

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 29.02.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 10.03.2024

© Akademia Medycyny

Leki przeciwzakrzepowe – co robić? *Anticoagulants – what shall we do?*

Grzegorz Górniewski, Dariusz Kosson

Zakład Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Streszczenie

Ryzyko śródoperacyjnych i związanych z anestezją regionalną powikłań krwotocznych wzrasta u pacjentów stosujących leczenie przeciwkrzepliwe. Ich populacja jest w praktyce coraz liczniejsza, pojawiły się nowe leki i nowe schematy ich stosowania oraz wskazania do leczenia. Najnowsze wytyczne dotyczące około-proceduralnego stosowania terapii przeciwkrzepliwej dotyczące zarówno technik znieczulenia regionalnego stosowanych w znieczulaniu do zabiegów operacyjnych jak i w leczeniu bólu pooperacyjnego systematyzują zasady postępowania z chorym leczonym tymi lekami w okresie okołooperacyjnym. Mimo istnienia coraz bardziej szczegółowych rekomendacji w praktyce trudności decyzyjne mogą się jednak pojawić. W tekście przedstawiono podsumowanie istniejących zaleceń dotyczących postępowania z pacjentem stosującym leki wpływające na krzepnięcie w praktyce klinicznej. Uwzględniono zasady stosowania tradycyjnych i nowych doustnych antykoagulantów oraz leków przeciwplateletowych w okresie około-zabiegowym u pacjentów przygotowywanych do zabiegów planowych. Podjęto również dyskusję wybranych trudności dotyczących ich stosowania oraz oceny wpływu na krzepnięcie w okresie okołooperacyjnym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 230-240. doi:10.53139/AIR.20241826*

Słowa kluczowe: znieczulenie regionalne, interwencyjne leczenie bólu, leczenie przeciwkrzepliwe, doustne antykoagulanty, zaburzenia krzepnięcia

Abstract

The risk of intraoperative and regional anaesthesia-related hemorrhagic complications is increased in patients with anticoagulant therapy. Population of such patients is growing in practice, and new drugs and new regimens and indications for treatment have emerged. The latest guidelines on the peri-procedural use of anticoagulant therapy concerning both regional anaesthesia techniques used in anaesthesia for surgery and postoperative pain management systematize the principles of managing patients treated with such drugs in the perioperative period. However, despite the existence of increasingly detailed recommendations, difficulties can arise in clinical decision-making. The text presents a summary of existing recommendations for the management of patients using drugs affecting coagulation in clinical practice. Included are principles for the use of traditional and new oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the perioperative period in patients being prepared for elective surgery. A discussion of selected difficulties regarding their use and assessment of their impact on coagulation in periprocedural period is also included. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 230-240. doi:10.53139/AIR.20241826*

Keywords: regional anaesthesia, interventional pain management, anticoagulant treatment, oral anticoagulants, impaired coagulation

Wstęp

Krwawienie, niezależnie od ilości wynaczynionej krwi, jest potencjalnie ciężkim powikłaniem anestezji regionalnej, zwłaszcza blokad centralnych. Uraz operacyjny niesie za sobą nieuchronne ryzyko krwawienia, którego skutki patofizjologiczne i dalsze konsekwencje dla pacjenta bezpośrednio wpływają na działania zespołu anestezjologicznego. Działania te, w tym właściwe przygotowanie pacjenta do planowego zabiegu operacyjnego mogą również ograniczać rozmiar i skutki krwawienia śródoperacyjnego. Ryzyko krwawienia i jego powikłań zwiększone jest u chorych stosujących leki przeciwkrzepliwe, a tacy chorzy stanowią coraz większy odsetek pacjentów [7].

W ostatnich dziesięcioleciach wzrastała zarówno popularność anestezji regionalnej, jak i odsetek pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe [2,7,17]. Stąd w praktyce klinicznej konieczność podejmowania decyzji o wyborze metody znieczulenia w kontekście stosowanej przez pacjenta antykoagulacji, czy też o sposobie modyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego w celu wykonania zaplanowanego znieczulenia stała się w zasadzie codziennością. Ocena stosunku korzyści do ryzyka wybranej metody znieczulenia względem metod alternatywnych jest zwykle możliwa w oparciu o klarowne wytyczne. Niekiedy, jednak poza wytyczne wykracza i wymaga oceny indywidualnej. Trudnością pozostaje w takim wypadku właściwa ocena realnego funkcjonowania układu krzepnięcia w oparciu o dostępne wyniki badań.

Wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwkrzepliwych, w tym hamujących aktywność płytek krwi w kontekście znieczulenia regionalnego są publikowane i uaktualniane regularnie. Ostatnia wspólna edycja amerykańskich i europejskich towarzystw anestezjologicznych (ASRA/ESA – American Society of Regional Anesthesia/ European Society of Anaesthesiology) ukazała się w 2018 [8], m.in. na jej bazie stworzono krajowe zalecenia zawarte w Stanowisku Polskiego Towarzystwa Znieczulenia Regionalnego i Leczenia Bólu oraz Sekcji Znieczulenia Regionalnego PTaiIT (Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii) z roku 2020. W lutym 2022 ukazało się najnowsze wspólne podsumowanie wytycznych europejskich pod auspicjami European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) oraz European Society of Regional Anaesthesia (ESRA) [9]. W podejmowaniu decyzji w praktyce pomocą mogą posłużyć wytyczne

dotyczące postępowania w krwotokach i wywołanych nimi zaburzeniach krzepnięcia towarzyszących urazom. Najnowsza edycja ukazała się w roku 2023 [4]. W roku 2023 opublikowano również najnowszy europejski konsensus dotyczący postępowania w nagłych krwawieniach u pacjentów leczonych przeciwkrzepliwie [1]. Powyższe publikacje, oprócz zasad postępowania klinicznego omawiają również wybrane metody monitorowania stanu krzepnięcia u pacjenta poddawanego antykoagulacji.

Ryzyko krwawienia związane z technikami anestezji regionalnej wynika przede wszystkim z formowania się krwiaka w miejscu interwencji. Konsekwencje takiego zdarzenia będą klinicznie różne w zależności od miejsca, w którym krwiak się formuje. Najgroźniejsze skutki będzie miało krwawienie do ograniczonej, nierozciągliwej przestrzeni, w której znajdują się istotne dla zdrowia i życia, a podatne na ucisk struktury. Takie warunki spełnia kanał kręgowy, stąd blokady centralne oraz inne wykonywane w bezpośredniej bliskości kanału kręgowego uważa się za najbardziej ryzykowne u chorych z endogennymi bądź indukowanymi zaburzeniami krzepnięcia. W przypadku blokad centralnych wykonywanych w ramach znieczulenia do zabiegów operacyjnych ryzyko to, choć klinicznie istotne pozostaje nominalnie relatywnie niewielkie, nie przekraczając średniej częstości rzędu 1:2000 nawet w najbardziej niekorzystnym scenariuszu, a pozostając na poziomie częstości o rząd lub dwa rzędy wielkości mniejszym dla scenariuszy mniej krytycznych [8]. Ryzyko związane z krwawieniem przy procedurach anestezji regionalnej uznawanych za bezpieczne w tym kontekście, czyli nie niosących za sobą ryzyka krwawienia do krytycznych przestrzeni anatomicznych ani trudnych do zatamowania uciskiem bezpośrednim jest zaś uznawane za na tyle niewielkie, że zgodnie ze współczesnymi wytycznymi nie wymaga modyfikacji typowego leczenia przeciwkrzepliwego [9]. Istotnym zagadnieniem u pacjenta operowanego pozostaje uniknięcie masywnego krwawienia wywołanego samym urazem operacyjnym. Odpowiednie przygotowanie pacjenta, w tym optymalne postępowanie ze stosowaną u niego antykoagulacją pozostaje wspólnym celem anestezjologa i operatora.

Najnowsze wytyczne europejskie sygnowane przez ESAIC, jak i ESRA [9] nie obejmują pełnego spektrum zagadnień związanych z antykoagulacją. Z uwagi na specyfikę publikacji, zwłaszcza jej odniesienie się przede wszystkim do znieczulenia regionalnego

stosowanego okołoperacyjnie, niektórych substancji czynnych nie uwzględniono w analizie. W licznych sytuacjach klinicznych nie ujętych w rekomendacjach ESAIC/ESRA pozostaje zatem wspomagać się wytycznymi pochodzącymi z Oceanu Atlantyckiego, także dawniejszymi oraz wytycznymi opracowanymi na potrzeby innych niż anestezjologia specjalności.

Przegląd aktualnych zaleceń

Najnowsze europejskie wytyczne opracowane zostały przez panel ekspertów European Society of Anaesthesiology and Intensive Care oraz European Society of Regional Anaesthesia [9]. Analizą objęto leki typowo stosowane u pacjentów znieczulanych do planowych zabiegów operacyjnych, tzn. antagonistów witaminy K, doustne antykoagulanty (DOAC *direct oral anticoagulants*, doustne bezpośrednie inhibitory

krzepnięcia), heparynę, zarówno niefrakcjonowaną jak i heparyny drobnocząsteczkowe, kwas acetylosalicylowy oraz inhibitory płytkowego receptora P2Y₁₂. Nie uwzględniono leków takich jak heparynoidy (danaparoid, pentozany), inhibitory fosfodiesterazy (cilostazol, dipiramidol) oraz tiklopidyna, jako rzadko stosowanych w praktyce klinicznej. Z kolei parenteralne bezpośrednie inhibitory trombiny (argatroban, bivalirudyna, desirudyna), prostaglandyny (prostacyklina, epoprostenol), inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa (abciximab) nie zostały uwzględnione z racji stosowania głównie u chorych, u których znieczulenie regionalne pozostaje mało prawdopodobne. Zdecydowano także nie uwzględniać klas leków takich jak leki przeciwbólowe, w tym NLPZ, leki przeciwdepresyjne, w tym SSRI oraz preparatów roślinnych i suplementów diety.

Istotną nowością względem poprzedniej edycji wytycznych jest zastosowanie terminów „niska”

Tabela I. Niskie i wysokie dawki bezpośrednich antykoagulantów doustnych (DOAC). Na podstawie [9] (CrCl – klirens kreatyniny)

Table I. Low and high doses of direct oral anticoagulants (DOACs). According to [9] (CrCl – creatinine clearance)

	Rywaroksaban	Apiksaban	Edoksaban	Dabigatran
Dawki niskie (profilaktyka zakrzepicy żyłnej po zabiegach ortopedycznych oraz odległa prewencja żyłnej choroby zakrzepowej - DVT lub zatorowości płucnej - PE)	- 10 mg raz dziennie, bez korekcji dawki względem czynności nerek (profilaktyka w ortopedii) - lub 10-20 mg raz dziennie z korekcją do 15 mg jeśli CrCl poniżej 50 ml/min (pozostałe wskazania) W prewencji zatorów w przebiegu miażdżycy tętnic stosowana jest także dawka 2,5mg 2x dziennie	2,5 mg 2x dziennie, bez korekcji dawki w funkcji czynności nerek	Nie stosowany	- 220 mg raz dziennie - 150 mg raz dziennie jeśli CrCl w przedziale 30-50 ml/min lub wiek >75 lat lub jednoczesowe stosowanie werapamilu, amiodaronu, chinidyny
Dawki wysokie (prewencja udaru w niezastawkowym migotaniu przedsionków (AF) oraz leczenie zakrzepicy żyłnej)	- 20mg raz dziennie (15mg jeśli CrCl <50) - 15 mg 2x dziennie przez pierwsze 21 dni po ostrym epizodzie żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (2x15 mg jeśli CrCl <50)	- 5mg 2x dziennie (2,5mg 2x dziennie jeśli CrCl w przedziale 15-29 ml/min, wiek >80 lat, m.c.<60 kg lub kreatynina >1,5 mg/dl (prewencja udaru) - 10 mg 2x dziennie przez pierwsze 7 dni po epizodzie żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej	- 60 mg raz dziennie, - 30mg raz dziennie jeśli CrCl w przedziale 15-50 ml/min lub m.c.<60 kg lub jednoczesowe stosowanie cyklosporyny, dronedaronu, erytromycyny albo ketokonazolu	- 150 mg 2x dziennie, - 110 mg 2x dziennie jeśli wiek >80 lat lub jednoczesowo stosowany werapamil, rozważyć jeśli CrCl w zakresie 30-50 ml/min lub wiek >75 lat

Tabela II. Klasyfikacja blokad w zależności od ryzyka powikłań krwotocznych [9]

Table II. Classification of blocks according to the risk of haemorrhagic complications [9]

	Wysokie ryzyko (blokada centralne i głębokie)	Niskie ryzyko (pozostałe blokada, powierzchowne)
	Poważne konsekwencje krwawienia, trudne leczenie jego skutków (głębokie/nie do uciśnięcia), konieczna interwencja chirurgiczna, zalecane odstawienie leków	Mniej dotkliwie skutki krwawienia, łatwe leczenie bez konieczności interwencji operacyjnej (powierzchnowe/łatwe do uciśnięcia) odstawienie leków nie jest niezbędne.
Głowa/szyja	Zwój gwiaździsty, splot szyjny głęboki, szyjna blokada przykręgową	nn.potyliczne, blokada okołogałkowa, splot szyjny powierzchowny
Kończyna górna	Blokada splotu ramiennego - dostęp podobojczykowy	Dostęp między mm.pochyłymi i pachowy, n. nadłopatkowy, nerwy dystalne.
Klatka piersiowa	ZO, blokada przykręgową	Blokady międzypowięziowe, n.międzyżebrowy
Brzuch/miednica		TAP, RSB i pochodne
Kończyna dolna/plecy	PP/ZO, przykręgową, splot lędźwiowy, pień współczulny, QLB/FTPB, PENG, n./splot kulszowy proksymalnie	n.udowy (wszystkie dostępne), ACB, FIB, inne nerwy dystalne.

TAP – blokada w obrębie powięzi m.poprzedniego brzucha; RSB – blokada w obrębie powięzi m.prostego brzucha; ACB – blokada w obrębie kanału przywodzicieli; FIB – blokada w obrębie przedziału powięzi biodrowej; QLB – blokada w obrębie przedziału powięzi m.czworobocznego lędźwi; FTPB – blokada w obrębie przedziału powięzi poprzecznej; PENG – blokada grupy nerwów okołotorebkowych stawu biodrowego

TAP -transverse abdominis plane block; RSB - fascia of the rectus abdominis block; ACB - adductor canal block; FIB - iliac fascia block; QLB - fascia of the quadratus lumborum block; FTPB - block of the transversalis fascia compartment; PENG - block of the periarticular (hip joint) nerve groups [9]

i „wysoka” dawka leku zamiast wcześniej stosowanych: „profilaktyczna” lub „terapeutyczna”. W przypadku antykoagulantów doustnych zakres dawek i wskazań do ich stosowania objętych tymi określeniami przedstawia tabela I.

Same procedury z zakresu anestezji regionalnej podzielono na dwie kategorie ryzyka powikłań krwotocznych: wysokiego i niskiego. Za główne kryterium przyjęto kliniczne konsekwencje krwawienia, zaliczając do blokad wysokiego ryzyka te z nich, w których potencjalne krwawienie miałyby poważne konsekwencje kliniczne, wymagające leczenia interwencyjnego, gdyż okolica krwawiącego naczynia nie jest podatna na ucisk z zewnątrz lub sam ucisk krwiaka na istotne struktury mogłyby mieć nieodwracalne konsekwencje. Zaliczono tu przede wszystkim blokady centralne oraz takie, przy wykonywaniu których miejsce depozycji leku znajduje się głęboko w tkankach. W wypadku takich blokad zalecane jest wstrzymanie podaży leku przeciwkrzepliwego przed wykonaniem blokady na czas wystarczająco długi, aby funkcja układu krzepnięcia możliwie uległa normalizacji. W przypadku pozostałych blokad leczenia przeciwkrzepliwego w zasadzie nie trzeba przerywać. Przykłady klasyfikacji wybranych blokad do obu grup zawarte w publikacji pokazuje tabela II.

Zalecenia postępowania z poszczególnymi grupami leków przy blokadach wysokiego ryzyka nie różnią się istotnie od poprzednio publikowanych. W przypadku antagonistów witaminy K (vitamin K antagonists -VKA) kryterium możliwości wykonania blokady wysokiego ryzyka pozostaje powrót INR do wartości poniżej 1,5. Nadal należy unikać wykonywania blokad wysokiego ryzyka przy stosowaniu heparyny w dawkach terapeutycznych, a dla doustnych bezpośrednich antykoagulantów istotne jest przestrzeganie zasady 5-krotności czasu półtrwania danego leku, czyli w większości wypadków nawet 72 i więcej godzin przy wysokich dawkach. Publikacja jasno zaleca, aby z wyboru stosować blokady o najniższym możliwym stopniu ryzyka i wykonywać je pod kontrolą USG. Zastosowanie USG nie zwalnia jednak z przestrzegania ogólnych zasad zachowania postępowania z danym lekiem. Podsumowanie ogólnych zasad postępowania w przygotowaniu pacjentów do zabiegów z zastosowaniem znieczulenia regionalnego oraz po wykonaniu znieczulenia w zależności od kategorii ryzyka planowanej blokady przedstawia tabela III.

W porównaniu z poprzednią edycją wytycznych nie zmieniły się też istotnie zalecenia dotyczące stosowania kolejnej dawki leku przeciwkrzepliwego po wykonaniu blokady, a w sytuacjach szczególnych, np.

Tabela III. Szczegółowe zalecenia postępowania dla wybranych leków w zależności od dawki i ryzyka blokady [9]
 Table III. Detailed recommendations for selected drugs depending on the dose and risk of blockade [9]

Lek	Czas od ostatniej dawki do wykonania blokady	Oczekiwana wartość oznaczenia laboratoryjnego	Czas od interwencji do kolejnej dawki
Blokady wysokiego ryzyka			
Acenokumarol, warfaryna	Do uzyskania docelowej wartości INR (acenokumarol ok.3 dni, warfaryna 5 dni)	Prawidłowa wartość INR	
DXA wysokie dawki	72 godziny lub do czasu uzyskania prawidłowych wartości oznaczeń laboratoryjnych	Stężenie leku <30 ng/ml lub aktywność anty-Xa <=0,1 IU/ml	Niska dawka możliwa po ok. 8 godzinach od zabiegu.
DXA niskie dawki	24 godziny – rywaroksaban, edoksaban (30 godzin, jeśli CrCl<30ml/min) 36 godzin – apiksaban		
Dabigatran wysokie dawki	72 godziny lub do czasu uzyskania prawidłowych wartości oznaczeń laboratoryjnych (jeśli CrCl<30 ml/min tylko warunek drugi)	Stężenie leku <30ng/ml lub TT w zakresie prawidłowym	Wysoka dawka po ok. 24 godzinach od zabiegu.
Dabigatran niskie dawki	48h		
Heparyny drobnocząsteczkowe - wysokie dawki (p.niżej)	24 godziny (48 godzin jeśli CrCl<30 ml/min) lub do czasu uzyskania docelowej wartości oznaczeń laboratoryjnych.	Anty-Xa <= 0,1 IU/ml	Do czasu usunięcia cewnika unikać wysokich dawek LMWH/UFH, VKA, DOAC.
Heparyny drobnocząsteczkowe – niskie dawki (<= 50 j./kg/d lub 40 mg/d w przypadku enoksaparyny)	12 godzin (24 godziny jeśli CrCl<30 ml/min)		
Heparyna frakcjonowana – wysokie dawki (p.niżej)	do czasu uzyskania docelowej wartości oznaczeń laboratoryjnych (ok.6 godzin dla podaży i.v., 12 godzin dla podaży s.c.)	aPTT lub anty-Xa lub ACT w zakresie wartości prawidłowych	
Heparyna - niskie dawki (<= 200 j./kg/d s.c., <= 100 j./kg/d i.v.)	4 godziny		1 godzina przy podaży i.v. w chirurgii serca i naczyń.
Fondaparynuks - wysokie dawki	do czasu uzyskania docelowej wartości oznaczeń laboratoryjnych (ok. 4 dni)	Anty-Xa <= 0,1 IU/ml	
Fondaparynuks – niskie dawki (<=2,5 mg/d)	36 godzin (72 godziny jeśli CrCl<50 ml/min)		
Kwas acetylosalicylowy (ASA) – wysokie dawki	3 dni (jeśli PLT w normie) do 7 dni.	Do rozważenia testy czynności płytek.	6 godzin
Kwas acetylosalicylowy (ASA) – niskie dawki (<=200 mg/d)	0		Zgodnie z zalecanym dotychczas dawkowaniem.
Inhibitory P2Y12 niezależnie od dawki	Tikagrelor 5 dni Klopidogrel 5-7 dni Prasugrel 7 dni		Klopidogrel 75 mg bez odstępu czasowego Klopidogrel 300 mg 2 dni, Prasugrel, tikagrelor 24 godziny
2 leki przeciwplatekcyjne (ASA+inhibitor P2Y12/inny antykoagulant)	Jak dla leku innego niż ASA		ASA w niskiej dawce wg dotychczasowego dawkowania, drugi lek wg zasad swoistych

Blokady niskiego ryzyka			
Acenokumarol, warfaryna	0 (jeśli INR w zakresie terapeutycznym)	Terapeutyczna wartość INR	
Heparyna frakcjonowana niezależnie od dawki	0 (o ile nie został przekroczony zakres terapeutyczny)		Zgodnie z zalecanym dotychczas dawkowaniem.
Heparyny drobnocząsteczkowe niezależnie od dawki	0		Zgodnie z zalecanym dotychczas dawkowaniem.
DXA niezależnie od dawki	0		Zgodnie z zalecanym dotychczas dawkowaniem.
Dabigatran niezależnie od dawki	0		Zgodnie z zalecanym dotychczas dawkowaniem.
Fondaparynuks (niskie dawki)	0		Zgodnie z zalecanym dotychczas dawkowaniem.
Kwas acetylosalicylowy lub inne leki przeciwplatekcyjne niezależnie od dawki	0		Zgodnie z zalecanym dotychczas dawkowaniem.

Równolegle należy uwzględnić wytyczne dotyczące pooperacyjnej profilaktyki powikłań zatorowo-zakrzepowych. (LMWH – low molecular weight heparins, heparyny drobnocząsteczkowe; DXA direct Xa antagonists, bezpośrednie inhibitory czynnika dziesiątego)

Guidelines for postoperative VTE prophylaxis should be taken into account, as appropriate. (LMWH – low molecular weight heparins; DXA direct Xa antagonists)

gdy warunki wykonania blokady głębokiej lub centralnej były trudne, zwłaszcza gdy obserwowano krwawienie („krwawy wypływ”) nadal zaleca się rozważyć wydłużenie odstępu do podania kolejnej dawki leku przeciwkrzepliwego w oparciu o interdyscyplinarną ocenę ryzyka zakrzepowego u danego pacjenta, w tym wynikającego z obecności koagulopatii i jakości hemostazy oraz profilu farmakologicznego danego leku.

Blokady wysokiego ryzyka, podobnie jak obarczone ryzykiem krwawienia zabiegi operacyjne można wykonać w sytuacjach nagłych, po przeprowadzeniu indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka jedynie przy stosowaniu leków, których działanie da się w pełni odwrócić, tzn:

- heparyny niefrakcjonowanej (UFH – *ultra unfractionated heparin*), której działanie przeciwzakrzepowe może zostać całkowicie odwrócone przez podanie protaminy,
- antagonistów witaminy K, których aktywność można całkowicie odwrócić przez podanie koncentratu czynników kompleksu protrombiny (PCC), w dawce zależnej od INR i w skojarzeniu z witaminą K (10 mg),
- dabigatranu, którego działanie może zostać całkowicie odwrócone przez zastosowanie swego antydotum, idarucizumabu.

Mimo, że swoisty czynnik odwracający działanie apiksabanu i rywaroksabanu – andeksanet alfa jest dostępny do stosowania w zagrażających życiu krwotokach u pacjentów stosujących te leki, nie rekomenduje się używania go w celu odwrócenia ich działania dla potrzeb wykonania blokady wysokiego ryzyka lub usunięcia cewnika zewnątrzoponowego.

Przy wykonywaniu ciągłych blokad centralnych lub głębokich z użyciem cewnika, w przypadku pilnych wskazań do podawania pozajelitowego bezpośrednich inhibitorów trombiny (argatroban, bivalirudyna, desirudyna), prostaglandyn (prostacyklina, epoprostenol) lub inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa (abciximab, eptifibatyd, tirofiban), gdy jest już założony cewnik ZO lub inny wysokiego ryzyka zaleca się interdyscyplinarną ocenę z użyciem metod laboratoryjnych i monitorowaniem neurologicznym. Cewnik można usunąć po odstawieniu krótko działających leków na cztery do pięciu ich okresów półtrwania (np. argatroban – 4 godziny, prostacyklina – 1 godzina). Po podaniu dawek wysycających aspiryny i kłopidogrelu można natychmiast usunąć cewnik ZO/wysokiego ryzyka zanim kłopidogrel osiągnie pełną siłę działania. W przypadku skojarzonego leczenia lekami przeciwplatekowymi i przeciwzakrzepowymi cewnik ZO/wysokiego ryzyka można usunąć po zmniejszeniu

dawki antykoagulantu lub zastąpieniu długodziałającego leku przeciwplatekowego krótko działającym (np. tirofiban, eptifibatyd, kangrelor). W przypadku stosowania leków przeciwzakrzepowych w skojarzeniu powinno się stosować zalecenia dla leku o najdłuższym czasie działania.

Po wykonaniu blokady wysokiego ryzyka zawsze zalecana jest obserwacja w kierunku oznak i objawów mogących odpowiadać nowo stwierdzonym lub postępującym zaburzeniom neurologicznym (np. nowy lub nasilający się ból pleców, drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego, wydłużenie czasu trwania lub narastanie blokady motorycznej lub czuciowej), których nie można wyjaśnić farmakologicznymi właściwościami zastosowanego leku znieczulenia miejscowego. Pacjenci powinni zostać poinformowani przed zabiegiem, a także po nim o konieczności jak najwcześniejszego zgłaszania takich objawów. Szczególnie istotne jest skuteczne wdrożenie tego zalecenia w przypadku procedur ambulatoryjnych. Regularna ocena pacjenta przez przeszkolony personel powinna być prowadzona przez co najmniej

24 godziny po zabiegu, a dłużej u pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Deficyt neurologiczny, który może wskazywać na krwawienie podpajęczynówkowe lub krwiaka nadtworówkowego powinny skłonić do przeprowadzenia specjalistycznego badania neurologicznego, jeśli jest ono dostępne, i/lub natychmiastowych badań obrazowych (najlepiej rezonansu magnetycznego). Dla optymalnego wyniku neurologicznego chirurgiczne odbarczenie rdzenia, jeśli byłoby wskazane należy wykonać w ciągu 6 godzin.

Warto zauważyć, że ryzyko związane z krwawieniem śródoperacyjnym może uzasadniać implementację zaleceń jak dla blokad wysokiego ryzyka, mimo, że planowane znieczulenie takiej blokady nie uwzględnia. Podobna sytuacja może wystąpić w przypadku znieczuleń w ogóle nieprzewidujących blokady regionalnej, jeśli wyniknie z zasad stosowania leków przeciwkrzepliwych dla danej specjalności zabiegowej. Wytyczne takie nierzadko są mniej restrykcyjne niż ograniczenia, które mogłyby wynikać z zastosowanej metody znieczulenia. Warto wówczas rozważyć, czy w ogóle zasadna będzie w takiej sytuacji blokada

Tabela IV. Stratyfikacja zależnych od pacjenta czynników okołoperacyjnego ryzyka zatorowo-zakrzepowego wg American College of Chest Physicians [4]

Table IV. Risk stratification for patient-specific perioperative thromboembolism according to American College of Chest Physicians [4]

Kategoria ryzyka	Zastawka mechaniczna	Migotanie przedsionków	ŻChZZ
Wysokie (>10%/rok dla zatorowości lub >10%/miesiąc ŻChZZ)	- zastawka mitralna + duży czynnik ryzyka udaru - zastawka aortalna lub mitralna typu „kulka w siatce” lub z obrotowym dyskiem - niedawny (<3 m) udar lub TIA	- CHA2DS2-VAsc \geq 7 lub CHADS2 5-6 - niedawny (<3 m) udar lub TIA - choroba reumatyczna zastawek serca	- niedawny (<3 m, a zwłaszcza <1 m) epizod ŻChZZ - ciężka trombofilia (niedobór białka C, S lub antyrombiny, homozygota Leiden V lub mutacji genu G20210A lub heterozygota dla przynajmniej 2 mutacji i wieloczynnikowe trombofilie) - przeciwciała antyfosfolipidowe
Pośrednie (>4-10%/rok dla zatorowości lub 4-10%/miesiąc ŻChZZ)	- Zastawka mitralna bez dużych czynników ryzyka udaru - dwupłatkowa zastawka mechaniczna w pozycji aortalnej + duży czynnik ryzyka udaru	- CHA2DS2-VAsc 5-6 lub CHADS2 3-4	- Epizod ŻChZZ w ciągu 3-12 miesięcy - nawrotowa ŻChZZ - trombofilia inna niż ciężka (p.wyżej). - aktywny lub niedawny nowotwór złośliwy
Niskie (>4-10%/rok dla zatorowości lub 4-10%/miesiąc ŻChZZ)	- dwupłatkowa zastawka mechaniczna w pozycji aortalnej BEZ dużych czynników ryzyka udaru	- CHA2DS2-VAsc 1-4 lub CHADS2 0-2 i bez udaru lub TIA w wywiadzie	- ŻChZZ w wywiadzie >12 miesięcy

TIA – przemijający atak niedokrwienności

TIA – transient ischaemic attack

Tabela V. Stratyfikacja okołoperacyjnego ryzyka krwawienia wg American College of Chest Physicians [4]
 Table V. Risk stratification for procedural bleed risk according to American College of Chest Physicians [4]

Kategoria ryzyka	Rodzaj zabiegu
Wysokie (30-dniowe ryzyko poważnego krwawienia) >=2%	<ul style="list-style-type: none"> - każdy duży zabieg z masywnym urazem tkanek, zabiegi trwające > 45 min - chirurgia onkologiczna, resekcja litego guza (płuco, przetyk, żołądek, trzustka, wątroba/drogi żółciowe, jelito) - duże zabiegi ortopedyczne, włączając protezowanie barku - zabiegi rekonstrukcyjne - duże zabiegi urologiczne i z zakresu chirurgii przewodu pokarmowego, w szczególności z wytwarzaniem zespoleń - nefrektomia, biopsja nerki - endoskopowe resekcje polipów j.grubego - odcinkowe resekcje jelita - PEG, ECPW - zabiegi na narządach silnie unaczynionych (nerki, wątroba, śledziona) - kardiochirurgia, neurochirurgia (zabiegi śródczaszkowe i kręgosłupa) - blokady centralne/iniekcje zewnątrzoponowe
Niskie do pośredniego (30-dniowe ryzyko poważnego krwawienia) 0-2%	<ul style="list-style-type: none"> - artroskopia - biopsje węzłów chłonnych - chirurgia ręki i stopy - PCI - endoskopia przewodu pokarmowego z biopsją - hysterektomia - laparoskopowa cholecystektomia - plastyka przepukliny - bronchoskopia z biopsją - zabiegi proktologiczne (hemoroidektomia)
Minimalne (30-dniowe ryzyko poważnego krwawienia) zbliżone do 0%	<ul style="list-style-type: none"> - drobne zabiegi dermatologiczne (powierzchnowe, wycięcie zmian) - zabiegi okulistyczne (ch.zaćmy) - drobne zabiegi dentystyczne (w tym ekstrakcje) - implantacja USS lub ICD

USS – stymulator serca, ICD – implantowany kardiowerter-defibrylator
 USS – heart pacemaker, ICD – implanted cardioverter-defibrillator

centralna lub inna wysokiego ryzyka. Jeżeli z punktu widzenia planowanej metody znieczulenia nie byłyby konieczne żadne modyfikacje leczenia przeciwniekrzepliwego decyzja o ich wdrożeniu może jednak wynikać z zaleceń samego operatora, wynikających z odnośnych wytycznych szczegółowych. W przypadku mniej ryzykownych interwencji, np. czysto diagnostycznych endoskopii przewodu pokarmowego, wystarcza z reguły pominięcie jednej dawki doustnego antykoagulantu [18]. W części procedur zabiegowych zaleca się wręcz kontynuację nieheparynowych leków przeciwzakrzepowych przy zabiegach o bardzo niskim ryzyku krwawienia (np. operacja zaćmy), zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych [12,3,4]. Dla części szczegółowych specjalności zabiegowych brakuje wprawdzie kompletnych wytycznych, jednak dostępne są ogólne rekomendacje wysokiej jakości, jak zalecenia American College of Chest Physicians, których najnowsza edycja ukazała się w roku 2022 [4]. Opublikowano także dedykowane zalecenia dla zabiegów śródczaszkowych w neurochirurgii [13]. Wysokiej jakości zalecenia doty-

czące m.in. postępowania w okresie przedoperacyjnym zawierają również wytyczne European Society of Anaesthesiology and Intensive Care dotyczące postępowania w krwotokach okołoperacyjnych, których druga edycja ukazała się również w roku 2022 [10]. Jak wspomniano wyżej, w przypadku zabiegów z wysokim ryzykiem krwawienia zalecenia powyższe nie odbiegają zasadniczo od zasad obowiązujących przy wykonywaniu blokad centralnych i głębokich. W tabelach IV i V przedstawiono bazujące na zaleceniach American College of Chest Physicians propozycje stratyfikacji okołozabiegowego ryzyka zatorowo-zakrzepowego i ryzyka poważnego krwawienia. Z analizy profilu ryzyka obu powyższych zagrożeń u danego pacjenta powinna wynikać decyzja dotycząca okołoperacyjnej terapii przeciwniekrzepliwej. Skrócone podsumowanie zaleceń szczegółowych prezentuje tabela VI.

Stosowane dawniej rutynowo pomostowanie terapii doustnej heparynami drobnocząsteczkowymi, zasadniczo nie jest współcześnie zalecane, ale niekiedy może i dziś pozostawać uzasadnione [3]. W sytuacjach wątpliwych rekomendowany jest tzw. model wspólnej

Tabela VI. Ogólne zasady postępowania z lekami przeciwkrzepliwymi i przeciw płytkowymi w okresie okołoperacyjnym wg American College of Chest Physicians, na podstawie [4]

Table VI. General principles of periprocedural anticoagulant and antiplatelet drug management according to American College of Chest Physicians, according to [4]

Lek	Niskie ryzyko krwawienia	Pośrednie ryzyko krwawienia	Wysokie ryzyko krwawienia
VKA	Kontynuacja	-przerwa -5 dni przed -od dnia -3 LMWH przy wysokim ryzyku zakrzepowozatorowym - powrót do VKA w zerowej dobie (wieczór po zabiegu), od kolejnej doby LMWH przy wysokim ryzyku zakrzepowozatorowym	-przerwa -5 dni przed -od dnia -3 LMWH przy wysokim ryzyku zakrzepowozatorowym - powrót do VKA w zerowej dobie (wieczór po zabiegu), od 2-3 doby LMWH przy wysokim ryzyku zakrzepowozatorowym
Apiksaban, edoksaban, rywaroksaban	- przerwa od dnia -1 - wznowienie w 1. dobie		- przerwa od dnia -2 - wznowienie w 2-3 dobie
Dabigatran przy CrCl ≥ 50 ml/min	- przerwa od dnia -1 - wznowienie w 1. dobie		- przerwa od dnia -2 - wznowienie w 2-3 dobie
Dabigatran przy CrCl < 50 ml/min	- przerwa od dnia -2 - wznowienie w 1. dobie		- przerwa od dnia -4 - wznowienie w 2-3 dobie
Tikagrelor	Przerwa od dnia -5 do -3		
Klopidogrel	Przerwa od dnia -5		
Prasugrel	Przerwa od dnia -7 do -10		
ASA	Kontynuacja/indywidualna ocena ryzyka		

ASA - kwas acetylosalicylowy, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, LMWH – heparyny drobnocząsteczkowe
ASA – acetylsalicylic acid, NLPZ – nonsteroidal analgesics, LMWH – low molecular weight heparins

Tabela VII. Stosowanie DOAC okołoperacyjnie przy planowych śródczaszkowych zabiegach neurochirurgicznych [wg 13]

Table VII. Perioperative DOAC in elective intracranial surgery [from 13]

Lek	Kiedy odstawić?	Kiedy wznowić?
Dabigatran 110 mg lub 150mg 2x dziennie	CrCL > 80 ml/min - 48 h CrCl 50-79 ml/min – 72 h CrCl 30-49 ml/min – 96 h CrCL < 30 ml/min – dabigatran zasadniczo p/ wskazany, przerwa przynajmniej 5 dni, konsultacja specjalistyczna	Nie wcześniej niż po 48h o ile hemostaza prawidłowa.
Apiksaban 2,5 mg lub 5 mg 2x dziennie	CrCl ≥ 50 ml/min – 48 h CrCL 30-49 ml/min – 72 h CrCl < 30 ml/min – konsultacja specjalistyczna	
Rywaroksaban 15 lub 20 mg	CrCl ≥ 50 ml/min – ostatnia dawka 2 doby przed zabiegiem CrCL 30-49 ml/min – ostatnia dawka 3 doby przed zabiegiem CrCl < 30 ml/min – konsultacja specjalistyczna	

decyzji, tzn. konsultacja z lekarzem zlecającym leki przeciwkrzepliwie oraz operatorem i przedyskutowanie wypracowanych w ten sposób zaleceń z samym pacjentem przed wprowadzeniem jakichkolwiek zmian [9]. Wydaje się, że taki model postępowania jest złotym środkiem w każdym nieoczywistym przypadku, wybiegającym poza jasne wytyczne.

Diagnostyka krzepnięcia w przygotowaniu do zabiegów planowych

Aktualne wytyczne dotyczące przedoperacyjnej oceny pacjentów przygotowywanych do niekardiochirurgicznych zabiegów planowych nadal zalecają ozna-

czanie klasycznych parametrów hemostazy u chorych przygotowywanych do zabiegów z wysokim ryzykiem krwawienia, kładąc jednak większy niż wcześniej nacisk na ocenę kliniczną [3]. Rutynowe testy krzepnięcia pozostają użyteczne przy stosowaniu antagonistów witaminy K (INR) oraz heparyny niefrakcjonowanej (APTT lub ACT), przy stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej możliwe jest również oznaczanie aktywności anty Xa. Również w przypadku stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) lub fondaparynuksu oznaczenie aktywności anty-Xa (z punktem odcięcia przy stężeniu 0,1 IU/ml) może być wskazane [9]. Przy stosowaniu leków z grupy DOAC polecane są skalibrowane dla danej substancji oznaczenia stężenia leku we krwi (poziom odcięcia 30ng/ml) a z wyjątkiem dabigatranu również aktywność anty-Xa (optymalnie także z użyciem zestawu skalibrowanego dla danego leku) [16]. Wyniki klasycznych testów krzepnięcia (aPTT, PT i TT) mają bardzo ograniczoną przydatność przy stosowaniu leków z tej grupy i mogą niekiedy pozostawać prawidłowe mimo terapeutycznych stężeń leku we krwi, zwłaszcza w przypadku apiksabanu [6]. Jedynie w przypadku dabigatranu prawidłowy wynik oznaczenia TT praktycznie wyklucza jego obecność i działanie przeciwkrzepliwe we krwi danego pacjenta [16]. Z drugiej strony wyniki klasycznych testów mogą wykroczyć poza zakres normy mimo realnie nieskutecznych terapeutycznie stężeń leku we krwi [5,16]. Dość wiarygodne wyniki w przypadku stosowania DOAC dają wprawdzie wiskoelastyczne metody oceny krzepnięcia, jednak pod warunkiem zastosowania odpowiedniej metody/testu. Nie są one również wystarczająco czułe w porównaniu do referencyjnych metod laboratoryjnych w zastosowaniach rutynowych, stąd nie rekomenduje się ich stosowania w ocenie krzepnięcia u pacjentów do zabiegów planowych [15]. Nie zmienia to użyteczności metod wiskoelastycznych jako testów point-of care stosowanych w sytuacjach nagłych i w razie wątpliwości klinicznych, zwłaszcza u pacjentów ze złożonymi zaburzeniami krzepnięcia [1,4]

Produkty pochodzenia roślinnego wpływające na krzepnięcie

Wiele substancji nie będących w formalnym sensie lekami ma mierzalny, przynajmniej in-vitro

wpływ na krzepnięcie [11]. W wytycznych z reguły brakuje szczegółowych zaleceń w stosunku do nich. Jeśli produkty takie pojawiają się w formie leków, logicznym byłoby stosować się do zaleceń wytwórcy zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Zgodnie z zaleceniami wytycznych z 2018 roku [8] nie uważa się zwykle za niezbędne przerywanie stosowania środków pochodzenia roślinnego przed zabiegiem operacyjnym lub znieczuleniem. Jednak z uwagi na skąpość rzetelnych danych klinicznych w przypadkach wątpliwych racjonalne byłoby zapewne postępowanie indywidualne, najlepiej wg modelu wspólnej decyzji.

Podsumowanie

Nowa edycja wytycznych dotyczących znieczulania pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe wnosi istotne zmiany w praktyce anestezjologicznej poprzez wyróżnienie szerokiej kategorii blokad niskiego ryzyka powikłań krwotocznych, nie wymagających przez to modyfikacji leczenia przeciwkrzepliwego. Znaczna i rosnąca populacja pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe, u których ryzyko zarówno zakrzepowozatorowe, jak i ryzyko krwawienia pozostaje wysokie czyni podejmowanie decyzji nie zawsze łatwym, mimo coraz bardziej precyzyjnych wytycznych. W wielu wypadkach konieczna pozostaje indywidualna analiza stosunku korzyści do ryzyka, wymagająca nierzadko szczegółowego omówienia planu postępowania z lekarzami innych specjalności i z samym pacjentem. Uwzględnić trzeba również wszystkie okoliczności, wynikające zarówno z oceny samego pacjenta, jak i z rodzaju planowanego zabiegu, aby w miarę możliwości nie modyfikować leczenia przeciwkrzepliwego wyłącznie w celu wykonania blokady głębokiej lub centralnej. Stosunek korzyści do ryzyka ewentualnej modyfikacji takiego leczenia należy odnieść do ogólnego ryzyka krwawienia towarzyszącemu planowanej procedurze, jak i ryzyka zatorowo-zakrzepowego.

Źródło finansowania / Source of funding
Opracowanie stanowi materiał do wykładu *Leki przeciwzakrzepowe – co robić?*, wygłoszonego w ramach XXXI Jubileuszowej Konferencji Anestezjologia i Intensywna Terapia III Dekady, Jachranka 2023.

ORCID:

G. Górniewski: 0000-0001-8052-1970

D. Kosson: 0000-0002-1683-1154

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Grzegorz Górniewski

Zakład Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk o Zdrowiu Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego

ul. Oczki 4, 02-007 Warszawa

☎ (+48 22) 502 17 79

✉ grzegorz.gorniewski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Backus B, Beyer-Westendorf J, Body R, et al. Management of major bleeding for anticoagulated patients in the Emergency Department: an European experts consensus statement. *Eur J Emerg Med.* 2023;30(5):315-23.
2. Cozowicz C, Poeran J, Zubizarreta N, Mazumdar M, Mementsoudis SG. Trends in the Use of Regional Anesthesia: Neuraxial and Peripheral Nerve Blocks. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(1):43-9.
3. De Hert S, Staender S, Fritsch G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(6):407-65.
4. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest.* 2022 Nov;162(5):e207-e243. Erratum in: *Chest.* 2023;164(1):267.
5. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1008-20.
6. Ebner M, Birschmann I, Peter A, et al. Emergency Coagulation Assessment During Treatment With Direct Oral Anticoagulants: Limitations and Solutions. *Stroke.* 2017;48(9):2457-63.
7. Gorczyca-Głowacka I, Bielecka B, Wałek P, et al. Temporal Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients between 2004 and 2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5584.
8. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(3):263-309.
9. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(4):226-304.
10. Kietaibl S, Ferrandis R, Godier A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(2):100-32.
11. Kubatka P, Mazurakova A, Koklesova L, et al. Antithrombotic and antiplatelet effects of plant-derived compounds: a great utility potential for primary, secondary, and tertiary care in the framework of 3P medicine. *EPMA Journal* 2022;13:407-41.
12. Maytal A, Naidorf Rosenblatt H, Rotem R, et al. Effect of direct oral anticoagulants on bleeding during and after cataract surgery. *Int Ophthalmol* 2024;44:100.
13. Ntalouka MP, Brotis A, Karagianni MD et al. Perioperative management of antithrombotics in elective intracranial procedures: systematic review, critical appraisal. *Acta Neurochir* 2024;166:97.
14. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care.* 2023;27(1):80.
15. Sahli SD, Castellucci C, Roche TR, et al. The impact of direct oral anticoagulants on viscoelastic testing – A systematic review. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:991675.
16. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest.* 2017;151(1):127-38.
17. Trasolini NA, Bolia IK, Kang HP, Eet al. National Trends in Use of Regional Anesthesia and Postoperative Patterns of Opioid Prescription Filling in Shoulder Arthroscopy: A Procedure-Specific Analysis in Patients With or Without Recent Opioid Exposure. *Orthop J Sports Med.* 2020;8(6):2325967120929349.
18. Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Gut* 2021;70:1611-28.