

# Leczenie przeciwkrzepliwe w okresie okołoperacyjnym u chorych stosujących doustne antykoagulanty — *bridging therapy*

## Anticoagulant therapy during perioperative treatment in patients treated with oral anticoagulants — *bridging therapy*

Tomasz Urbanek

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

---

### Abstract

*Due to the common use of oral anticoagulants in the treatment of vascular diseases and their complications the number of patients treated chronically with anticoagulants who require diagnostic and therapeutic procedures is still growing up. This concerns often the patients scheduled for surgical procedures that, in the cases of anticoagulant therapy continuation, can lead to the high rate of bleeding.*

*In the paper, the current data and opinions concerning the modification of oral anticoagulant therapy in patients undergoing invasive procedures were presented. The role of the proper risk level assessment and individual management related to the current risk of venous thrombo-embolism and bleeding complications were emphasized.*

**Key words:** oral anticoagulants, surgery, perioperative treatment

### Streszczenie

*Powszechne stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych w leczeniu chorób układu naczyniowego i ich powikłań sprawia, że coraz częściej mamy do czynienia z chorymi stosującymi przewlekle leki antykoagulacyjne. Tak jak i pozostała część populacji także ta grupa pacjentów wymaga niejednokrotnie planowych zabiegów diagnostyczno-terapeutycznych, w tym procedur chirurgicznych związanych ze wzrostem potencjalnych powikłań krwotocznych w przypadku kontynuacji leczenia antykoagulacyjnego. W pracy przedstawiono aktualne poglądy i opinie dotyczące sposobów modyfikacji leczenia antykoagulacyjnego u pacjentów stosujących doustne leki przeciwkrzepliwe, których leczenie wymaga procedur inwazyjnych. Zwrócono uwagę na konieczność właściwej oceny poziomu ryzyka oraz indywidualizacji postępowania związanych z aktualnym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i powikłań krwotocznych.*

**Słowa kluczowe:** doustne antykoagulanty, chirurgia, leczenie okołoperacyjne

Acta Angiol 2008; 14, 4: 111–124

---

### Address for correspondence (Adres do korespondencji):

dr hab. Tomasz Urbanek  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyni SUM  
ul. Ziołowa 45–47, 40–635 Katowice  
e-mail: urbanek.tom@interia.pl

## Wstęp

Duża liczba chorych leczonych przewlekle doustnymi lekami antykoagulacyjnymi sprawia, że coraz częściej spotykamy się z sytuacją wymagającą uwzględnienia faktu stosowania tego typu terapii w przypadku konieczności wykonania planowych zabiegów diagnostycznych lub terapeutycznych [1]. Według szacunkowych danych w Stanach Zjednoczonych doustne leki przeciwkrzepliwe stale przyjmuje około 2–2,5 miliona chorych, a wśród nich rocznie u około 250 000 istnieje konieczność czasowego zaprzestania terapii lub modyfikacji leczenia ze względu na planowane procedury inwazyjne [2, 3].

Uwzględniając rozpowszechnienie tego typu leczenia, istotne staje się przeanalizowanie i przedstawienie aktualnych poglądów dotyczących zasad modyfikacji terapii antykoagulacyjnej w okresie okołozabiegowym u chorych, którzy stosują przewlekle doustne leki antykoagulacyjne.

### **Ocena poziomu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku zakończenia terapii antykoagulacyjnej. Ocena ryzyka powikłań krwotocznych**

Sposób modyfikacji terapii antykoagulacyjnej w okresie okołozabiegowym powinien wynikać zarówno z ryzyka potencjalnych powikłań krwotocznych w przypadku utrzymania dotychczasowego leczenia, jak i oceny stopnia ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w przypadku zakończenia stosowania antykoagulantów. Do grupy chorych, u których najczęściej stosuje się doustne leki przeciwkrzepliwe w leczeniu przewlekłym, należą pacjenci po implantacji mechanicznej zastawki serca, chorzy z przewlekłym migotaniem przedsionków oraz chorzy po epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [1, 3]. Każda z tych grup obejmuje pacjentów, u których może występować zarówno wysokie, jak i zdecydowanie niższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (tab. 1).

### **Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa**

Odsetek nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zależy zarówno od czasu, jaki upłynął od wystąpienia zakrzepicy, jak i jej przyczyny [1]. W przypadku braku terapii antykoagulacyjnej należy spodziewać się do 40% nawrotów w ciągu pierwszego miesiąca [4]. W 2. i 3. miesiącu ryzyko nawrotu maleje do 10% miesięcznie, a w okresie późniejszym szacuje się je na około 3–20% rocznie w zależności od przyczyny wywołującej (przy istotnym wzroście odsetka nawrotów w przypadku trombofilii, choroby nowotworowej czy zakrzepicy idiopatycznej) [1, 3–5].

### **Migotanie przedsionków**

W populacji pacjentów z przewlekłym migotaniem przedsionków średnie roczne ryzyko udaru mózgu na tle zatorowym szacuje się na 3–7%. Może się ono jednak istotnie różnić w wypadku poszczególnych osób [1, 3, 5]. U pacjentów z grupy niskiego ryzyka powikłań zatorowych (chorzy w wieku < 65 lat, bez dodatkowych czynników ryzyka) roczne ryzyko udaru będącego powikłaniem zatorowym przewlekłego migotania nie przekracza 1–2%, nawet mimo braku terapii antykoagulacyjnej. Z drugiej strony w grupie chorych wysokiego ryzyka sięgać może ono 12–15%/rok (w szczególności wśród chorych po wcześniejszym epizodzie niedokrwiennym i u pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka niestosujących leczenia antykoagulacyjnego) [6]. Za potencjalne czynniki ryzyka tego typu powikłań uważa się następujące współistniejące z migotaniem przedsionków: wiek powyżej 75 lat, zastoinową niewydolność krążenia (CHF), nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, przebyty udar niedokrwienny lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*) oraz stan po implantacji mechanicznej zastawki serca [7, 8]. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w stratyfikacji poziomu ryzyka opartej na skali CHADS<sub>2</sub> (*Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes, history of Stroke or TIA*). Każdy z czynników ryzyka to jeden punkt według skali, w przypadku przebytego udaru lub TIA — 2 punkty [9].

### **Stan po wszczępieniu zastawki mechanicznej serca**

Za czynniki istotnie zwiększające ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych przyjmuje się implantację zastawki w pozycji mitralnej, implantację zastawek starszego typu lub też stan po implantacji więcej niż jednej zastawki serca [5, 8]. Wśród innych czynników wpływających na wzrost ryzyka tego rodzaju powikłań wymienia się współistnienie migotania przedsionków, wcześniejszy epizod zatorowy, TIA lub udar na tle zatorowym, kardiomiopatię lub też obniżoną wartość frakcji wyrzutowej wynikającą z ciężkiej dysfunkcji lewej komory oraz nadkrzepliwość [8]. W przypadku zastawek starszego typu największe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych odnotowuje się w przypadku implantacji zastawek kulkowych („*caged-ball*”, np. Star-Edwards, DeBakey, Cooley-Cutter) oraz zastawek z pojedynczym uchylnym dyskiem („*tilting disc*” np. Björk-Shiley, Medtronic-Hall, Omniscarbon, Wadsworth-Cutter) [5, 7]. Zastawki kolejnych generacji (np. St Jude, Carbomedics, Duromedics) charakteryzuje znacznie niższe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. W przypadku bioprotez (np. Carpentier-Edwards, Xe-

**Table I.** Klasyfikacja poziomu ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych uwzględniająca aktualne ryzyko powikłań w zależności od wskazań do leczenia antykoagulacyjnego. Na podstawie: [1, 3, 6, 8, 11, 14, 35]

Ryzyko	Czynniki ryzyka
<b>Wysokie*</b>	
Mechaniczna zastawka serca	Stan po implantacji zastawki mechanicznej w pozycji mitralnej Stan po implantacji zastawki mechanicznej serca starszego typu (np. typu Star-Edwards lub Björk-Shiley) w pozycji aortalnej lub mitralnej Stan po implantacji zastawki mechanicznej z innymi czynnikami ryzyka** Stan po implantacji mechanicznej zastawki serca w okresie < 3 miesiące Stan po implantacji więcej niż jednej mechanicznej zastawki serca
Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków (CHADS <sub>2</sub> 5–6 pkt)*** Migotanie przedsionków + przebyty udar lub TIA (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) Migotanie przedsionków + przebyty epizod zatorowy pochodzenia sercowego (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) Migotanie przedsionków + choroba reumatyczna serca Udokumentowany zakrzep w obrębie jam serca Migotanie przedsionków + mechaniczna zastawka serca w jakimkolwiek umiejscowieniu
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie 1–3 miesięcy Epizod zakrzepowo-zatorowy w przebiegu: niedoboru białka C, S, ATIII, homozygoty cz.V Leiden, zespołu antyfosfolipidowego lub złożonych postaci trombofilii Stan nadkrzepliwości (duże prawdopodobieństwo) — na podstawie dwóch lub więcej epizodów zakrzepowo-zatorowych (idopatycznych) w układzie żylnym bądź tętniczym Epizod żylny choroby zakrzepowo-zatorowej związany z wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym (konieczna indywidualizacja postępowania w zależności od rodzaju zabiegu, schorzenia i czynników współistniejących — zwykle chory z grupy wysokiego lub umiarkowanego ryzyka)
<b>Umiarkowane*</b>	
Mechaniczna zastawka serca	Stan po implantacji mechanicznej zastawki serca nowszego typu (np. zastawka dwupłatkowa) w pozycji aortalnej ze współistniejącym jednym z czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, takich jak: (1) migotanie przedsionków, (2) wcześniejszy udar mózgu lub TIA na tle zatorowym lub (3) inne czynniki ryzyka powikłań udarowych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zastoinowa niewydolność krążenia, wiek > 75 lat)
Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków z czynnikami ryzyka (CHADS <sub>2</sub> 3–4)***
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa w okresie 3–12 miesięcy Lżejsze postaci trombofilii (heterozygota V Leiden, mutacja genu protrombiny) Epizod żylny choroby zakrzepowo-zatorowej związany z wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym (konieczna indywidualizacja postępowania w zależności od rodzaju zabiegu, schorzenia i czynników współistniejących — zwykle chory z grupy wysokiego lub umiarkowanego ryzyka) Aktywna choroba nowotworowa
<b>Niskie*</b>	
Mechaniczna zastawka serca	Nowy model mechanicznej zastawki serca w pozycji aortalnej przy braku istotnych czynników ryzyka w tym migotania przedsionków, przebytego udaru lub TIA**
Migotanie przedsionków	Migotanie przedsionków bez licznych czynników ryzyka zatorowości pochodzenia sercowego (CHADS <sub>2</sub> 0–2)***, bez udaru mózgu lub TIA w wywiadzie
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Epizod żylny choroby zakrzepowo-zatorowej > 12 miesięcy, bez innych czynników ryzyka

\* — roczne ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym/miesięczne ryzyko nawrotu żylny choroby zakrzepowo-zatorowej; ryzyko wysokie — > 10% / > 10%; ryzyko umiarkowane — 5–10% / 2–10%; ryzyko niskie — < 5% / < 2%; \*\* — migotanie przedsionków, dysfunkcja lewej komory, kardiomiopatia, nadkrzepliwość, przebyty TIA lub udar pochodzenia sercowego, wcześniejszy epizod zatorowy; \*\*\* — CHADS<sub>2</sub> (zastoinowa niewydolność krążenia, nadciśnienie, wiek > 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub TIA) — po jednym punkcie za każdy z czynników z wyjątkiem udaru lub TIA — 2 punkty; TIA — przemijający napad niedokrwienności

nomedics, Hancock) w zależności od wskazań i miejsca implantacji stosowanie antykoagulantów może być konieczne jedynie w ograniczonym okresie po zabiegu kardiochirurgicznym, o ile nie towarzyszą im istotne czynniki powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. migotanie przedsionków). Zgodnie z dostępnymi w piśmiennictwie doniesieniami w przypadku braku leczenia antykoagulacyjnego roczne ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych dla mechanicznej zastawki serca (typu St Jude) w pozycji mitralnej wynosi 22%, a w pozycji aortalnej 12% (w przypadku zastawki starszego typu implantowanej w pozycji aortalnej np. Björk-Shiley — 23%) [6, 8]. W przypadku braku leczenia antykoagulacyjnego i implantacji wielu zastawek mechanicznych ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych może wzrosnąć do 90% [6].

Kolejnym problemem związanym z kwalifikacją pacjenta do okołooperacyjnego leczenia antykoagulacyjnego jest potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych. Mimo braku obiektywnej metody oceny poziomu ryzyka krwawienia, do zabiegów o niskim ryzyku powikłań krwotocznych (2-dniowe okołooperacyjne ryzyko dużych powikłań krwotocznych: 0–2%) należy zaliczyć procedury, takie jak: cholecystektomia, hernioplastyka, histerektomia, koronarografia, endoskopia przewodu pokarmowego (z biopsją lub bez niej), protezowanie dróg żółciowych (bez sfinkterotomii), niewielkie zabiegi ortopedyczne (np. artroskopia, operacja ścięgna nadgarstka), małe zabiegi stomatologiczne i okulistyczne (operacja zaćmy), małe zabiegi ginekologiczne, a zdaniem niektórych autorów również: przezcewkową laserową resekcję gruczołu krokowego i cholecystektomię laparoskopową oraz resekcję żołądka z powodu choroby wrzodowej [3, 8]. Mimo teoretycznie małego odsetka powikłań krwotocznych w wymienionych rodzajach zabiegów, w sytuacji współistnienia innych czynników ryzyka (np. powikłane zabiegi operacyjne, skaza krwotoczna, stosowanie leków przeciwplatekcyjnych) całkowite ryzyko powikłań krwotocznych może ulec istotnemu zwiększeniu. Omawiając potencjalne ryzyko krwawienia, należy zwrócić również uwagę na szczególną grupę zabiegów, jaką jest implantacja rozrusznika lub defibrylatora. Mimo zwykle niskiego ryzyka powikłań krwotocznych związanego z zabiegiem (u chorych niestosujących przewlekłe leczenia antykoagulacyjnego) włączenie terapii przeciwkrzepliwej w okresie okołozabiegowym w przypadku rozległej dyssekcji tkanek powłok może spowodować wystąpienie miejscowych powikłań krwotocznych istotnych pod względem klinicznym [1].

Do zabiegów o wysokim ryzyku powikłań krwotocznych (2-dniowe ryzyko dużego krwawienia: 2–4%)

zalicza się: duże operacje kardiochirurgiczne (zabieg postępowania aortalno-wieńcowego, wymiana zastawki), zabiegi neurochirurgiczne, duże zabiegi onkologiczne, ortopedyczne (np. endoprotezoplastyka biodra, kolana), urologiczne (resekcja pęcherza i gruczołu krokowego), duże zabiegi z zakresu chirurgii naczyniowej, polipektomie, endoskopowe leczenie żylaków przetyku, sfinkterotomie [1, 3, 5].

Proponowany podział wymaga oczywiście każdorazowo odniesienia do konkretnej sytuacji klinicznej i indywidualizacji postępowania zarówno ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych, jak i zakrzepowo-zatorowych.

### **Bridging therapy — skuteczność okołooperacyjnej terapii antykoagulacyjnej**

Wykorzystywany w piśmiennictwie termin „*bridging therapy*” odnosi się zwykle do parenteralnego stosowania krótkodziałających leków antykoagulacyjnych, takich jak heparyna niefrakcjonowana (UFH, *unfractionated heparin*) lub heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH, *low molecular weight heparin*) w trakcie subterapeutycznego leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (lub jego braku) w okresie okołozabiegowym [3, 5]. W wyborze odpowiedniego postępowania należy uwzględnić zróżnicowane ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u poszczególnych pacjentów oraz ryzyko powikłań krwotocznych związanych z planowanym zabiegiem lub badaniem inwazyjnym [1].

Analizując piśmiennictwo dotyczące *bridging therapy*, można zauważyć brak wystarczającej liczby badań randomizowanych. Niejednorodność, często niewielkie grupy badanych chorych oraz niewielka liczba dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań klinicznych to powód stosunkowo niskiego poziomu aktualnych zaleceń dotyczących terapii antykoagulacyjnej w okresie okołozabiegowym. Dotychczas wykonane badania różnią się pod względem zarówno proponowanych schematów postępowania, jak i odsetka chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Istotne różnice dotyczą również leczenia antykoagulacyjnego stosowanego bezpośrednio po zabiegu.

Mimo powyższych zastrzeżeń w wielu z dotychczas opublikowanych doniesieniach wykazano możliwość skutecznej modyfikacji okołooperacyjnej terapii antykoagulacyjnej u chorych, u których istnieją wskazania do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego. W przeglądzie piśmiennictwa z lat 1966–2001, obejmującego 31 badań dotyczących *bridging therapy* u 1868 chorych, całkowita częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych wyniosła 1,6% (w tym 0,4% stanowi-

ty przypadki udarów niedokrwiennych). Wartości te różniły się jednak istotnie pomiędzy analizowanymi doniesieniami [10].

Niezależenie od leku stosowanego w „terapii pomostowej” (heparyna, heparyna drobnocząsteczkowa) większość schematów postępowania okołoopercacyjnego zakłada odstawienie doustnych leków antykoagulacyjnych [1, 2, 5]. Czas od momentu ich odstawienia do zabiegu operacyjnego zależy od czasu działania doustnego antykoagulantu. W przypadku leków długodziałających, takich jak warfaryna, czas ten wynosi zwykle około 5 dni [1, 6]. W przypadku leków o krótszym czasie działania (np. acenokumarol) przedziałem czasowym wystarczającym zwykle do uzyskania wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*)  $< 1,5$  może być okres krótszy (3–4 dni) [6]. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których INR ma wartość powyżej zakresu terapeutycznego oraz na osoby starsze, u których efekt działania doustnych antykoagulantów może się wydłużyć [1, 6]. W większości badań za bezpieczną granicę wykonania zabiegu przyjęto wartość INR nieprzekraczającą 1,5 [1]. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku zabiegów o wysokim ryzyku krwawienia, takich jak nakłucie lędźwiowe, zabiegi neurochirurgiczne, duże zabiegi urologiczne czy też przezcewkowa resekcja prostaty powinno się dążyć do uzyskania jak najbardziej prawidłowych parametrów układu krzepnięcia (zblizonych do wartości wyjściowych) [1]. Niektórzy autorzy zalecają stosowanie witaminy K w celu skrócenia nadmiernie przedłużającego się okresu wymaganego do normalizacji zaburzeń krzepnięcia, a więc tym samym okresu, gdy chory otrzymuje subterapeutyczne leczenie antykoagulacyjne. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy w dniu poprzedzającym zabieg wartość INR wynosi powyżej 1,5–1,8 [1, 11]. W tej sytuacji podanie niewielkich dawek doustnych witaminy K (1–2,5 mg p.o.) może przywrócić oczekiwaną wartość INR w dniu operacji (nie zwalnia jednak z konieczności kontroli wartości INR bezpośrednio w dniu zabiegu) [1, 11]. Podanie większych dawek witaminy K w okresie przed operacją (szczególnie w formie dożylniej) może z jednej strony skrócić czas oczekiwania na właściwe wartości parametrów układu krzepnięcia, a z drugiej może spowodować oporność na doustne antykoagulanty w okresie po zabiegu, a tym samym zwiększyć ryzyko nadkrzepliwości indukowanej zarówno zabiegiem operacyjnym, jak i odstawieniem antykoagulantów [1]. Postępowanie uwzględniające podawanie wyższych dawek witaminy K (zwłaszcza w postaci dożylniej) preferuje się raczej w przypadku chorych wymagających zabiegów w trybie pilnym (razem z preparatami czynników krzep-

nięcia pochodzenia wątrobowego, względnie przetoczeniem osocza świeżego mrożonego) [1].

U chorych, u których ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych jest duże, każde, nawet czasowe przerwanie terapii antykoagulacyjnej może spowodować wzrost ryzyka powikłań w układzie naczyniowym. Stąd też sugestie wskazujące, że niektóre zabiegi związane z niskim ryzykiem powikłań krwotocznych (zwłaszcza u chorych z tak zwanej grupy wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych) można wykonać, utrzymując dotychczasowe leczenie antykoagulacyjne (w zakresie terapeutycznych wartości INR) [1]. Tak zwane „małe” zabiegi stomatologiczne, dermatologiczne czy też okulistyczne (np. operacja zaćmy) stanowią około 20% procedur inwazyjnych w grupie chorych stosujących przewlekłe doustne leki przeciwkrzepliwe [1]. W świetle najnowszych zaleceń *American College of Chest Physicians* (ACCP) w przypadku „małych” zabiegów stomatologicznych rekomenduje się kontynuowanie leczenia z zastosowaniem doustnych leków przeciwkrzepliwych i stosowanie miejscowych środków hemostatycznych w obrębie jamy ustnej (poziom rekomendacji IB) [1]. Pod względem potencjalnych powikłań krwotocznych istotna wydaje się jednak kontrola aktualnej wartości INR przed zabiegiem. U niektórych chorych powikłania krwotoczne mogą bowiem wynikać ze zbyt wysokiej (ponad terapeutycznej) wartości INR [1, 11, 12].

W przypadku zabiegów stomatologicznych związanych z wyższym ryzykiem powikłań krwotocznych (usuwanie wielu zębów, zabiegi z zakresu chirurgii szczękowej związane z podwyższonym ryzykiem krwawienia) należy zastosować postępowanie uwzględniające zarówno ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych, jak i możliwe powikłania krwotoczne (odstawienie doustnych antykoagulantów i wdrożenie „terapii pomostowej” w zależności od aktualnego poziomu ryzyka; szczegółowe zasady postępowania przedstawiono w dalszej części artykułu) [1].

Wśród innych zabiegów związanych z niskim ryzykiem krwawienia wymienia się niektóre zabiegi okulistyczne, chirurgię zmian skórnych oraz endoskopię przewodu pokarmowego. Leczenie operacyjne zaćmy jest jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów okulistycznych, które wykonuje się w niektórych ośrodkach bez przerywania terapii doustnym antykoagulantem [13]. Najnowsze zalecenia ACCP z 2008 roku zawierają wskazania do kontynuowania leczenia antykoagulantami w okresie okołozabiegowym u chorych operowanych z powodu zaćmy (poziom rekomendacji IC) [1]. Ze względu na znacznie większe ryzyko powikłań krwotocznych, w trakcie terapii doustnymi antykoagulantami nie należy przeprowadzać zabiegów w obrębie tyl-

nego odcinka gałki ocznej, w tym siatkówki, oraz wykonywać znieczulenia zagałkowego [12]. W swoich wytycznych ACCP dopuszcza wykonywanie „małych procedur” z zakresu chirurgii dermatologicznej, takich jak wycięcie raka podstawnokomórkowego czy też usuwanie znamion, bez przerywania terapii antykoagulantami (poziom rekomendacji 1C) [1].

Procedurami o stosunkowo małym ryzyku powikłań krwotocznych są też diagnostyczne i terapeutyczne zabiegi endoskopowe przewodu pokarmowego. Decyzyja o tym, czy kontynuować doustną antykoagulację w trakcie badania endoskopowego, jest jednak kontrowersyjna. Mimo że *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) sugeruje wykonywanie procedur o małym ryzyku powikłań krwotocznych (endoskopia diagnostyczna i kolonoskopia, również z biopsją) bez modyfikacji terapii doustnym antykoagulantem (warfaryną), niektórzy gastroenterolodzy nie podzielają tego poglądu [14, 15]. Zabiegami endoskopowymi, w przypadku których ryzyko powikłań krwotocznych wydaje się być istotnie większe, są: sfinkterotomia, polipektomia (zwłaszcza w przypadku polipów na szerokiej podstawie) [13, 15]. W tych przypadkach zaleca się każdorazowo indywidualizację postępowania, a według niektórych autorów — opóźnienie rozpoczęcia leczenia antykoagulacyjnego (UFH, LMWH) po zabiegu [6].

W porównaniu z wyżej wymienionymi zabiegami znacznie większy problem stanowi wykonanie rozległych zabiegów operacyjnych lub procedur związanych wyjściowo z wysokim odsetkiem powikłań krwotocznych. Mimo że tak zwane „duże” zabiegi chirurgiczne stanowią jedynie 18–20% wszystkich procedur przeprowadzanych u pacjentów przewlekle stosujących antykoagulanty, chorych poddanych tym zabiegom należy objąć szczególnie uważną obserwacją i odpowiednio kwalifikować do właściwego schematu „terapii pomostowej”. O ile algorytm postępowania przedoperacyjnego u chorych z podwyższonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych polegający na zakończeniu leczenia przy użyciu doustnych antykoagulantów i włączeniu heparyny/heparyny drobnocząsteczkowej wydaje się nie budzić wątpliwości, nie ma jednak jednoznacznych ustaleń odnośnie momentu włączenia leków antykoagulacyjnych po zabiegu, a także odnośnie czasu podania ostatniej dawki leku przed zabiegiem. Istnieją także wątpliwości dotyczące schematu podawania LMWH w dawkach leczniczych (1 lub 2 × na dobę) [1].

W prospektywnym badaniu PROSPECT obejmującym 260 chorych leczonych przewlekle warfaryną, w „terapii pomostowej” stosowano enoksaparynę w dawce leczniczej 1,5 mg/kg 1 × na dobę (LMWH

od 2.–3. doby przed zabiegiem, wstrzymując podawanie warfaryny na 5 dni przed zabiegiem) [16]. Ostatnią pełną dawkę leczniczą LMWH podawano rano w dniu poprzedzającym zabieg. W przypadku gdy wartość INR w dniu przed zabiegiem wynosiła powyżej 1,8, pacjentom podawano doustnie witaminę K w dawce 1–2,5 mg. Po zabiegu kontynuowano leczenie warfaryną (pierwsza dawka w dniu zabiegu), a w kolejnej dobie rozpoczynano podawanie leczniczych dawek LMWH. W analizowanej populacji (z badania wykluczono chorych po wszczepieniu zastawki mechanicznej serca) autorzy odnotowali niski (1,5%) odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz nieco wyższy (3,5%) odsetek powikłań krwotocznych. Istotne różnice dotyczyły jednak podgrupy chorych poddanych „dużym” zabiegom chirurgicznym (15,4% badanej populacji), gdzie obserwowano większy odsetek powikłań krwotocznych (21,6%) w porównaniu z wynikiem uzyskanym w grupie pozostałych chorych leczonych antykoagulacyjnie (0,7%). Na podstawie uzyskanych wyników można sądzić, że u chorych, u których ryzyko okołoperacyjnych powikłań krwotocznych jest wysokie, wczesne włączenie dużej (w postaci jednej iniekcji na dobę) dawki LMWH może mieć wpływ na wzrost ryzyka poważnych krwawień. Uwzględniając te obserwacje, należy każdorazowo indywidualizować postępowanie w tej grupie pacjentów [16].

Kovacs i wsp., stosując w okresie okołoperacyjnym dalteparynę w dawce leczniczej (200 U/kg 1 × dziennie; początek terapii od 3.–2. doby przed zabiegiem; zaprzestanie podawania warfaryny 5 dni przed zabiegiem, a preparatów kwasu acetylosalicylowego 7 dni przed operacją) u 224 chorych (wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych) wprowadzili modyfikację schematu podawania heparyny drobnocząsteczkowej w okresie przedoperacyjnym polegającą na podaniu rano w dniu poprzedzającym zabieg ostatniej przedoperacyjnej dawki dalteparyny w postaci zredukowanej (do 100 U/kg). W przypadku wartości INR przekraczającej 1,4 pacjentom zalecano witaminę K w dawce 1 mg (doustnie), a gdy jego wartość wynosiła więcej niż 1,7, podawano doustnie 2 mg witaminy K. Warfarynę stosowano ponownie od dnia zabiegu, podając w dniu operacji podwójną dawkę stosowaną standardowo przez pacjenta (w dniach następnych — dawki tradycyjnie przyjmowane przez chorego). W okresie pooperacyjnym dawki LMWH uzależniano od poziomu ryzyka powikłań krwotocznych: u chorych, u których ryzyko krwawienia było niskie, stosowano dalteparynę 1 × 200 U/kg, zaś u pacjentów, u których było ono wysokie — jedynie dawkę profilaktyczną 1 × 5000 jednostek (w sumie w okresie pooperacyjnym pełną

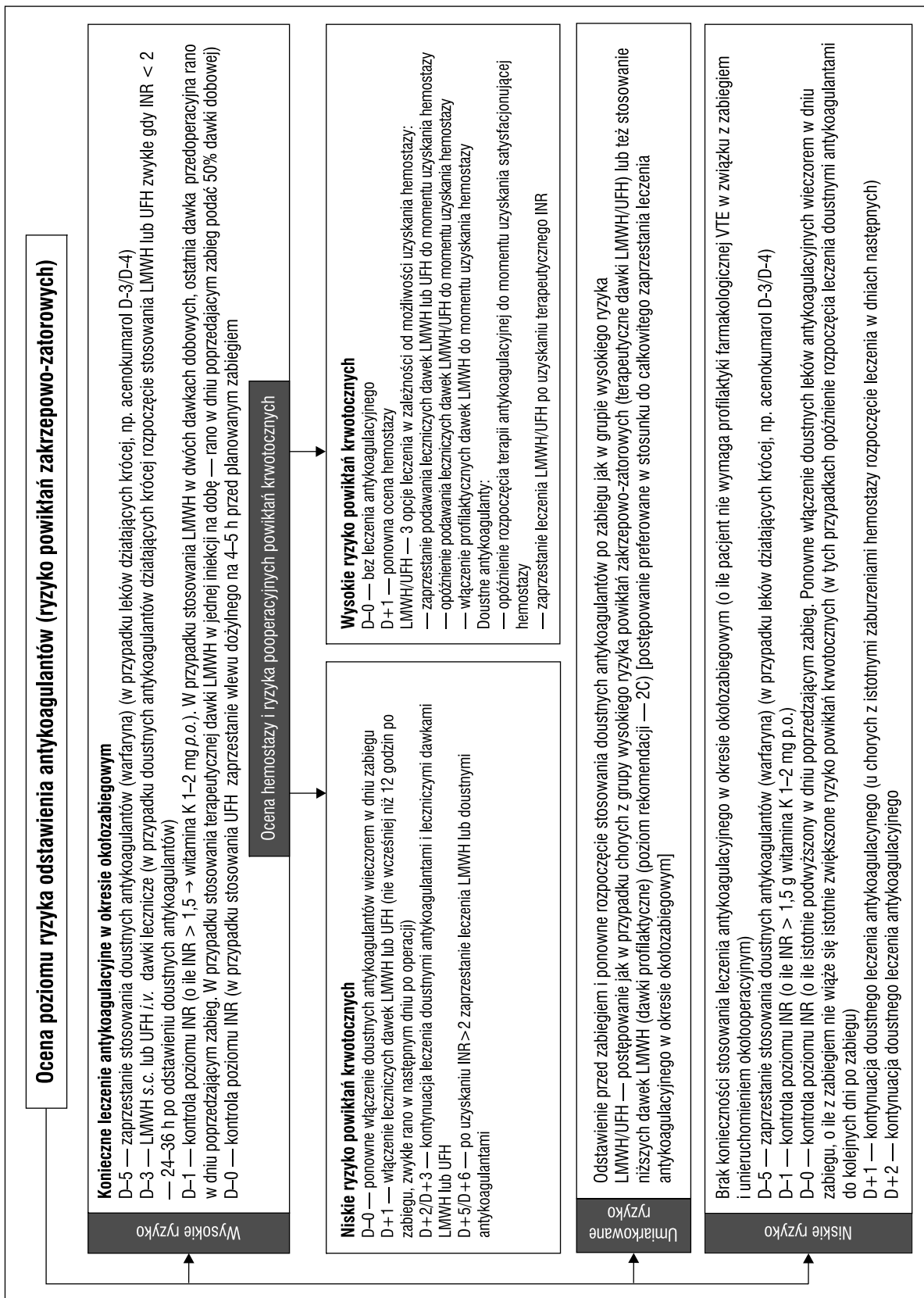
dawkę leczniczą dalteparyny zastosowano u 76% operowanych). Powikłania zakrzepowo-zatorowe zanotowano w 8 przypadkach, z czego w 2 (0,9%) wiązały się one z odstawieniem leków antykoagulacyjnych. Równocześnie zanotowano 15 dużych powikłań krwotocznych (6,7%), z których 8 wystąpiło w trakcie lub zaraz po zabiegu [17].

Oprócz prac sugerujących podawanie LMWH w jednej dawce dobowej w dostępnym piśmiennictwie pojawiają się doniesienia dotyczące stosowania dawek leczniczych LMWH w postaci 2 wstrzyknięć w ciągu doby. Douketis i wsp., analizując wyniki postępowania okołopoperacyjnego u 650 chorych (w tym 215 chorych z mechanicznymi zastawkami serca) stosujących przewlekłe leki przeciwkrzepliwie, zaproponowali schemat podawania dalteparyny w 2 wstrzyknięciach dobowych po 100 U/kg [18]. Ostatnią dawkę LMWH (100 U/kg) zastosowano nie później niż 12 godzin przed zabiegiem. Terapię warfaryną rozpoczynano ponownie wieczorem w dniu operacji lub w dniu następnym. W przypadku chorych, u których ryzyko powikłań krwotocznych było niskie, stosowano dalteparynę w dawce  $2 \times 100$  U/kg w pierwszej dobie po operacji. U pacjentów, u których było ono wysokie, nie podawano LMWH aż do momentu uzyskania prawidłowej hemostazy. W badanej populacji powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 0,6%, a duże powikłania krwotoczne u 0,92% badanych. Odnosząc uzyskane wyniki do ryzyka powikłań krwotocznych (w wypadku 83% zabiegów przeprowadzonych w badanej populacji ryzyko powikłań krwotocznych było niewielkie), u chorych, u których stwierdzano niskie ryzyko krwawienia, odnotowano 0,4% epizodów zakrzepowo-zatorowych i 0,7% dużych powikłań krwotocznych. Natomiast u 108 chorych (17%), u których ryzyko krwawienia było wysokie, zanotowano 2 zgony (1,8%) z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych i 2 duże krwawienia (1,8%) [18].

Ferreira i wsp. u 82 chorych z mechanicznymi zastawkami serca leczonych enoksaparyną w dawce  $2 \times 1$  mg/kg nie odnotowali powikłań zakrzepowo-zatorowych, podczas gdy odsetek dużych powikłań krwotocznych w okresie okołozabiegowym wynosił 1,2% [19]. Jaffer i wsp. w grupie 69 pacjentów (w tym 21 z mechaniczną zastawką serca) leczonych enoksaparyną (w dawce  $2 \times 1$  mg/kg) lub tinzaparyną ( $1 \times 175$  U/kg) stwierdzili brak powikłań zakrzepowo-zatorowych i 2 duże powikłania krwotoczne (2,8%). Pacjenci, u których ryzyko krwawienia było wysokie, po zabiegu otrzymywali jedynie dawki profilaktyczne. U pozostałych chorych stosowano dawki terapeutyczne LMWH począwszy od dnia zabiegu lub dnia następnego [5].

Mimo zdecydowanie zachęcających efektów powyższych badań potwierdzających możliwość wykorzystania LMWH w „terapii pomostowej” głównym zastrzeżeniem dotyczącym publikowanych wyników jest z jednej strony brak badań randomizowanych, a z drugiej różnice pomiędzy badanymi populacjami w zakresie odsetka chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, odsetka pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a także odnośnie schematów postępowania. Pewną próbą obiektywizacji oceny skuteczności *bridging therapy* z zastosowaniem LMWH było porównanie jej skuteczności z tradycyjnym leczeniem z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej, będącej w okresie przed pojawieniem się LMWH zasadniczym sposobem prowadzenia tego rodzaju leczenia [20, 21]. Warto wspomnieć o wykonanym w Ameryce Północnej rejestrze REGIMEN porównującym wyniki stosowania okołopoperacyjnej pomostowej terapii antykoagulacyjnej z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej i drobnocząsteczkowej w populacji 901 pacjentów (180 pacjentów stosujących UFH, 721 chorych przyjmujących LMWH) [22]. W obu grupach (UFH/LMWH) z porównywalną częstością stosowano terapeutyczne dawki heparyny/heparyny drobnocząsteczkowej: UFH — 72% vs. LMWH — 76%. Spośród pacjentów leczonych przy wykorzystaniu „terapii pomostowej” za pomocą LMWH w dawkach terapeutycznych, 95% chorych przyjmowało heparynę drobnocząsteczkową w 2 wstrzyknięciach na dobę. Powikłania zakrzepowo-zatorowe obserwowano zarówno w grupie leczonej UFH, jak i LMWH (2,4% vs. 0,9%). Duże krwawienia wystąpiły u 3,3% chorych leczonych UFH i 5,5% przyjmujących LMWH. Niewątpliwą zaletą „terapii pomostowej” z wykorzystaniem LMWH był znacznie większy odsetek chorych leczonych w warunkach domowych. We wnioskach autorzy stwierdzili, że stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w „terapii pomostowej” jest postępowaniem co najmniej tak samo skutecznym jak wykorzystanie heparyny niefrakcjonowanej [22].

Wprowadzenie heparyny drobnocząsteczkowej do schematu „terapii pomostowej” wiąże się nie tylko z wysoką skutecznością tego typu postępowania, ale również ze znacznym ograniczeniem kosztów leczenia [23]. W analizie efektywności ekonomicznej, którą przygotowano na podstawie danych rejestru REGIMEN, wykazano 56-procentową redukcję czasu hospitalizacji w przypadku stosowania LMWH. W 40-dniowej obserwacji, mimo wyższych kosztów stosowanych preparatów antykoagulacyjnych (LMWH — 638 USD vs. UFH — 133 USD) średni całkowity koszt leczenia pacjenta był niższy w grupie leczonych z zastosowaniem LMWH o 13 114 USD [22, 23]. Amorowi i wsp., porównując



**Rycina 1. Bridging therapy** — algorytm postępowania w przypadku chorego stosującego przewlekle doustne antykoagulanty. Na podstawie [1]. VTE (venous thrombolism) — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; p.o. (per os) — doustnie; s.c. (sub cutanea) — podskórnie; i.v. (intra venous) — dożylnie; INR (international normalized ratio) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; UFH (unfractioned heparin) — heparyna niefrakcjonowana; LMWH (low molecular weight heparin) — heparyna drobnocząsteczkowa



koszty stosowania UFH i LMWH w przypadku „terapii pomostowej” u chorych leczonych chirurgicznie, podkreślali istotną redukcję całkowitego kosztu leczenia antykoagulacyjnego (redukcja kosztów o 63–85% w przypadku samodzielnego przyjmowania LMWH przez pacjenta w warunkach domowych) [24].

### **Bridging therapy — aktualne wytyczne i kontrowersje**

Według opublikowanych w 2008 roku zaleceń ACCP w grupie chorych, u których konieczne jest zaprzestanie stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych, należy zakończyć przyjmowanie antykoagulantów na 5 dni przed planowanym zabiegiem. Postępowanie takie jest preferowane w stosunku do późniejszego zakończenia leczenia dostnymi antykoagulantami (w krótszym okresie od zabiegu) (poziom zaleceń 1B) [1]. Należy jednak dodać, że omawiane wytyczne opierają się w głównej mierze na piśmiennictwie dotyczącym stosowania warfaryny, a więc leku o stosunkowo długim okresie działania. Acenokumarol, stosowany powszechnie w niektórych krajach, również w Polsce, jest lekiem o krótszym czasie działania niż warfaryna. Nie uwzględniono go jednak w zaleceniach ACCP. Biorąc pod uwagę dane dostępne w piśmiennictwie oraz zróżnicowane właściwości farmakologiczne, okres przedoperacyjnego zaprzestania stosowania antykoagulantów powinien zostać każdorazowo odniesiony do danego preparatu (w przypadku acenokumarolu sugeruje się zaprzestanie stosowania leku na 3–4 dni przed zabiegiem) [6]. Jak już wcześniej wspomniano, szczególną uwagę należy zwrócić na starszych pacjentów oraz chorych, u których INR przekracza zakres terapeutyczny, ponieważ w tej grupie pacjentów czas normalizacji wartości INR może ulec istotnemu wydłużeniu. U chorych, u których w dniu poprzedzającym zabieg wartość INR przekracza 1,5, zaleca się (wg wytycznych ACCP) zastosowanie niewielkich doustnych dawek (1–2 mg) witaminy K (poziom zaleceń 2C). Ocena laboratoryjna wartości INR w dniu poprzedzającym zabieg oraz bezpośrednio w dniu zabiegu (przez planowaną procedurę) stanowią dodatkowe czynniki zwiększające bezpieczeństwo chorego [1].

Zgodnie z zaleceniami ACCP i *American College of Cardiology (ACC)* uzasadnienie stosowania „terapii pomostowej” po odstawieniu doustnych leków przeciwkrzepliwych istnieje w przypadku chorych, u których występuje podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych [1, 25]. Według najnowszych obecnie rekomendacji ACCP z 2008 r. u chorych z grupy wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie leczniczych dawek heparyny niefrakcjonowanej w postaci wlewu dożylnego

lub podskórnych dawek terapeutycznych LMWH (poziom zaleceń 1C) [1]. Według dostępnego piśmiennictwa oraz opinii autorów wytycznych podawanie heparyny drobnocząsteczkowej jest bardziej preferowanym (niż wlew dożylny UFH) sposobem prowadzenia *bridging therapy* (poziom zaleceń 2C) [1].

Podawanie wlewu dożylnego UFH lub podskórnych dawek terapeutycznych LMWH rozpoczyna się zwykle w okresie spadku poziomu INR do wartości subterapeutycznych ( $INR \leq 2$ ), co następuje zwykle 24–36 godzin po odstawieniu doustnych antykoagulantów (w zależności od wartości wyjściowych, wieku i indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leki przeciwkrzepliwie). W przypadku stosowania heparyny niefrakcjonowanej wlew dożylny UFH należy zakończyć na około 4–5 godzin przed zabiegiem. W przypadku stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach terapeutycznych rekomenduje się podanie ostatniej dawki terapeutycznej tego leku na 24 godziny przed zabiegiem (postępowanie preferowane w porównaniu z krótszym odstępem czasu pomiędzy zastosowaniem ostatniej dawki LMWH a zabiegiem; poziom zaleceń 1C) [1]. Stosowanie pełnej dawki terapeutycznej w stosunkowo krótkim okresie przed zabiegiem może wiązać się z przetrwałym efektem antykoagulacyjnym w momencie rozpoczęcia zabiegu, a tym samym wpływać na potencjalne ryzyko powikłań krwotocznych. O'Donnell i wsp., oceniając poziom aktywności anty-Xa w przypadku stosowania enoksaparyny w dawce  $1 \text{ mg/kg}^2 \times$  na dobę w badaniach wykonywanych w około 14 godzin po podaniu podskórnym LMWH, stwierdzili średni poziom aktywności anty-Xa wynoszący 0,6 U/ml. Poziom aktywności anty-Xa  $\geq 0,5 \text{ U/ml}$  bezpośrednio przed zabiegiem obserwowano u 68% chorych, a u 16% przekraczało on 1,0 U/ml (ostatnia dawka LMWH wieczorem przed zabiegiem) [26]. Douketis i wsp., oceniając tak zwany rezydualny efekt antykoagulacyjny, badali poziom aktywności anty-Xa w przypadku stosowania profilaktycznych (dalteparyna  $1 \times 5000 \text{ U}$ , tinzaparyna 4500 U) i leczniczych (enoksaparyna  $2 \times 1 \text{ mg/kg}$ , dalteparyna  $2 \times 100 \text{ U/kg}$ , dalteparyna  $1 \times 200 \text{ U/kg}$ , tinzaparyna  $1 \times 175 \text{ U/kg}$ ) dawek LMWH. Dawki lecznicze stosowano u połowy z 73 badanych, podając ostatnią dawkę nie później niż 12 godzin przed zabiegiem w przypadku stosowania leku w dwóch iniekcjach dobowych. Rezydualny efekt antykoagulacyjny (zdefiniowany jako poziom aktywności anty-Xa większy lub równy 0,1 IU/ml anty-Xa bezpośrednio przed zabiegiem) stwierdzono u 12 spośród 73 chorych (16%). Występował on u 30% chorych, u których stosowano dawki lecznicze, i 3% pacjentów stosujących dawki profi-

laktyczne. Z danych tych wynika, że u 1 spośród 6 chorych w badanej populacji (w tym u 1 na 3 stosujących dawki lecznicze LMWH) odnotowuje się przetrwały efekt antykoagulacyjny [27]. Zgodnie z powyższymi obserwacjami niektórzy autorzy sugerują stosowanie ostatniej dawki przedoperacyjnej rano w dniu przed zabiegiem w przypadku podawania LMWH w schemacie 2 razy na dobę lub też podanie zredukowanej o 50% ostatniej dawki LMWH w przypadku podawania leku w 1 wstrzyknięciu na dobę (ostatnia dawka także rano w dniu poprzedzającym zabieg) [11, 14, 17]. Tego rodzaju rekomendacje (pominięcie dawki wieczornej przy stosowaniu 2 razy na dobę lub też 50-procentowa redukcja ostatniej dawki przedoperacyjnej w przypadku podawania co 24 godziny) pojawiają się również w najnowszych wytycznych ACCP, gdzie zaleca się podawanie ostatniej dawki terapeutycznej LMWH na 24 godziny przed zabiegiem (poziom rekomendacji 1C) [1].

W większości badań stosowanie doustnych antykoagulantów rozpoczyna się w dniu zabiegu lub dzień później (zwykle bez dawki nasycającej). Według ACCP u chorych z prawidłową hemostazą i przy braku nadmiernego ryzyka powikłań krwotocznych zaleca się rozpoczęcie podawania doustnego leku przeciwkrzepliwego w okresie 12–24 godzin po zabiegu [1]. Oczywiście w uzasadnionych przypadkach związanych z wysokim ryzykiem krwawienia (np. prostatektomia, operacje neurochirurgiczne) moment rozpoczęcia leczenia doustnymi antykoagulantami powinno się rozpatrywać indywidualnie [1].

Ze względu na działanie hamujące układ krzepnięcia występujące szybciej niż w przypadku doustnych leków antykoagulacyjnych problematyczne jest również określenie właściwego momentu rozpoczęcia leczenia antykoagulacyjnego LMWH/UFH po zabiegu. W przypadku chorych, u których ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest wysokie, mając na uwadze maksymalnie krótki czas stosowania subterapeutycznego leczenia antykoagulacyjnego, należy ocenić aktualne, związane z zabiegiem ryzyko powikłań krwotocznych. Zwracają na to uwagę również autorzy wytycznych ACCP (2008).

U chorych poddawanych niewielkim zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym, leczonych z zastosowaniem „terapii pomostowej” z użyciem terapeutycznych dawek LMWH, w przypadku adekwatnej hemostazy preferuje się rozpoczęcie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w okresie około 24 godzin po zabiegu (postępowanie bardziej preferowane niż podawanie LMWH w okresie krótszym np. < 12 godzin po zabiegu; poziom rekomendacji 1C) [1].

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym oraz zabiegom związanym z wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych, u których planuje się stosowanie terapeutycznych dawek LMWH/UFH, po zabiegu proponuje się kilka wariantów postępowania, których celem jest ograniczenie ryzyka powikłań krwotocznych. Dostępne opcje leczenia, preferowane bardziej niż włączenie leczenia antykoagulacyjnego natychmiast po zabiegu (poziom rekomendacji 1C), to: opóźnienie wdrożenia dawek terapeutycznych LMWH/UFH o 48–72 godzin (do uzyskania adekwatnej hemostazy), podawanie mniejszych (profilaktycznych) dawek LMWH/UFH po zabiegu lub też całkowita rezygnacja ze stosowania krótko działających antykoagulantów po operacji (do momentu uzyskania hemostazy) [1]. Tego rodzaju postępowanie wymaga zatem każdorazowo indywidualnego podejścia do chorych, u których występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych czy też krwotocznych.

Znacznie większe trudności w zakresie zdefiniowania najbardziej odpowiedniego sposobu terapii antykoagulacyjnej w okresie okołozabiegowym dotyczą pacjentów z tak zwanej grupy umiarkowanego ryzyka, zwłaszcza w zakresie zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w układzie tętniczym [1]. W najnowszych wytycznych ACCP dopuszcza się stosowanie „terapii pomostowej” z zastosowaniem terapeutycznych dawek LMWH lub UFH (wg zasad takich jak u chorych z grupy wysokiego ryzyka) lub niskich (profilaktycznych) dawek podskórnych LMWH (poziom rekomendacji 2C; postępowanie preferowane w porównaniu z całkowitym zaprzestaniem leczenia antykoagulacyjnego w okresie okołozabiegowym) [1]. O ile istnieją w piśmiennictwie doniesienia potwierdzające skuteczność profilaktycznych dawek UFH lub LMWH u chorych po przebytych epizodzie żylna-zakrzepowej choroby zatorowej, nie potwierdzono jednak ostatecznie skuteczności profilaktycznych dawek tych preparatów w przypadku umiarkowanego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym [28]. Mimo że opcja terapeutyczna uwzględniająca stosowanie profilaktycznych dawek LMWH także u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka z migotaniem przedsionków lub po implantacji mechanicznej zastawki serca znalazła się zarówno w wytycznych ACCP z 2004 roku, jak i zaleceniach z 2008 roku, coraz więcej ośrodków także w wypadku tej grupy pacjentów (ryzyko umiarkowane) stosuje schemat leczenia taki jak w przypadku grupy chorych, u których stwierdza się wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [29, 30].

U chorych, u których ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest niewielkie, sugeruje się przerwa-

nie terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (warfaryna) na 5 dni przed planowanym zabiegiem, co pozwoli uzyskać zbliżone do prawidłowych wartości INR ( $< 1,5$ ) w dniu zabiegu. Autorzy aktualnych wytycznych ACCP sugerują, by w tej grupie pacjentów rozważyć stosowanie niskich dawek LMWH lub też całkowicie zaprzestać leczenia antykoagulacyjnego na okres zabiegu (poziom rekomendacji 2C; postępowania preferowane w porównaniu ze stosowaniem terapeutycznych dawek LMWH/UFH) [1].

Jak wspomniano wcześniej, u chorych, u których ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych pozostaje wysokie, a wykonanie planowanego zabiegu wiąże się z bardzo niskim ryzykiem powikłań krwotocznych (np. „małe” zabiegi stomatologiczne, dermatologiczne i okulistyczne), zaleca się kontynuowanie leczenia doustnymi antykoagulantami w okresie okołozabiegowym [1].

### Postępowanie u chorych po implantacji mechanicznej zastawki serca

Pacjenci, u których implantowano mechaniczną zastawkę serca, są szczególną grupą chorych. W początkowym okresie stosowania „terapii pomostowej” leczeniem z wyboru u tych pacjentów było podawanie heparyny niefrakcjonowanej. *American Heart Association Task Force on Practical Guidelines* i *American College of Cardiology* (1998) w swoich wytycznych zalecały, by stosować terapeutyczne dawki UFH u pacjentów po implantacji mechanicznej zastawki serca, u których występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. wszczepienie zastawki w pozycji mitralnej, implantacja zastawki starego typu, współistniejące migotanie przedsionków z licznymi czynnikami ryzyka), nie rekomendując równocześnie podawania LMWH w tym wskazaniu [25].

Opublikowane w ciągu ostatniej dekady badania przyniosły nowe istotne informacje na temat skuteczności LMWH u chorych po implantacji mechanicznej zastawki serca. Turpie, Tinmouth, Spandorfer i wsp., analizując wyniki badań przeprowadzonych wśród 296 chorych z mechanicznymi zastawkami serca, u których w „terapii pomostowej” stosowano dalteparynę i enoksaparynę, nie stwierdzili powikłań zakrzepowo-zatorowych (u 1 chorego konieczne było przetoczenie 2 jednostek masy erytrocytarnej) [31–33]. Inni autorzy, stosując w „terapii pomostowej” LMWH (w większości przypadków w dwóch wstrzyknięciach dobowych) w grupie 749 chorych po wszczepieniu mechanicznej zastawki serca, zanotowali 0,4% epizodów zakrzepowo-zatorowych i 2,8% dużych powikłań krwotocznych [17–19, 22, 34].

W wielu badaniach potwierdzono możliwość zastosowania LMWH w przypadku *bridging therapy* u chorych z mechanicznymi zastawkami serca, co potwierdzają także wytyczne ACCP, w których dopuszcza się stosowanie LMWH w „terapii pomostowej” w tej grupie pacjentów [1].

W tym miejscu należy wspomnieć, że także w przypadku tego sposobu leczenia mogą wystąpić powikłania. Interesujące jest doniesienie dotyczące 2 przypadków powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek ciężarnych z mechanicznymi zastawkami serca leczonych dawkami LMWH. Zdarzenia te obserwowano u 2 spośród 12 ciężarnych kobiet objętych badaniem prowadzonym w Afryce Południowej [35]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że podobne zdarzenia opisywano również w przypadku niektórych prac dotyczących UFH i że w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa nadal brakuje metody w 100% skutecznie zapobiegającej powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w tym wskazaniu [1, 35]. Należy również podkreślić, że we wspomnianych 2 przypadkach powikłań leczenie LMWH dotyczyło pacjentek ciężarnych, u których dobór dawki enoksaparyny oparto jedynie na podstawie wagi ciała, a w badaniach aktywności anty-Xa niejednokrotnie stwierdzano subterapeutyczne stężenie anty-Xa [35]. Wydaje się więc, że ekstrapolacja wyników (i zaleceń) dotyczących pacjentów po wszczepieniu mechanicznej zastawki serca na populację pacjentek ciężarnych jest być może zbyt dużym uproszczeniem. Należy również wspomnieć o odmiennościach farmakokinetyki LMWH u ciężarnych kobiet, co wymaga odpowiedniej modyfikacji leczenia [36].

W najnowszych zaleceniach ACCP (2008) dopuszcza się stosowanie LMWH zarówno w grupie chorych z wszczepioną mechaniczną zastawką serca (w „terapii pomostowej”), jak i przewlekłe stosowanie LMWH u pacjentek ciężarnych [1, 36]. W przypadku kobiet ciężarnych po wszczepieniu mechanicznej zastawki serca preferowanym sposobem podawania LMWH są 2 wstrzyknięcia na dobę w dawkach dostosowanych do masy ciała ciężarnej (poziom rekomendacji 1C) i zalecanego przez producenta terapeutycznego poziomu aktywności anty-Xa (poziom rekomendacji 2C) [36]. Równocześnie jednak w tych samych zaleceniach zwraca się uwagę na fakt, że u pacjentek ciężarnych z tak zwanej grupy bardzo wysokiego ryzyka (np. pacjentki ciężarne po implantacji starszego typu zastawki w pozycji mitralnej lub po epizodzie zakrzepowo-zatorowym) postępowanie takie może okazać się niewystarczające, a ustalenie optymalnego sposobu leczenia antykoagulacyjnego tej grupy chorych wiąże się z koniecznością przeprowadzenia dalszych badań [36].

Wielu autorów sugeruje stosowanie LMWH u pacjentów po implantacji mechanicznej zastawki serca w postaci 2 wstrzyknięć dobowych także u chorych niebędących w ciąży [1, 14]. Seshdari i wsp., proponując podawanie enoksaparyny 2 razy na dobę w grupie pacjentów z mechaniczną zastawką serca kwalifikowanych do *bridging therapy*, podkreślają konieczność oceny wydolności nerek w przypadku stosowania LMWH. Autorzy ci sugerują również konieczność pomiaru aktywności anty-Xa w przypadku stosowania LMWH w *bridging therapy* u pacjentek ciężarnych [35]. Omran i wsp., stosując enoksaparynę bądź dalteparynę w 2 wstrzyknięciach dobowych u 209 chorych z mechaniczną zastawką serca, nie obserwowali powikłań zakrzepowo-zatorowych przy 2 dużych powikłaniach krwotocznych [37]. Turpie i wsp. w grupie 174 chorych po implantacji mechanicznej zastawki serca, stosując enoksaparynę w 2 wstrzyknięciach dobowych, odnotowali 4 zgony i 1 epizod udaru mózgu [34].

Kwalifikując chorych z mechaniczną zastawką serca do „terapii pomostowej”, należy uwzględnić również zakres INR uważany w konkretnej sytuacji klinicznej za terapeutyczny. Stąd też, w przeciwieństwie do pozostałych chorych wymagających zwykle rozpoczęcia „leczenia pomostowego” w momencie spadku wartości INR poniżej 2, niektórzy pacjenci po implantacji mechanicznej zastawki serca powinni otrzymać lecznicze dawki LMWH przy nieco wyższym zakresie INR (np. już przy 2,5, w przypadku gdy wartość ta stanowi dolny zakres terapeutyczny u chorych z danym typem protezy) [14]. Dyskusyjna jest również kwestia dawki doustnego antykoagulantu w pierwszych dniach po zabiegu. Ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych w stosunkowo krótkim okresie od zabiegu, w większości schematów „terapii pomostowej” unika się stosowania we wstępnym okresie leczenia pooperacyjnego zwiększonej, nasycającej dawki doustnego antykoagulantu [5]. W grupie pacjentów, u których ryzyko powikłań krwotocznych jest ograniczone, a ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych bardzo wysokie, powinno się maksymalnie skrócić okres powrotu do terapeutycznych wartości INR. Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta postępowanie zmierzające do zwiększanie dawek doustnych leków przeciwkrzepliwych bezpośrednio po zabiegu wymaga jednak zdecydowanie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka tego rodzaju leczenia w każdym analizowanym przypadku [1, 14].

### **Bridging therapy — perspektywy**

Brak odpowiedniej jakości badań uzasadnia konieczność podjęcia randomizowanych badań, których celem byłoby określenie optymalnego schematu terapii anty-

koagulacyjnej. Konieczne jest również przeprowadzenie badań umożliwiających wyselekcjonowanie grupy chorych odnoszących największe korzyści z *bridging therapy* oraz uściślenie sposobu leczenia antykoagulacyjnego po zabiegu. Ze względu na niejednokrotnie wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i ryzyko potencjalnych powikłań krwotocznych ważnym elementem tego postępowania wydaje się właściwa informacja udzielana pacjentowi. Już dziś w niektórych ośrodkach akceptacja pacjenta odnośnie podjęcia ryzyka zaprzestania leczenia antykoagulacyjnego lub też jego wdrożenia we wczesnym okresie po operacji jest jednym z elementów określenia właściwego algorytmu postępowania okołopooperacyjnego.

Zarówno obecne zalecenia, jak i wzrastająca liczba doniesień klinicznych potwierdzających skuteczność LMWH w tym wskazaniu, a równocześnie możliwość prowadzenia leczenia w warunkach domowych (redukcja kosztów) skłania coraz większą liczbę lekarzy do wprowadzenia heparyn dorobnoczesteczkowych do algorytmu postępowania terapeutycznego [1]. Jak dowiedziano w najnowszych badaniach około 90% lekarzy stosuje obecnie *bridging therapy* u chorych, u których występuje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Równocześnie stale wzrasta odsetek pacjentów z umiarkowanym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych otrzymujących dawki lecznicze UFH/LMWH w okresie okołoperacyjnym (z 51% do 76% chorych po implantacji zastawki mechanicznej i z 38% do 80% chorych z migotaniem przedsionków) [11, 29, 30]. Dalszych badań wymaga również grupa pacjentów, u których ze względu na niewielkie ryzyko powikłań krwotocznych istnieje możliwość wykonania planowanych procedur bez modyfikacji terapii antykoagulacyjnej. Zarówno poziom aktualnych rekomendacji, jak i brak randomizowanych badań klinicznych sprawiają, że w każdym przypadku chorego kwalifikowanego do *bridging therapy* konieczna jest indywidualna ocena ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz powikłań krwotocznych.

### **Piśmiennictwo**

1. Douketis JD, Berger PB, Donn AS et al (2008) The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 133: 299–339.
2. Jaffer AK, Madassar A, Brotman DJ, Seshadri N, Qadeer MA, Klein A (2005) Low molecular weight heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long term warfarin therapy. A standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis*, 20: 11–16.
3. Spyropoulos AC, Turpie AGG (2005) Perioperative bridging interruption with heparin for the patient receiving long

- term anticoagulation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11: 373–379.
4. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al (1996) The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 125: 1–7.
  5. Heit JA (2001) Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis*, 12: 81–87.
  6. Ickx BE, Steib A (2006) Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. *Can J Anaesth*, 53: 113–122.
  7. Daniels PR (2005) Therapy insight: management of urological patients taking long-term warfarin anticoagulation therapy. *Nature Clinical Practice*, 2: 343–349.
  8. Spyropoulos AC (2005) Perioperative bridging therapy for the at risk patient on chronic anticoagulation. *Dis Mon*, 51: 183–193.
  9. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 285: 2864–2870.
  10. Dunn AS, Turpie AGG (2003) Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systemic review. *Arch Intern Med*, 163: 901–908.
  11. Mannucci C, Douketis JD (2006) The management of patients who require temporary reversal of vitamin K antagonists for surgery: a practical guide for clinicians. *Intern Emerg Med*, 1: 96–104.
  12. Wahl MJ (2000) Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*, 131: 77–81.
  13. Jafri SM (2004) Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J*, 147: 3–15.
  14. Jaffer AK (2006) Anticoagulation management strategies for patients on warfarin who need surgery. *Cleveland Clin J Med*, 73 (suppl. 1): 100–105.
  15. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG (2005) ASGE guideline; the management of low molecular weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*, 61: 189–184.
  16. Dunn AS, Spyropoulos AC, Sirko SP (2004) Perioperative bridging therapy with enoxaparin in patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: a multicenter cohort study. *Blood*, 104: 488a.
  17. Kovacs MJ, Keraon C, Rodger M et al (2004) Single arm study of bridging therapy with low molecular weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation*, 110: 1658–1668.
  18. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG (2004) Low molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin. *Arch Intern Med*, 164: 1319–1326.
  19. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J (2003) Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart*, 89: 527–530.
  20. Katholi RE, Nolan Sp, McGuire LB (1978) The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves. A prospective study. *Am Heart J*, 96: 163–165.
  22. Mehra P, Cottrell DA, Bestegen Sc et al (2000) Management of heparin therapy in high risk, chronically anticoagulated, oral surgery patients. A review and proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg*, 58: 198–202.
  23. Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS et al (2004) for REGIMEN Investigators. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low molecular weight heparin as bridging therapy in patients on long term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost*, 4: 1246–1252.
  24. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, Roberts M (2004) Costs and clinical outcomes associated with low molecular weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long term oral anticoagulant therapy. *Chest*, 125: 1642–1650.
  25. Amorosi SL, Tsilimingras K, Thompson D, Fanikos J, Weinstein MC, Goldhaber SZ (2004) Cost analysis of bridging therapy with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin during temporary interruption of chronic anticoagulation. *Am J Cardiol*, 93: 509–511.
  26. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC et al (1998) ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Executive summary. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Heart Valv Dis*, 7: 672–707.
  27. O'Donnell MJ, Keraon C, Johnson J et al (2007) Brief communication: preoperative anticoagulant activity after bridging low molecular weight heparin for temporary anticoagulation. *Ann Intern Med*, 146: 184–187.
  28. Douketis JD, Woods K, Foster GA, Crowther MA (2005) Bridging anticoagulation with low molecular weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulation effect prior to surgery. *Thromb Haemost*, 94: 528–531.
  29. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition) *Chest*, 133 (6 suppl):381–453.
  30. Douketis J, Crowther MA, Cheriab S, Keraon C (1999) Physician preferences for perioperative anticoagulation in patients with a mechanical heart valve who are undergoing elective non-cardiac surgery. *Chest*, 116: 1240–1246.
  31. Ageno W, Garcia D, Libby E, Crowther MA (2004) Managing oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves undergoing elective surgery: results of a survey conducted among Italian physicians. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 15: 623–628.
  32. Turpie AGG, Johnson J (2000) Temporary discontinuation of oral anticoagulants: role of low molecular weight heparin. *Circulation*, 102: II–826, abstract 3983.
  33. Tinmouth A, Kovacs MJ, Cruickshank M (1999) Outpatient perioperative and periprocedural treatment with dalteparin for chronically anticoagulated patients at high risk for thromboembolic complications. *Thromb Haemost*, 82 (suppl): 662.
  34. Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, Fertel S, Merli GJ (1999) Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedure. *Am J Cardiol*, 84: 478–80, A10.
  35. Turpie AG, Douketis JD (2004) Enoxaparin is effective and safe as bridging anticoagulation in patients with a mechan-

- ical prosthetic heart valve who require temporary interruption of warfarin because of surgery or an invasive procedure. *Blood*, 104: 202a.
36. Seshadri N, Goldhaber SZ, Elkayam U et al (2005) The clinical challenge of bridging anticoagulation with low molecular weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart Journal*, 150: 27–34.
  37. Bates SM, Greek IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> ed). *Chest*, 133: 844–886.
  38. Omran H, Hammerstingl C, Schmidt H (2002) A prospective and randomized comparison of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in chronically anticoagulated patients prior to cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*, 39: 234A.