdź, czy INR < 1.5 powrót do normalnej dawki VKA wieczorem po zabiegu sprawdź INR po tygodniu</p>
Wysokie ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych	<p>nie przerywaj leczenia sprawdź INR tydzień przed zabiegiem wartość terapeutyczna → kontynuuj leczenie VKA zakres terapeutyczny < INR < 5 → zredukuj dawkę VKA</p>	<p>przerwij leczenie 5 dni przed (1B) rozważ terapię pomostową LWMH po 2 dniach (2C) nie podawaj LMWH w dniu zabiegu powrót do normalnej dawki VKA wieczorem po zabiegu kontynuuj LMWH do czasu uzyskania pożądanego INR</p>

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych NOAC

Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia
<p>RIW, API opuść 1 dawkę powrót do leczenia 1 dzień po</p> <p>DAB CrCl >50ml/min przerwij 1 dzień CrCl 30-50ml/min przerwij 2-3 dni CrCl <30ml/min* przerwij 2-5 dni powrót do leczenia 1 dzień po lub *rozważ zmianę na VKA</p>	<p>RIW, API opuść 2 dawki powrót do leczenia po 2-3 dniach</p> <p>DAB CrCL >50ml/min przerwij 2-3 dni CrCL 30-50ml/min przerwij 4 dni CrCL <30ml/min* przerwij > 5 dni powrót do leczenia 2-3 dni po lub *rozważ zmianę na VKA</p>

RIWaroksaban
APIxaban
DABigatran

Leki przeciwplatekcyjne

zmniejszenie agregacji płytek i zahamowanie tworzenia skrzepu

	aspiryna ASA	antagoniści receptora P2Y ₁₂		
		klopidogrel Plavix	prasugrel Effient	ticagrelor Brilinta
Mechanizm działania	nieodwracalne zahamowanie COX-1 i COX-2	nieodwracalne zahamowanie receptora P2Y ₁₂	nieodwracalne zahamowanie receptora P2Y ₁₂	odwracalne zahamowanie receptora P2Y ₁₂
Czas potrzebny do powrotu funkcji płytek	7 dni	5 – 7 dni	7 – 9 dni	3 – 5 dni

Price MJ i wsp. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin treated patients with stable coronary disease. J Am Coll Card 2012.

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych lekami przeciwplatetkowymi



Gastrointestinal Endoscopy

Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures

Gastrointest Endosc 2002



Endoscopy 2011

Guidelines for the management of antiplatelet therapy for endoscopic procedures

Andrew M Veitch, Trevor P Bagshaw, Tighe and Stuart Cairns

Gut 2008



Guidelines 445

Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline

Authors C. Boustière¹, A. Veitch², G. Vanbiervliet³, P. Bulois⁴, P. Deprez⁵, A. Laquiere¹, R. Laugier⁶, G. Lesur⁷, P. Mosler⁸, B. Nalet⁹, B. Napoleon¹⁰, B. Rembacken¹¹, N. Ajzenberg¹², J. P. Collet¹³, T. Baron¹⁴, J.-M. Dumonceau¹⁵

Institutions Institutions are listed at the end of article.

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych lekami przeciwplatetkowymi

Bleeding risk	Endoscopic procedure	Continuation of aspirin?	Continuation of clopidogrel or prasugrel?	
Low risk	EGD and colonoscopy +/- biopsy	Yes	Yes	
	EUS without FNA	Yes	Yes	
	Colonic polypectomy < 1 cm	Yes	No*	
	Dilation of digestive stenoses	Yes	No	
	EUS-FNA of solid masses	Yes	No	
	Digestive stenting	Yes	No	
	ERCP with stent placement or papillary balloon dilation without endoscopic sphincterotomy	Yes	Yes	
	Argon plasma coagulation	Yes	No†	
	High risk	EMR, ESD and ampullary resection	No	No
		Endoscopic sphincterotomy	Yes	No
Endoscopic sphincterotomy + large-balloon papillary dilation		No	No	
Colonic polypectomy > 1 cm		Yes	No*	
EUS-FNA of cystic lesions		No	No	
Percutaneous endoscopic gastrostomy		Yes	n. a.	
Esophageal variceal band ligation		Yes	No	

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych lekami przeciwplatetkowymi

Bleeding risk	Endoscopic procedure	Continuation of aspirin?	Continuation of clopidogrel or prasugrel?	
Low risk	EGD and colonoscopy +/- biopsy	Yes	Yes	
	EUS without FNA	Yes	Yes	
	Colonic polypectomy < 1 cm	Yes	No*	
	Dilation of digestive stenoses	Yes	No	
	EUS-FNA of solid masses	Yes	No	
	Digestive stenting	Yes	No	
	ERCP with stent placement or papillary balloon dilation without endoscopic sphincterotomy	Yes	Yes	
	Argon plasma coagulation	Yes	No†	
	High risk	EMR, ESD and ampullary resection	No	No
		Endoscopic sphincterotomy	Yes	No
Endoscopic sphincterotomy + large-balloon papillary dilation		No	No	
Colonic polypectomy > 1 cm		Yes	No*	
EUS-FNA of cystic lesions		No	No	
Percutaneous endoscopic gastrostomy		Yes	n. a.	
	Esophageal variceal band ligation	Yes	No	

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych lekami przeciwplatetkowymi

Bleeding risk	Endoscopic procedure	Continuation of aspirin?	Continuation of clopidogrel or prasugrel?
Low risk	EGD and colonoscopy +/- biopsy	Yes	Yes
	EUS without FNA	Yes	Yes
	Colonic polypectomy < 1 cm	Yes	No*
	Dilation of digestive stenoses	Yes	No
	EUS-FNA of solid masses	Yes	No
	Digestive stenting	Yes	No
	ERCP with stent placement or papillary balloon dilation without endoscopic sphincterotomy	Yes	Yes
	Argon plasma coagulation	Yes	No†
High risk	EMR, ESD and ampullary resection	No	No
	Endoscopic sphincterotomy	Yes	No
	Endoscopic sphincterotomy + large-balloon papillary dilation	No	No
	Colonic polypectomy > 1 cm	Yes	No*
	EUS-FNA of cystic lesions	No	No
	Percutaneous endoscopic gastrostomy	Yes	n. a.
	Esophageal variceal band ligation	Yes	No

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych lekami przeciwplatetkowymi

	Niskie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia
Niskie ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych	czy potrzebne? nie przerywaj leczenia	Przerwij przed CLO 7 dni PRA 7 dni TIC 5 dni włącz /nie przerywaj ASA
Wysokie ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych	nie przerywaj leczenia	skonsultuj się z kardiologiem nie przerywaj ASA

aspiryna (ASA)

poходne tienopirydyny (CLOpidogrel, PRAsugrel, TICagrelor)

Veitch A i wsp. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. Gut 2008.
Boustière C i wsp. Endoscopy and antiplatelet agents.ESGE Guideline. Endoscopy 2011.
Douketis J i wsp. Perioperative management of antithrombotic therapy. Chest 2012.

Zabiegi endoskopowe u chorych leczonych lekami przeciw płytkowymi

- **abcyksymab**
inhibitor receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa
odstawić 12-24 godz. przed każdym zabiegiem
diagnostycznym i terapeutycznym
- **eptyfibatyd**
odstawić 2-4 godz. przed planowanym zabiegiem
terapeutycznym

Krwawienie z przewodu pokarmowego u chorych leczonych przeciwkrzepliwie

- jak zapobiegać?**
- jak leczyć?**
- jak postępować po wystąpieniu krwawienia?**

Częstość krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych leczonych warfaryną

warfaryna

powikłania krwotoczne 1- 5%

**częstość występowania krwawienia
zależna od wartości INR**

utrzymanie INR w zakresie terapeutycznym

Częstość krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych leczonych warfaryną

warfaryna

powikłania krwotoczne 1- 5%

częstość występowania krwawienia
zależna od wartości INR

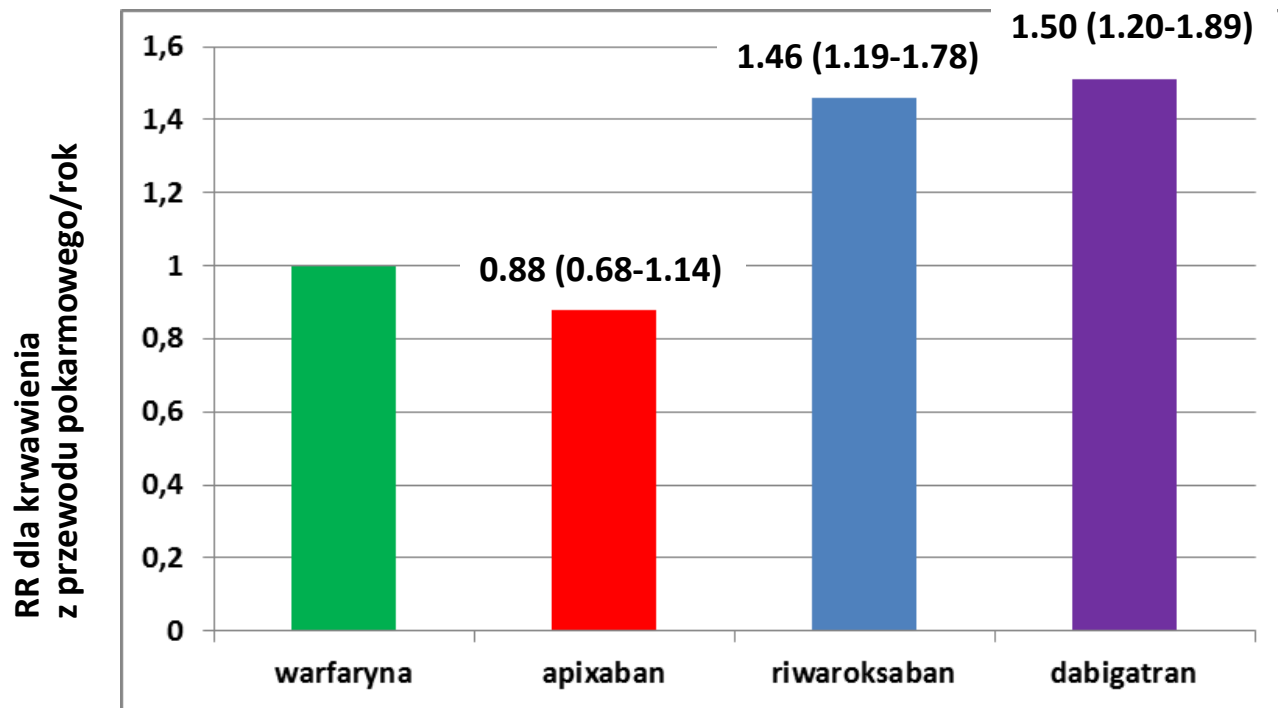
utrzymanie INR w zakresie terapeutycznym

Interakcje

Nasilenie działania warfaryny: Allopurynol, amiodaron, amoksycylina, argatroban, azapropazon, azytromycyna, bezafibrat, celekoksyb, cefamandol, cefaleksyna, fefamenoksym, cefmetazol, cefmenoksym, cefoperazon, cefuroksym, cymetydyna, cyprofloksacyna, kapecytabina, karboksyurydyna, klarytromycyna, klofibrat, kodeina, kwas acetylosalicylowy, kwas walproinowy, cyklofosamid, dekstropropoksyfen, dekstrotyroksyna, digoksyna, disulfiram, doksycyklina, erytromycyna, etopozyd, fenofibrat, feprazon, flukonazol, fluorouracyl, flutamid, fluwastatyna, gemfibrozyl, grepafloksacyna, gatyfloksacyna, indometacyna, szczepionka przeciw grypie, interferon alfa i beta, ifosfamid, izoniazyd, itrakonazol, ketokonazol, latamoksef, leflunomid, lepirudyna, lewofloksacyna, lowastatyna, metolazon, metotreksat, metronidazol, mikonazol (również w postaci żelu do stosowania w jamie ustnej), moksyfloksacyna, kwas nalidyksowy, norfloksacyna, ofloksacyna, NLPZ (np. ibuprofen, katoprofen, naproksen, diklofenak), omeprazol, oksyfenbutazon, paracetamol (po 1–2 tyg. stosowania), fenylobutazon, piroksykam, proguanil, propafenon, propranolol, chinina (np. w napojach typu tonik), chinidyna, rofekoksyb, roksytromycyna, simwastatyna, sulfafurazol, sulfametyzol, sulfametoksazol z trimetoprimem, sulfafenazol, sulfipirazon, sulfofenur, sulindak, steroidowe hormony anaboliczne i androgenne, tamoksyfen, tegafur, tetracyklina, tolmetyna, tramadol, trastuzumab, troglitazon, wit. A, wit. E, wodzian chloralu, zafirlukast.

Niektóre preparaty pochodzenia naturalnego (zawierające wyciągi z miłorzębu, czosnku, arcydzięgla, papai, szaławii), jak również wyroby z żurawiny oraz alkohol u chorych z niewydolnością wątroby.

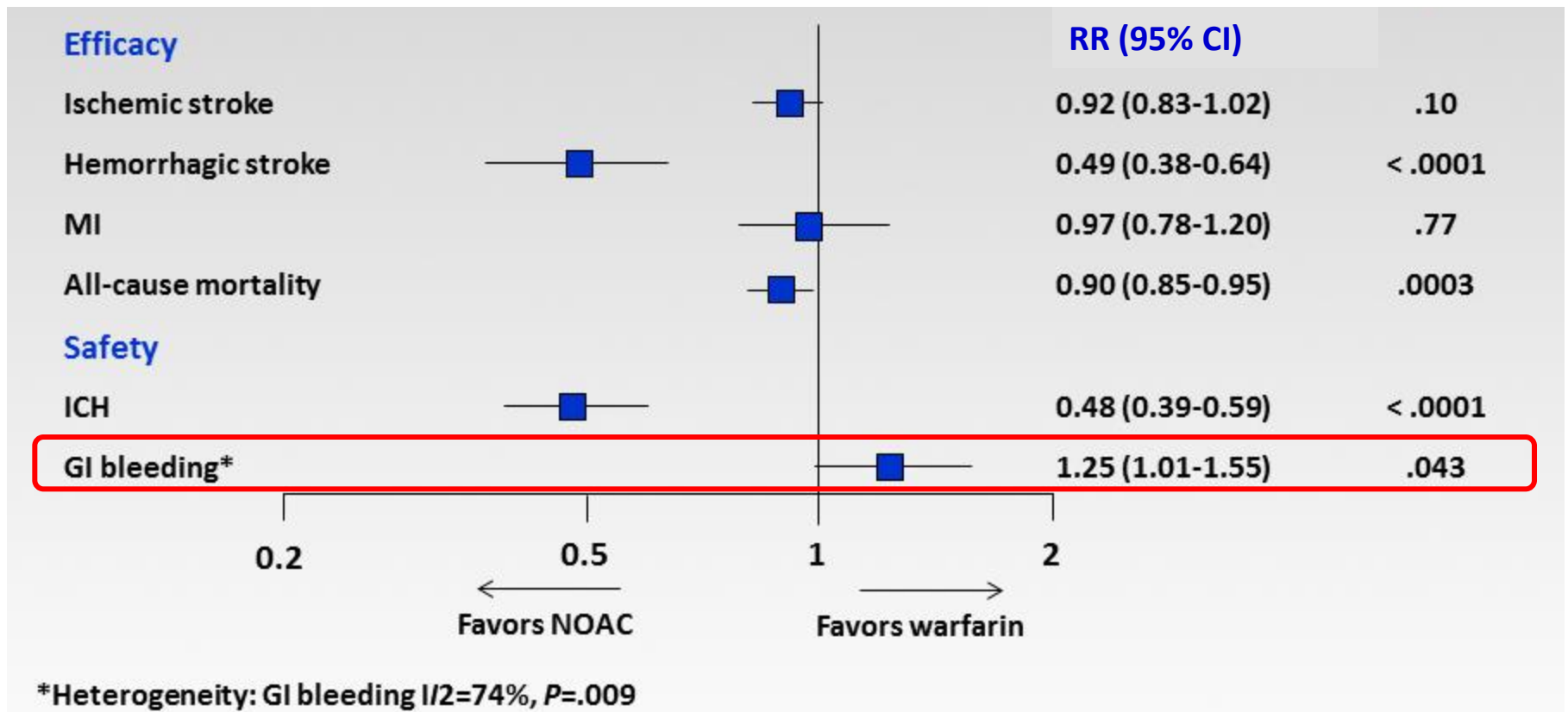
Krwawienie z przewodu pokarmowego u chorych stosujących nowe doustne leki przeciwkrzepliwe



Bytzer P i wsp. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2013.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego w czasie leczenia NOAC vs warfaryna – metaanaliza

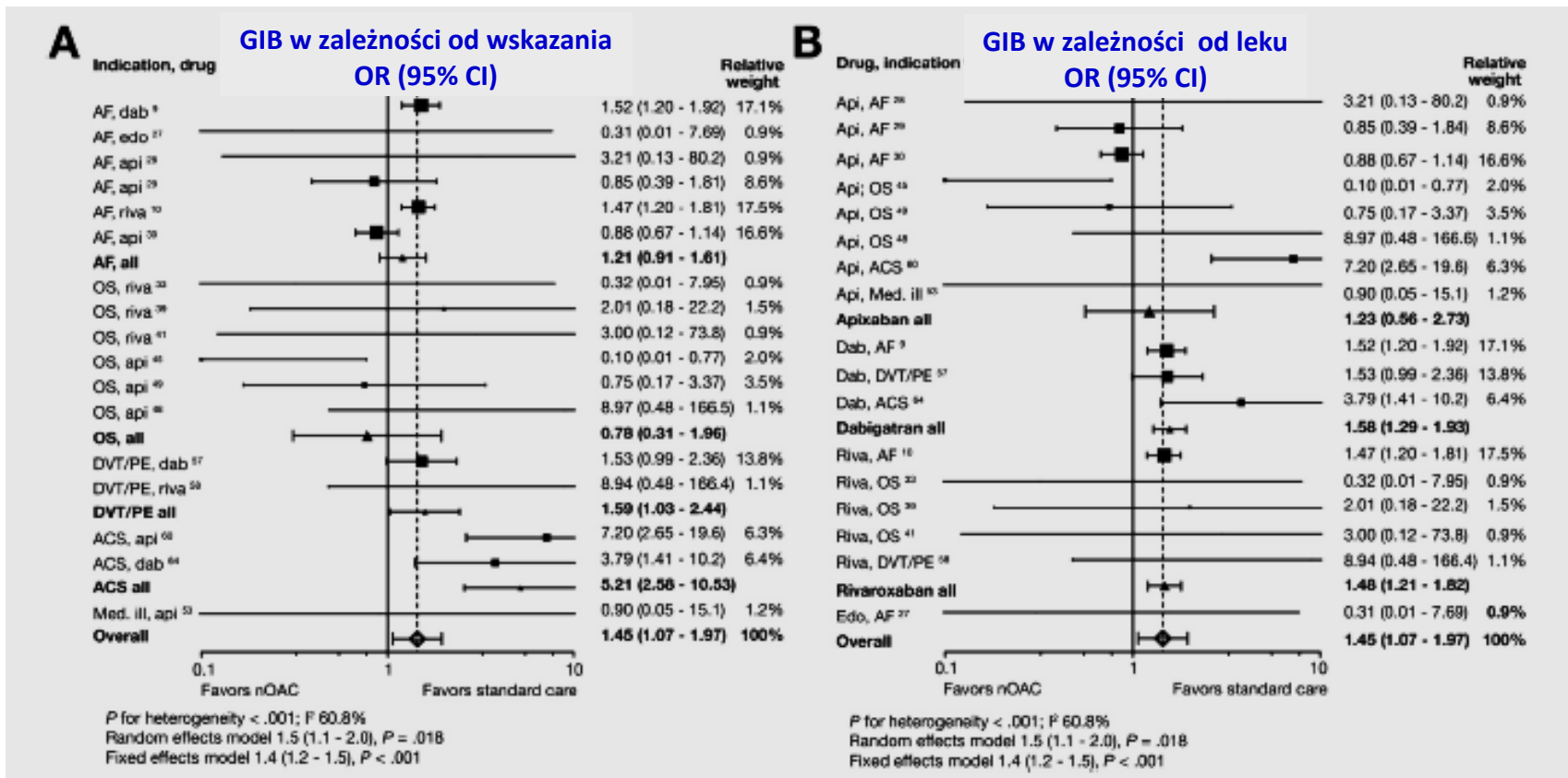
48 RCT (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI) w okresie I 2009 – XI 2013
n = 71 683, w tym NOAC = 42 411 vs warfaryna = 29 272



Ruff CT i wsp. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis of randomized trials. Lancet 2014.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego w czasie leczenia NOAC – metaanaliza

43 RCT - NOAC vs inne metody leczenia (LMWH, VKA, AP, bez leczenia)
n = 151 578



Holster IL i wsp. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2013.

Absorpcja i eliminacja NOAC

Bioavailability



Active anticoagulant present in GI tract



Renal excretion



Hepatic metabolism



Warfarin	100%	None	None	High
Dabigatran	7%	High	High	Low
Rivaroxaban	66%	Moderate	Moderate	Moderate
Apixaban	50%	Moderate	Moderate	Moderate

Desai J i wsp. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. Throm Hemostasis 2013.

Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

D. Caldeira^{*,†,‡}, M. Barra^{*}, A. Ferreira^{*}, A. Rocha^{*}, A. Augusto^{*}, F. J. Pinto[§], J. Costa^{*,†,¶,***} & J. J. Ferreira^{*,†}

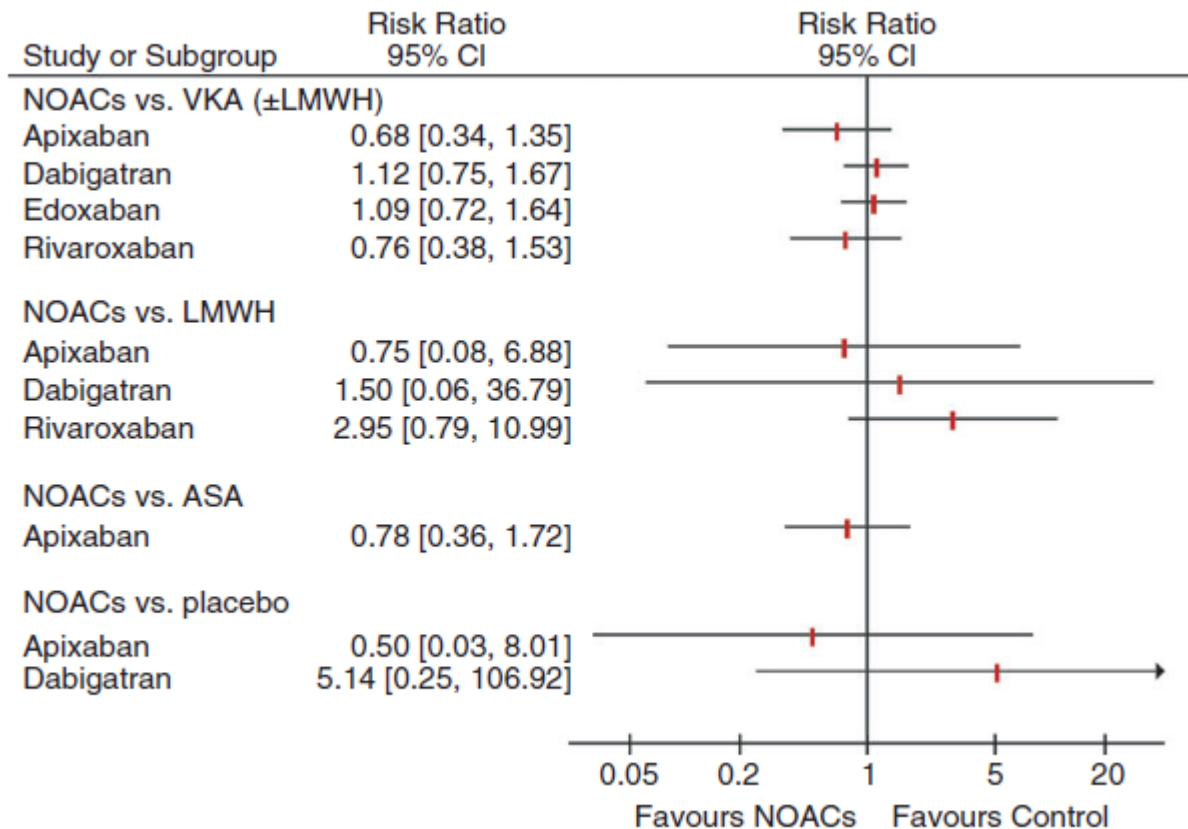
^{*}Clinical Pharmacology Unit, Instituto de Medicina Molecular, Lisbon, Portugal.

[†]Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal.

[‡]Cardiology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.

SUMMARY

Background Gastrointestinal patients. No with increase ever, more in



Postępowanie u chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego

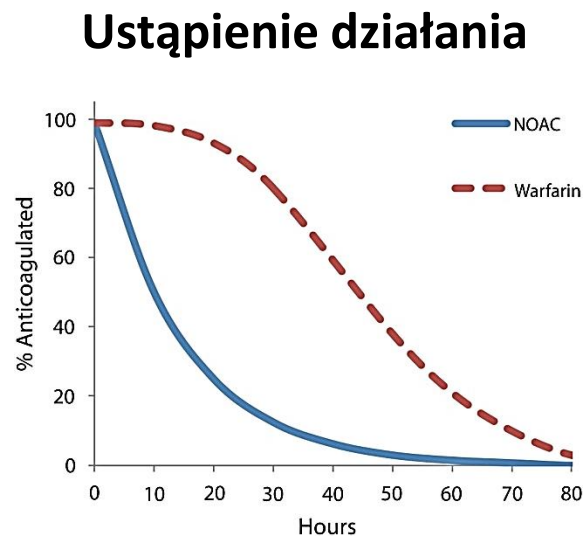
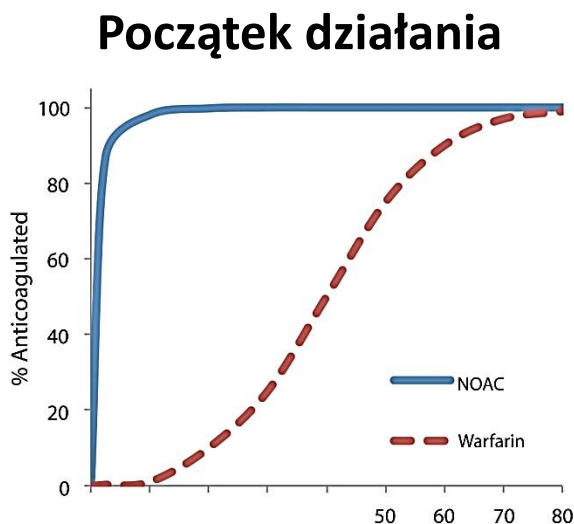
- **resuscytacja wg zasad ABC**
A-airway, B-breathing, C-circulation
utrzymanie prawidłowych parametrów hemodynamicznych !
- **ocena ciężkości krwawienia**
- **ocena stopnia antykoagulacji**
 - UFH - aPTT
 - VKA - INR
 - NOAC - brak testów laboratoryjnych , ale jeśli
aPTT (dabigatran)
PT (riwaroksaban/apiksaban) w normie
→ krwawienie nie jest związane z „przedawkowaniem” NOAC
- **hemostaza endoskopowa, farmakoterapia**
- **„odwrócenie” działania leków przeciwkrzepliowych**

Barada K i wsp. Gastrointestinal bleeding in the setting of anticoagulation and antiplatelet therapy. J Clin Gastroenterol 2007.

Holster L i wsp. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. J Gastrointest Liver Dis 2013.

Charakterystyka działania nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych

- **czas**
krótki półokres trwania (5-13 godzin)
najlepszym antidotum w krwawieniach
nie zagrażających życiu

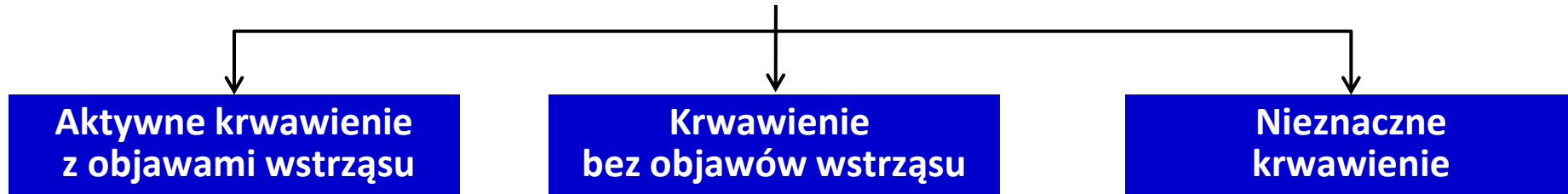


*Heidbuchel H i wsp. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur. Heart J 2013.
Desai J i wsp. Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. Gastrointest Endosc 2013.*

Objawy ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych leczonych NOAC

Ocena kliniczna i resuscytacja

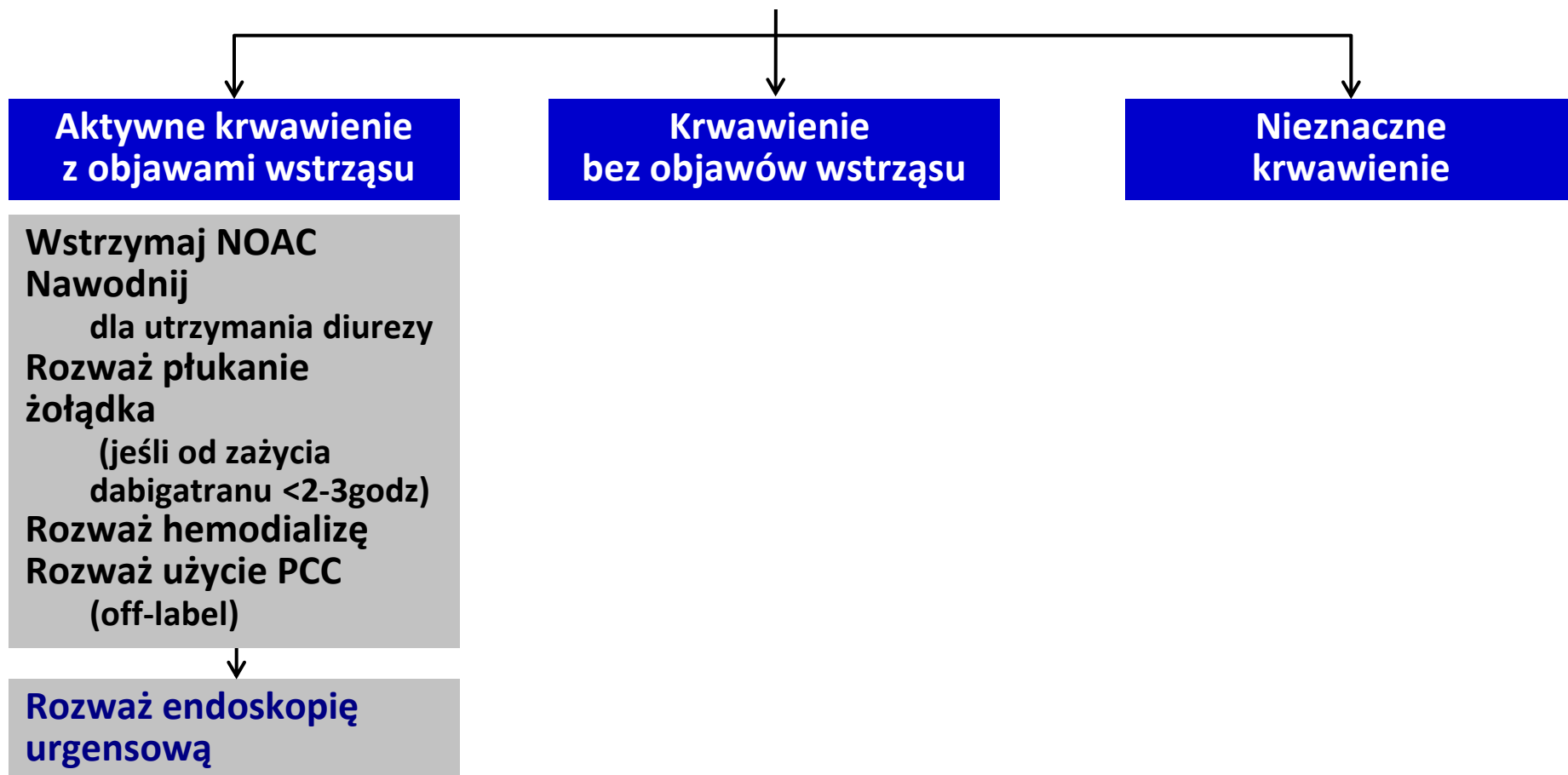
Badania laboratoryjne: grupa krwi, próba krzyżowa, morfologia, INR, aPTT, fibrynogen



Objawy ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych leczonych NOAC

Ocena kliniczna i resuscytacja

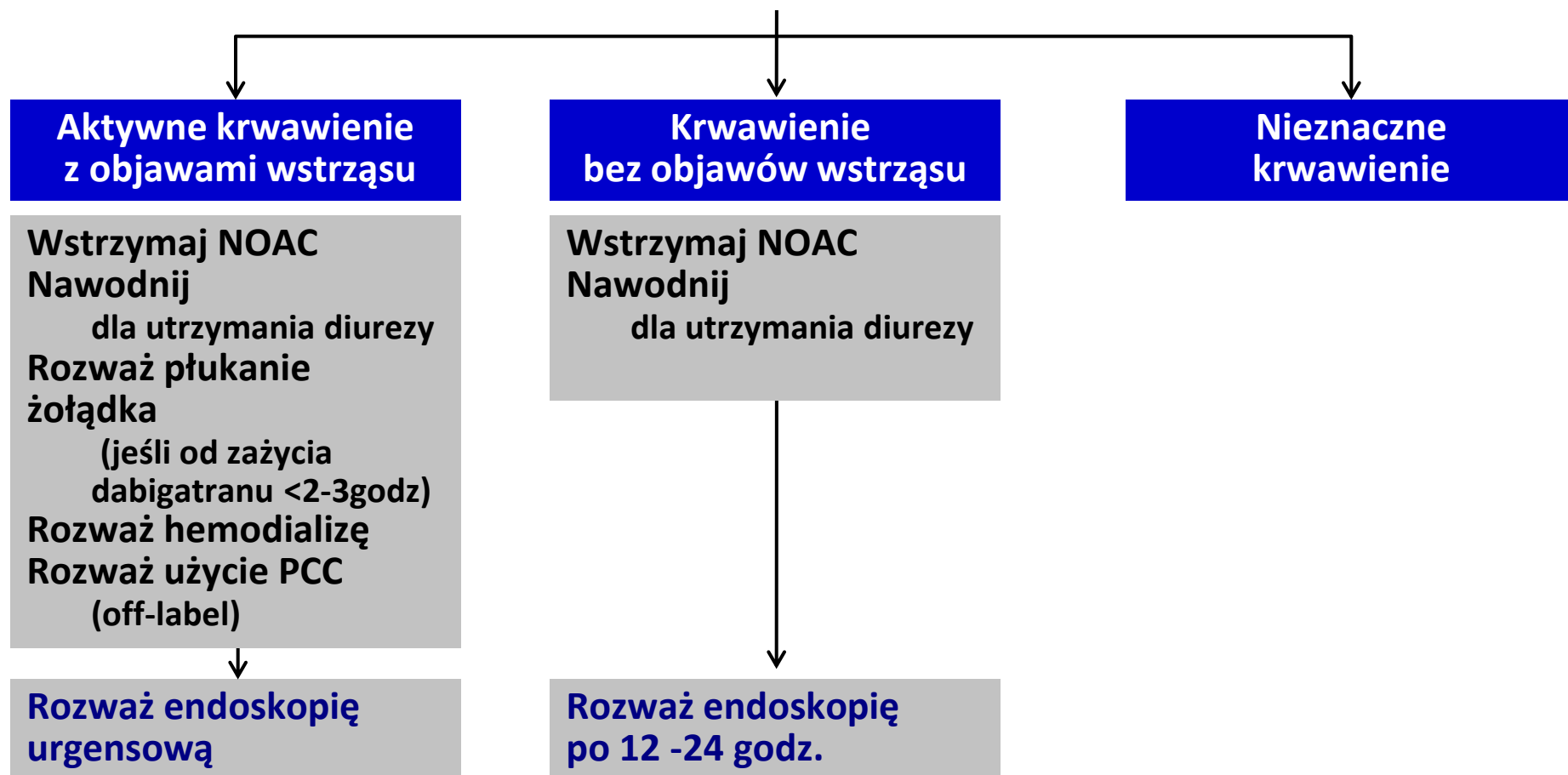
Badania laboratoryjne: grupa krwi, próba krzyżowa, morfologia, INR, aPTT, fibrynogen



Objawy ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych leczonych NOAC

Ocena kliniczna i resuscytacja

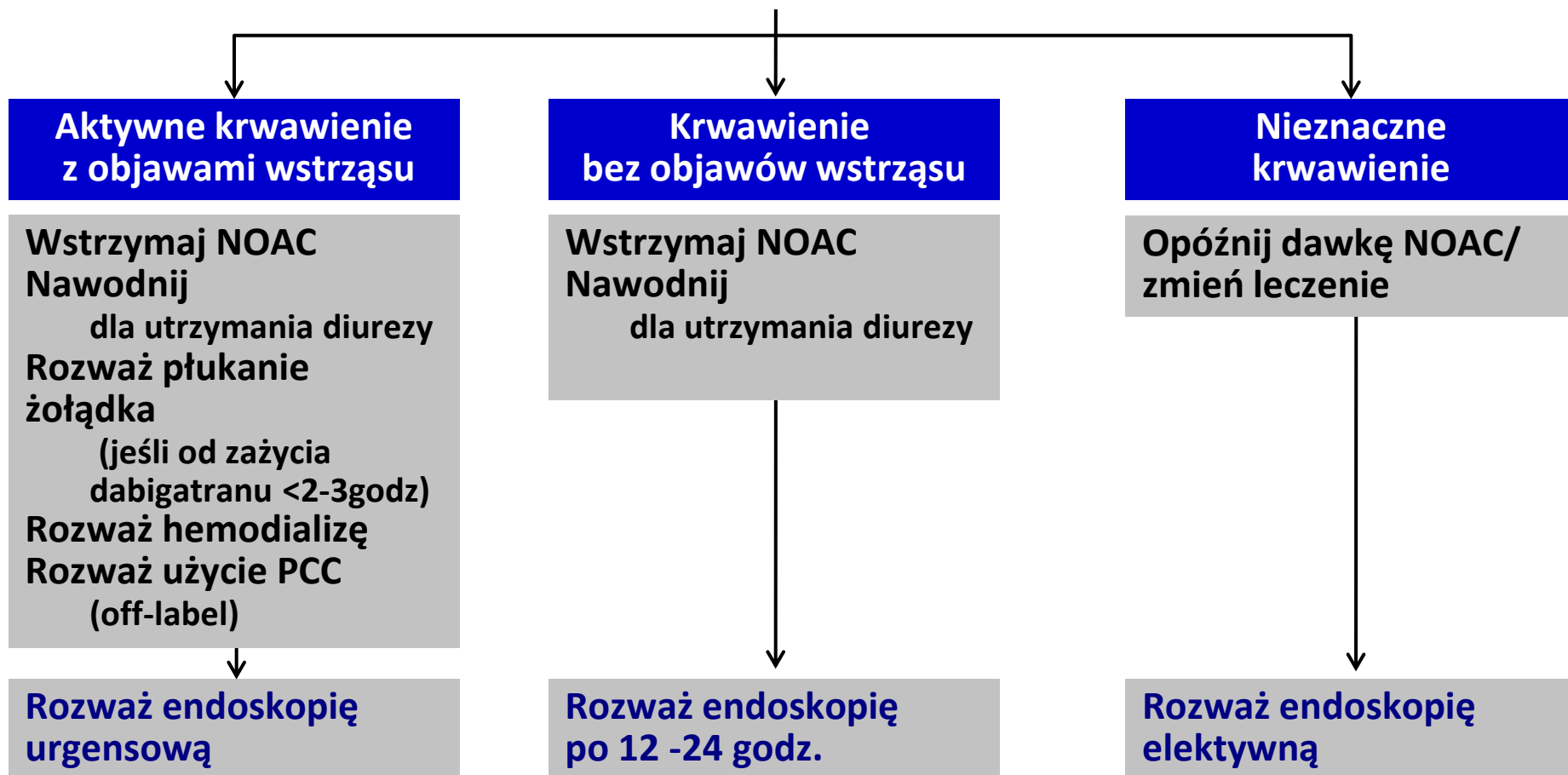
Badania laboratoryjne: grupa krwi, próba krzyżowa, morfologia, INR, aPTT, fibrynogen



Objawy ostrego krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych leczonych NOAC

Ocena kliniczna i resuscytacja

Badania laboratoryjne: grupa krwi, próba krzyżowa, morfologia, INR, aPTT, fibrynogen



„Odwrócenie” przeciwkrzepliwego działania VKA

- **witamina K**
5-10 mg IV



- **osocze świeżo mrożone - FFP**
10-30 ml/kg m.c.



- **koncentrat czynników zespołu protrombiny – PCC**
(II, VII, IX, X + białko C i S)
INR \geq 5 - 50 U/kg
INR < 5 - 25 U/kg



- **rekombinowany aktywny czynnik VIIa**
100ug/kg



„Odwrócenie” przeciwwkrzepliwego działania NOAC

Dabigatran (cząstka lipofilna)

- węgiel aktywowany
(najpóźniej w ciągu 1-2 h od zażycia leku)
+ hemodializa (CrCl < 30ml/min)
- FFP -10-20 ml/kg
- koncentrat czynników zespołu protrombiny *
25 U/kg , można powtórzyć 1-2.krotnie
- koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny - **aPCC** *
50 U/kg, maksymalnie 200 j.m./kg/d
- rekombinowany czynnik VIIa*
100 µg/kg
- desmopresyna (DDAVP)
0.3 µg/kg

Riwaroksaban, apixaban

- koncentrat czynników zespołu protrombiny *
25 U/kg , można powtórzyć 1-2.krotnie
- rekombinowany czynnik VIIa *
100µg/kg

* wskazanie pozarejestacyjne

Heidbuchel H i wsp. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur. Heart J 2013.

Poszukiwanie antidotum w stosunku do NOAC

w trakcie badań klinicznych

- **andexanet alfa** (Portola Pharmaceuticals)
białko rekombinowane wiążące się
z miejscem receptorowym dla inhibitora czynnika Xa
- **aripazine**
mała cząsteczka, odwraca efekt
inhibitorów Xa, inhibitorów trombiny i LMWH
przez wiązanie z antykoagulantem
- **idarucizumab**
humanizowane przeciwciało
wiążące inhibitory trombiny

Objawy przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych stosujących NOAC

**ANN
MED**

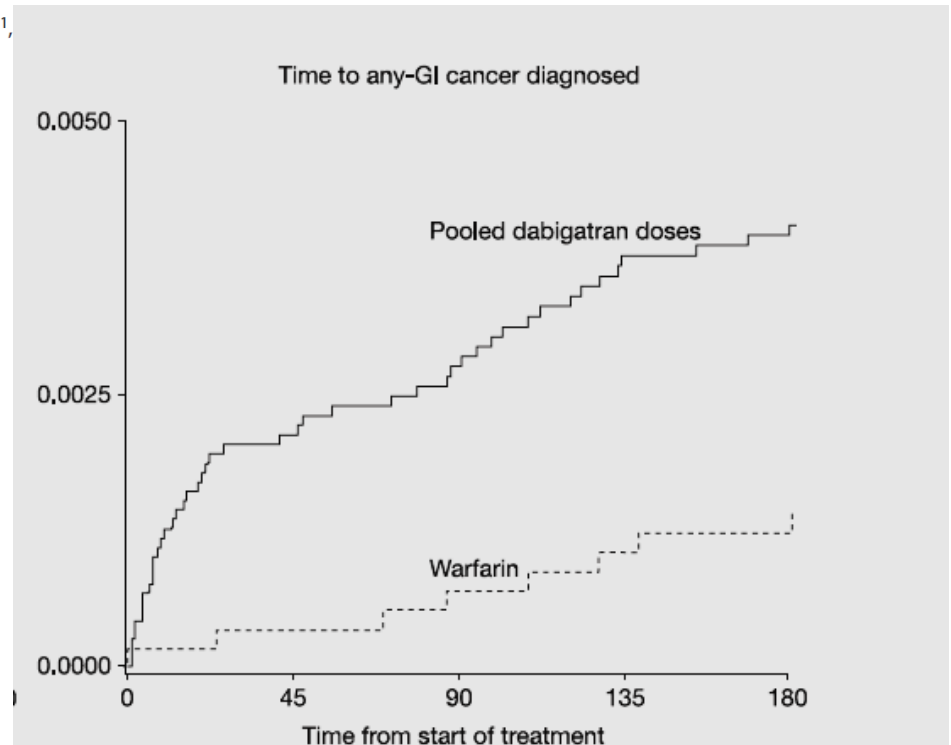
Annals of Medicine, 2014; Early Online: 1–7
© 2014 Informa UK, Ltd.
ISSN 0785-3890 print/ISSN 1365-2060 online
DOI: 10.3109/07853890.2014.952327

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions?

Andreas Clemens^{1,2}, Andreas Strack³, Herbert Noack⁴, Stavros Konstantinides¹, Gregory Y. H. Lip⁶



Objawy przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych stosujących NOAC

**ANN
MED**

Annals of Medicine, 2014; Early Online: 1–7
© 2014 Informa UK, Ltd.
ISSN 0785-3890 print/ISSN 1365-2060 online
DOI: 10.3109/07853890.2014.952327

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions?

Andreas Clemens^{1,2}, Andreas Strack³, Herbert Noack⁴, Stavros Konstantinides¹, Martina Brueckmann^{2,5} & Gregory Y. H. Lip⁶

Krwawienie z pp w przebiegu terapii NOAC może ujawniać obecność zmian nowotworowych „stress-test”

**→ badanie FOBT i HB
2-4 tygodnia od włączenia NOAC**



<http://listverse.files.wordpress.com/2007/10/good-luck-sign>



Take-home message

- Wykonanie endoskopii u chorych wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych należy (jeśli to możliwe) odroczyć do momentu możliwości odstawienia leczenia przeciwzakrzepowego
- Decyzja o leczeniu pomostowym (nie dotyczy NOAC) powinna być uzależniona od ryzyka wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych
- Postępowanie okołozabiegowe u chorych leczonych NOAC zależy głównie od wydolności nerek



Take-home message

- **Leki przeciwplatekcyjne i przeciwkrzepliwe zwiększają ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego**
 - aspiryna **2x ↑**
 - warfaryna, NOAC – **ok. 1.5 x ↑**
 - DAPT + NOAC (potrójna terapia) **3x ↑**
- **Postępowanie w krwawieniu z przewodu pokarmowego w czasie leczenia NOAC nie odbiega od ogólnych standardów postępowania, ale preferowana strategia „wait and watch”**
- **W każdym przypadku należy oszacować bilans ryzyka i korzyści wynikających z kontynuacji lub zaprzestania leczenia przeciwkrzepliwego**

