

Az antikoaguláns- és thrombocytaaggregációgátló-kezelés helyes gyakorlata tápcsatornai vérzésekben

Bubán Tamás dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen
Correspondence: buban.tamas@med.unideb.hu

Az antitrombotikus kezelés jelentősen megnöveli a tápcsatornai vérzések kockázatát. Az ehhez társuló mortalitás hátterében részben a vérzés miatti keringésmegingás, sokk, iszkémia, részben éppen a vérzés miatt felfüggesztett antitrombotikus kezelés következtében fellépő tromboembóliás szövődmények állnak. A kezelés során lényeges szempont a korai endoszkópia időzítése. Súlyos, életet veszélyeztető vérzés esetén szükséges lehet az antikoaguláns szerek hatásának felfüggesztése. K-vitamin-antagonisták esetén protrombinkomplex-koncentrátum adása javasolt, friss, fagyasztott plazma csak ennek hiányában alkalmazandó. Direkt hatású orális antikoaguláns szerek esetében specifikus antidótumok, vagy ha ezek nem elérhetők, szintén protrombinkomplex-koncentrátum adása javasolt. Az acetil-szalicilsavat kontrollálható vérzésben nem szükséges kihagyni, kettős thrombocytaaggregáció-gátlás esetén a második szer adását azonban célszerű ideiglenesen felfüggeszteni. A tromboembólia megelőzése gasztrointesztinális vérzés esetén is létfontosságú, ezért a vérzés megszűnése után az antikoaguláns-kezelés korai újraindítása indokolt. Ha az újravérzés rizikója magas, a véralvadást gátlók 7. nap utáni, alacsony kockázat esetén 4-7 napon belüli újakezdése javasolt.

KULCSSZAVAK: K-vitamin-antagonisták, direkt hatású orális antikoagulánsok, thrombocytaaggregáció-gátló szerek, gasztrointesztinális vérzés, tromboembólia

Good practice for anticoagulant and antiplatelet treatment in gastrointestinal bleeding

Antithrombotic treatment significantly increases the risk of bleeding in the gastrointestinal tract. The associated mortality is partly due to circulatory stasis, shock, ischemia owing to hemorrhage and partly due to thromboembolic complications resulting from the interruption of antithrombotic therapy for the reason of hemorrhage. Timing of early endoscopy is an important aspect of treatment. In severe, life-threatening bleeding, it may be necessary to suspend anticoagulation. In the case of vitamin K antagonists, it is recommended to give prothrombin complex concentrate, fresh frozen plasma should be used only in the absence of this. For direct acting oral anticoagulants, specific antidotes or, if these are not available, also prothrombin complex concentrate is proposed. Acetyl-salicylic acid should not be omitted in controlled bleeding, nor in the case of dual antiplatelet therapy, but the second agent should be suspended for a while. The prevention of thromboembolism is also essential in gastrointestinal bleeding, and therefore the reintroduction of anticoagulation is justified after the bleeding has stopped. If the risk of rebleeding is high, it is recommended to restart anticoagulants after day 7, and within 4-7 days in case of low risk.

KEYWORDS: vitamin K antagonists, direct acting oral anticoagulants, antiplatelet agents, gastrointestinal hemorrhage, thromboembolism

Bevezetés

Az antitrombotikus terápia során alkalmazott véralvadást gátló-kezelés és thrombocytaaggregáció-gátlás (TAG) jelentősen megnövelik a tápcsatornai vérzések kockázatát. A gyakran alkalmazott acetil-szalicilsav (ASA) vagy clopidogrel szedésekor a felső gasztrointesztinális traktus (gastrointestinal tract, GIT) vérzésének esélye 2-4-szer nagyobb a kontrollcsoporthoz képest (1). Az antikoaguláns szedők körében a vérzés rizikója megkétszereződik a TAG-ban részesülő betegekhez viszonyítva (relatív kockázat, relative risk, RR: 4,2 vs. 2,1) (2). A rizikót fokozza az antikoaguláns szerek és a TAG kombinálása, valamint nem szteroid gyulladáscsökkentő párhuzamos szedése.

Súlyos GIT-vérzésről a klinikai tünetek alapján akkor beszélünk, ha a beteg nagy mennyiségű friss vért hány (haematemesis) vagy ürít (haematochesia), ha szurokséklet (melaena), hemodinamikai instabilitás vagy sokk észlelhető, ha a vérzés >3 napig tart, vagy egy héten belül jelentős újravérzés jelentkezik. Laboratóriumi paraméterek alapján pedig akkor, ha a hemoglobinszint hirtelen ≤60 g/l-re csökken, legalább 4 egység vörösvértest-szuszpenzió transzfúziójára van szükség. Ha az endoszkópia során aktív, szivárgó vagy pulzáló vérzést, ércsonkot vagy tapadó koagulumot találunk (Forrest I/a–II/b fekély), az szintén súlyos GIT-vérzésnek számít (3).

A felső tápcsatornai vérzés mortalitása az emiatt kórházi kezelésre felvett betegek esetén hozzávetőlegesen 10%, az alsó tápcsatornai vérzésnél 2-4% körüli. Azonban, ha a hospitalizáció alatt bekövetkező vérzéseket is beleszámítjuk, az általános halálozás elérheti a 30%-ot is (4, 5). Mindezt súlyosbítja az idősödő társadalom számos potenciális társbetegsége. A halálozásban részben a vérzés okozta hemodinamikai megingás, sokk, következményes iszkémia, miokardiális infarktus is szerepet játszik, másrészt a tromboembóliának (TE) a vérzés miatt felfüggesztett antitrombotikus terápia következtében fellépő szövődményei is hozzájárulnak.

A hangsúly a GIT-vérzés endoszkópos ellátásán van, de már az endoszkópia előtt meg kell kezdeni a beteg stabilizálását folyadékpótlással, szükség esetén transzfúzióval, mérlegelnünk kell az antikoaguláns hatás felfüggesztését, és meg kell határozni az endoszkópia biztonságos elvégzésének időpontját. A vizsgálat után a vérzéscsillapítás eredményességének, az újravérzés és a TE kockázatának figyelembevételével döntenünk kell az antitrombotikus kezelés folytatásáról (6).

A gasztrointesztinális vérzés kockázata antikoaguláns-kezelés során

A GIT-vérzés előfordulása véralvadást gátló-kezelés mellett évente mintegy 1,5-5%-ra tehető (7). A leggyakrabban alkalmazott K-vitamin-antagonista (vitamin K antagonist, VKA) warfarin háromszoros kockázatot jelent GIT-vérzés tekintetében az átlagos populációhoz viszonyítva (8). A direkt hatású orális antikoagulánsok (direct acting oral anticoagulant, DOAC) a warfarinhoz képest nagyobb eséllyel okoznak súlyos GIT-vérzést pitvarfibrillációban

(PF) (RR: 1,25) (9). A dabigatran 150 mg-os napi dózisa 50%-kal emelte a súlyos GIT-vérzés relatív rizikóját (10). Rivaroxaban szedése mellett a betegek 3,15%-ában alakult ki súlyos vérzés, míg a warfarint szedőkben csak 2,16%-ban ($p < 0,001$) (11). Edoxaban mellett szintén több vérzést észleltek, mint a warfarin esetében, igaz, csak a nagyobbik, 60 mg-os dózis szedésénél (12). A képet árnyalja *Abraham és munkatársai* tanulmánya, amelyben a 65 év alatti betegeknél kisebb, a 65 év felettieknél magasabb GIT-vérzés-rizikót tapasztaltak DOAC-szedésnél a warfarinhoz viszonyítva. 65 év alatt a kockázati arány (hazard ratio, HR) 0,79 (dabigatran) és 0,93 (rivaroxaban) volt, míg 65 év felett 2,49 (dabigatran), 2,91 (rivaroxaban-szedés PF-ben), illetve 4,58 (rivaroxabanszedés PF nélkül) volt (13). Egyedül az apixaban mellett volt kevesebb GIT-vérzés a warfarinhoz és az összes többi DOAC-hoz képest is (14, 15). DOAC szedésekor magasabb hatóanyagszinttel és így fokozott vérzésrizikóval kell számolni krónikus vesebetegségben (GFR <50 ml/min) vagy májbetegségben szenvedőknél, illetve azoknál, akik a citokróm P450 rendszeren lebomló gyógyszereket szednek (pl. antiaritmiás szerek, antibiotikumok).

A gasztrointesztinális vérzés rizikója thrombocytaaggregációgátló-kezelés alatt

A TAG becslések szerint a felső GIT-vérzés mintegy 14,5%-áért tehető felelőssé. *McQuaid és Laine* metaanalízise alapján az alacsony dózisú (75-300 mg) ASA szedése kétszeresére emeli a súlyos GIT-vérzés kockázatát a placebohoz képest (RR: 2,08), és a clopidogrelhez viszonyítva is (RR: 1,45), de nem GIT-vérzéseknél nem találtak különbséget (16). Az ASA és clopidogrel együttes adása a betegek 2,7%-ában tette szükségessé az ismételt kórházi kezelést GIT-vérzés miatt (17). A vérző betegek átlagéletkora 71 év volt, az egy hónapon belüli mortalitás 3,7%, ugyanakkor a nem vérző kontrollcsoportban az átlagéletkor 66 év volt, halálozás pedig nem történt 30 nap alatt. Az újabb P₂Y₁₂-antagonista prasugrel erőteljesebb vérlemezkegátló hatással rendelkezik, ennek megfelelően a vérzés kockázata is nagyobb a clopidogrelhez képest (HR: 1,32), a súlyos vérzés tekintetében – beleértve a GIT-vérzést is – pedig még nagyobb (1,4 % vs. 0,9%, HR: 1,52) (18). A másik újabb adenosin-difoszfát-(ADP-) receptor-antagonista ticagrelor alkalmazásánál nem észleltek különbséget a súlyos vérzések arányában a clopidogrelhez viszonyítva, de arányaiban a GIT-vérzés gyakoribb volt (19).

Az antikoaguláns-kezelés felfüggesztése K-vitamin-antagonisták esetén

Az antikoaguláns szer hatásának felfüggesztése javasolt súlyos, életet veszélyeztető GIT-vérzés esetén, ha az INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) >2,5. A legtöbb irányelv protrombinkomplex-koncentrátum (prothrombin complex concentrate, PCC) adását javasolja első helyen, és csak másodvonalon friss, fagyasztott plazma (fresh frozen plasma, FFP) és/vagy K-vitamin al-

kalmazását. A PCC gyorsan bevezethető, 30 percn belül a hatáskezdete, állandó a faktorkoncentrációja, és nem okoz volumenterhelést, ellentétben az FFP-vel. Ajánlott dózisa INR-től függően 25-50 E/testsúlykilogramm. A betegek nagyobb hányadában értek el PCC-vel hatékony vérzéscsillapítást az FFP-hez képest (72,4% vs. 65,4%), hamarabb jutott a beteg a terápiához (17,5 óra vs. 23,9 óra), rövidebb infúziós idővel (16 perc vs. 210 perc) és kisebb volumenterheléssel (103 vs. 870 ml) (20, 21). *Karaca* tanulmányában magasabb INR-értékről indulva (13,2 vs. 9,97) gyorsabban normalizálódott az INR PCC adása után, mint FFP adásakor ($p=0,000$), továbbá az endoszkópia során szignifikánsan kevesebb aktív vézést észleltek ($p=0,008$) (22). A K-vitamin fokozza a K-vitamin-dependens véralvadási (II., VII., IX., X.) faktorok termelődését, de intravénásan adva is csak 4-6 óra múlva kezd el hatni. A maximális hatáskifejtés akár 36 órába is telhet, ezért súlyos vérzésben PCC vagy FFP adása javasolt elsősorban. Kiegészítő terápiaként számos szakmai szervezet javasolja, ugyanakkor adásakor figyelembe kell venni, hogy az ismételt warfarinterápia beállítását megnehezíti és a kórházi tartózkodás idejét megnyújthatja (23). Az Amerikai Gasztroenterológiai Kollégium (American College of Gastroenterology, ACG) éppen ezért csak akkor javasolja K-vitamin adását VKA okozta GIT-vérzésben, ha hosszabb időre, legalább 2-4 hétre fel akarják függeszteni a warfarin hatását, vagy eleve el akarják hagyni (24).

Az antikoaguláns-kezelés felfüggesztése DOAC esetén

A VKA-kal ellentétben DOAC-ok esetén az antikoaguláns hatás ellenőrzése nehézkes. Az INR mérése helyett a direkt X. faktor-inhibitor meghatározása vagy a rotációs tromboelasztometria (ROTEM vagy ClotPro) vizsgálat jön szóba, de ezek kevés helyen elérhetőek. GIT-vérzés esetén elégséges lehet a DOAC-kezelés megszakítása, mivel (a fentebb említett veszélyeztető állapotok hiányában) elhagyásuk után 12-24 órán belül megszűnik a hatásuk, így hatássemlegesítés valószínűleg nem szükséges. Ha maximum 2-3 óra telt el az utolsó dózis bevétele után, aktív szén bevétele csökkentheti a maximális antikoaguláns hatás kialakulását. Súlyos, életet veszélyeztető vérzésben azonban specifikus antidótumok (dabigatran, apixaban, rivaroxaban esetében elérhetőek), vagy ezek hiányában PCC adása indokolt lehet. Utóbbi javasolt dózisa DOAC-ok esetén 50 E/testsúlykilogramm. Edoxaban esetén nincs antidótum, itt csak PCC adása jöhet szóba. Az Amerikai Hematológiai Társaság és az Amerikai Kardiológiai Társaság is 5 g idarucizumab intravénás adását javasolja a dabigatran hatásának felfüggesztésére, illetve andexanet alkalmazását rivaroxaban és apixaban okozta súlyos GIT-vérzésben. Utóbbi dózisa függ a DOAC dózistól és az utolsó dózis bevétele óta eltelt időtől is. A specifikus DOAC-ellenes szerek hozzáférhetőségét, alkalmazását akadályozza a magas árak. Jelenleg a Magyarországon is kapható idarucizumab beadandó dózisának ára kb. 750 ezer Ft (szabadáras), a nálunk nem elérhető andexanet dózis-

tól függően kb. 9,7-19,4 millió Ft (!), bár egy tanulmány szerint az átlagos költség betegenként „csak” 8,5 millió forintnyi dollárba kerül. Folyamatban van és a II. fázisban tart egy általános DOAC-antidótum, a ciraparantag kifejlesztése (23).

A ReverseAD-tanulmányban az 5 g idarucizumab intravénás adása 100%-ban felfüggesztette a dabigatran hatását az ecarinalvadási idő és a hígított trombinidő alapján. Ahol mérni tudták, a vérzés átlagosan 2,5 óra alatt állt el (25). Az ANNEXA-4-vizsgálatban az andexanet a X. faktor elleni aktivitást 92%-kal csökkentette az apixaban és a rivaroxaban esetében is. A betegek 82%-ában észleltek jó vagy kiváló haemostasist (26).

A PCC hatását DOAC esetén jóval kevesebben vizsgálták a VKA-hoz képest. PCC-kezelés után a szövődeményeket illetően többnyire nem találtak különbséget a warfarin és a DOAC okozta vérzés ellátása során (TE, mortalitás, kórházi tartózkodás ideje), kivéve az újravérzést, ahol az egyik vizsgálat a DOAC esetében szignifikánsan több GIT-vérzést észlelt (18,9%, míg VKA-kezeltekben 8,8%) (27, 28).

Az FFP-t a DOAC hatásának felfüggesztésére egyáltalán nem javasolják, ázsiai, európai és amerikai irányelvek sem tartalmazzák mint választható lehetőséget. A PCC faktortartalma többszöröse a plazmáénak, 17-25 percn belül beadható, az infúzió beadása hétszer gyorsabb, és volumenterhelést sem okoz (23).

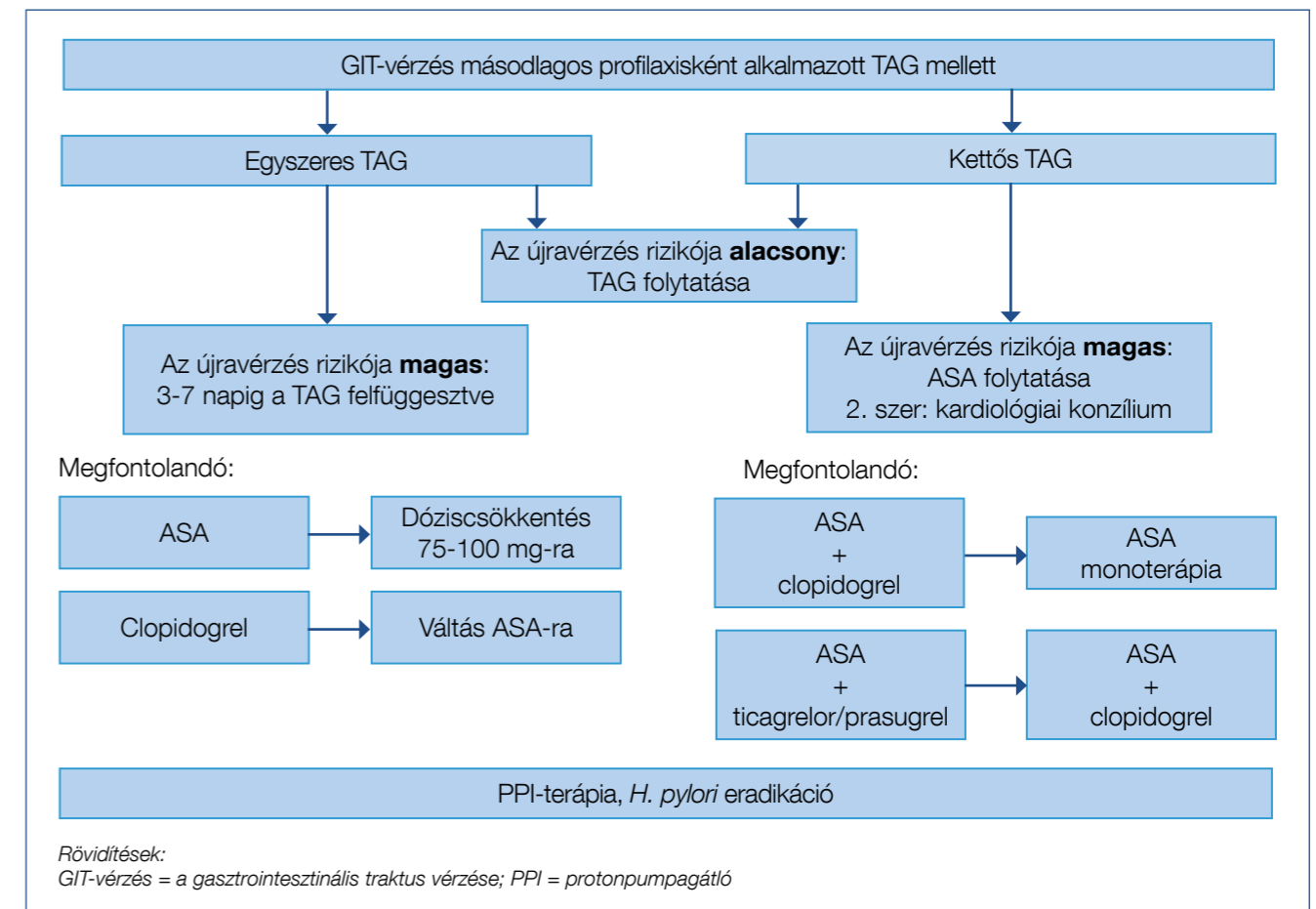
A TAG felfüggesztése gasztrointesztinális vérzésben

Az ASA-szedés felfüggesztését nem javasolják GIT-vérzésben, különösen alacsony újravérzés- és magas TE-rizikó esetén a mortalitás megnövekedett kockázata miatt (24). Az ASA hatása ugyanis annak kihagyása után is érvényesül az első 1-2 napon (a tromboxánszintézis 7-10 nap múlva normalizálódik teljesen, de már 3 nap múlva 70%-os trombocytafunkció mérhető). Ha a vérzés ellátása után azonnal újraindítják az ASA-t, a hatása már akkor érvényesül, mielőtt a felfüggesztés következtében az eredeti ASA-hatás elmúlt volna, így a szer kihagyásának nincs különösebb hatása a vérzésre. Más a helyzet, ha a vérzésforrás nem azonosítható, az újravérzés rizikója fokozott, vagy nem ASA típusú TAG-ot alkalmaznak. Ilyenkor a TAG felfüggesztése javasolt 3-7 napig (5).

Az ASA-szedés folytatása a vérzés megszüntetése után több előnnyel jár, mint hátránnyal: az összmortalitás csökken (HR: 0,2), az újravérzés aránya nem magas (HR: 1,9) és a vérzés nem súlyos az ASA-t szedők között, míg a kezelést abbahagyók között a kardiiovaszkuláris eredetű halálozás jelentősen nő (HR: 6,8) (29, 30).

Megfontolandó a clopidogrel és az újabb P_2Y_{12} -inhibitorok átváltása ASA-ra, vagy az ASA dózisának csökkentése. Fokozott a TE rizikója gyógyszerkibocsátó stent vagy fém koronárisztent behelyezése után 12, illetve 1 hónapon belül. Ilyenkor kettős TAG alkalmazása meghatározott ideig mindenképpen indokolt. Kettős TAG melletti GIT-vérzés esetén az ASA szedésének folytatása javasolt, a második gyógyszer szedését azonban átmenetileg fel kell függesz-

1. ábra: Thrombocytáaggregációgátló-kezelés (TAG) gasztrointesztinális vérzés esetén (5)



teni. Korai endoszkópos vérzéscsillapítás után kardiológiai konzultáció szükséges az antitrombotikus kezelés folytatásáról (pl. a kettős TAG helyett csak ASA adása, esetleg ticagrelor/prasugrel lecserélése clopidogrelre) (1. ábra). Protonpumpagátló (proton pump inhibitor, PPI) szedése is javasolt, amely a TAG melletti GIT-vérzés rizikóját jelentősen csökkenti (2).

A thrombocytáaggregáció-gátlás melletti súlyos GIT-vérzés esetén a korábbi irányelvek a szer szedésének abbahagyásán kívül még trombocytatranszfúziót is tartalmaztak, azonban a TE és a mortalitás fokozott rizikója (OR: 1,35, illetve 5,57) miatt ezt már nem javasolják normál trombocytaszám esetén (31).

Az endoszkópia időzítése gasztrointesztinális vérzésben

Az Amerikai Gasztrointesztinális Endoszkópia Társaság (American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE) és az ACG VKA-hoz társult GIT-vérzésben haladéktalan endoszkópos vérzéscsillapítást javasol INR <2,5 esetén, míg 2,5 feletti INR-nél a warfarin hatásának felfüggesztését, akár már az endoszkópia előtt megkezdve (32, 33). A legtöbb szakmai társaság a 24 órán belüli endoszkópiát javasolja felső és alsó, súlyos GIT-vérzésben egyaránt. *Lau és munkatársai* vizsgálata alapján a hat órán belüli sürgős felső tápcsatornai endoszkópiának nincs előnye a 6-24

órán belüli korai beavatkozáshoz képest a 30 napon belüli mortalitás (8,9% a sürgős, 6,6% a korai csoportban) és újravérzés tekintetében (sürgős endoszkópia után: 10,9%, korai endoszkópia után: 7,8%) súlyos, Glasgow-Blatchford Score (GBS) 12 pont feletti GIT-vérzésben (34). Kevesebb vérző fekélyt vagy ércsonkot találtak (korai: 47,8%, sürgős: 66,4%), és kevesebb vérzéscsillapításra volt szükség a korai endoszkópia során a 6 órán belül elvégzett vizsgálatához képest (korai: 48,4%, sürgős: 60,1%). Mivel a tanulmányban a kezdeti terápiára nem reagáló, hipotenzív sokkos betegeket (<5%) kizárták, az ACG 2021-es irányelve az ilyen betegek részére továbbra is sürgős endoszkópos vagy radiológiai intervenciót javasol (35). Általános elvként javasolható, hogy a sürgős endoszkópia előtt kezdődjön meg a beteg állapotának stabilizálása, szükség esetén az antikoaguláns szer hatásának felfüggesztése és a beteg transzfundálása.

Az antikoaguláns-kezelés folytatása vérzéscsillapítás után

A GIT-vérzés endoszkópos vérzéscsillapítása után az antitrombotikus kezelés visszaállításának dilemmája kiváló alkalom a TAG- vagy antikoaguláns-kezelés indikációjának felülbírálatára, esetleges elhagyásuk megfontolására, például paroxizmális PF, posztoperatív profilaktikus antikoaguláció, akut szívizominfarktus utáni antikoaguláns-

1. táblázat: Antikoagulált betegek tromboembólia- (TE-) rizikója (5)

Tromboembólia-rizikó	Az antikoaguláció indikációja		
	Mechanikus szívbillentyű	Pitvarfibrilláció	Vénás trombózis
Nagyon magas	Mitrális műbillentyű 6 hónapon belüli stroke vagy TIA	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-VASc score ≥6, vagy CHADS₂ score 5–6 3 hónapon belüli stroke vagy TIA Reumás szívbillentyű-betegség 	<ul style="list-style-type: none"> 3 hónapon belüli TE Súlyos thrombophilia (protein C, S, antitrombin-hiány, antifoszfolipid szindróma)
Magas	Aorta-műbillentyű és ≥1 az alábbiakból: PF, korábbi stroke vagy TIA, hipertónia, DM, szívelégtelenség, >75 év	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-VASc score 4–6, vagy CHADS₂ score 3–4 	<ul style="list-style-type: none"> 3-12 hónapon belüli TE Nem súlyos thrombophilia (Leiden-mutáció) Ismétlődő TE Malignus tumor
Mérsékelt	Aorta-műbillentyű PF és más stroke-rizikó nélkül	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-VASc score 2–3, vagy CHADS₂ score 0–2 	<ul style="list-style-type: none"> TE 12 hónapnál régebben

Rövidítések:
PF = pitvarfibrilláció; TIA = átmeneti agyi iszkémia; DM = diabetes mellitus

kezelés (bal kamrai thrombus nélkül) esetén (23). Felső GIT-vérzés után a primer profilaxisként alkalmazott ASA szedését nem javasolják. Ha mindenképpen folytatni kell az antitrombotikus kezelés valamelyik formáját, együttesen kell mérlegelnünk a TE (1. táblázat) és az újravérzés kockázatát (5). A PF-fel kapcsolatos TE-rizikó felméréséhez a CHADS₂ vagy CHADS₂-VASc score-t használjuk (2. táblázat)

2. táblázat: A tromboembólia felmérése pitvarfibrillációban a CHADS₂ és a CHADS₂-VASc score segítségével (36)

CHADS ₂ -score	
Kockázati tényező (PF mellett)	Pontszám
Congestive szívelégtelenség	1
Hipertónia	1
Age (kor) >75 év felett	1
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/tromboembólia	2
Maximum	6

CHADS ₂ -VASc score	
Kockázati tényező (PF mellett)	Pontszám
Congestive szívelégtelenség	1
Hipertónia	1
Age (kor) >75 év	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/tromboembólia	2
Vaszkuláris betegség	1
Age (kor) 65–74 év	1
Sex (női nem)	1
Maximum	9

Nagyon magas TE-rizikó: CHADS₂ score ≥5, CHADS₂-VASc score ≥6.
Rövidítések:
PF = pitvarfibrilláció; TIA = átmeneti agyi iszkémia

zat) (36). Utóbbi az életkort két részre bontva tartalmazza, illetve belekerült az érbetegség és a nő nem mint önálló rizikótényező. A vérzés kockázatát PF-ben a HAS-BLED score alapján becsüljük meg, függetlenül az antikoaguláns szer típusától (VKA vagy DOAC), bár labilis INR-rel elősorban VKA-terápia során számolhatunk (3. táblázat) (37). A három hónapon belül ismétlődő GIT-vérzés kockázata kétszeres ≥3 pont esetén, ilyenkor az egy éven belüli mortalitás is jelentősen magasabb (5). Általánosabb, és a felső GIT-vérzés ellátása során végzett endoszkópia eredményét is figyelembe veszi a Rockall-pontrendszer. Legalább 5 pont esetén mind az újravérzés, mind a mortalitás aránya jelentősen megnő, további pontszámoknál meredeken emelkedik (4. táblázat) (38). Vérző, ércsonkot vagy koagulomot tartalmazó (Forrest I/a–II/b) fekélyek esetén az újravérzés esélye nagyobb, ezek az endoszkópos vérzescsillapítás után is fokozott obszervációt igényelnek, nagy dóziszú PPI intravénás adása mellett.

3. táblázat: Az ismételt vérzés kockázatának felmérése pitvarfibrillációban (HAS-BLED score) (37)

Az újravérzés rizikója magas ≥3 pont esetén.

Kockázati tényező, társbetegség	Pontszám
Hipertónia	1
Abnormális vese/májfunkció	1 vagy 2
Stroke az anamnézisben	1
Bleeding (vérzéshajlam/korábbi vérzés)	1
Labilis INR	1
Elderly (idős, >65 éves kor)	1
Drogok (NSAID, TAG, antikoaguláns szerek, alkohol)	1 vagy 2
Maximum	9

Rövidítések:
INR = nemzetközi normalizált arány; NSAID = nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; TAG = thrombocitaaggregáció-gátlás

4. táblázat: Az újravérzés és a mortalitás rizikója felső gasztrointesztinális vérzésben a Rockall score alapján (38)

Rizikófaktor	Pontszám	
Életkor (év)	<60	0
	60–79	1
	>80	2
Sokkindex	Nincs sokk; P <100/min., RR >100 Hgmm	0
	Tachycardia; P >100/min., RR >100 Hgmm	1
	Hipotónia; RR <100 Hgmm	2
Társbetegségek	Nincs súlyos társbetegség	0
	Szívelégtelenség, ISZB, egyéb súlyos társbetegség	2
	Vese-, májelégtelenség, metasztatikus tumor	3
Endoszkópos diagnózis	Mallory–Weiss-lézió	0
	Minden más diagnózis	1
	GI malignitás	2
Vérzés jele	Nincs/savhematinos foltok	0
	Vér, koagulom, ércsonk, spriccelő vérzés	2

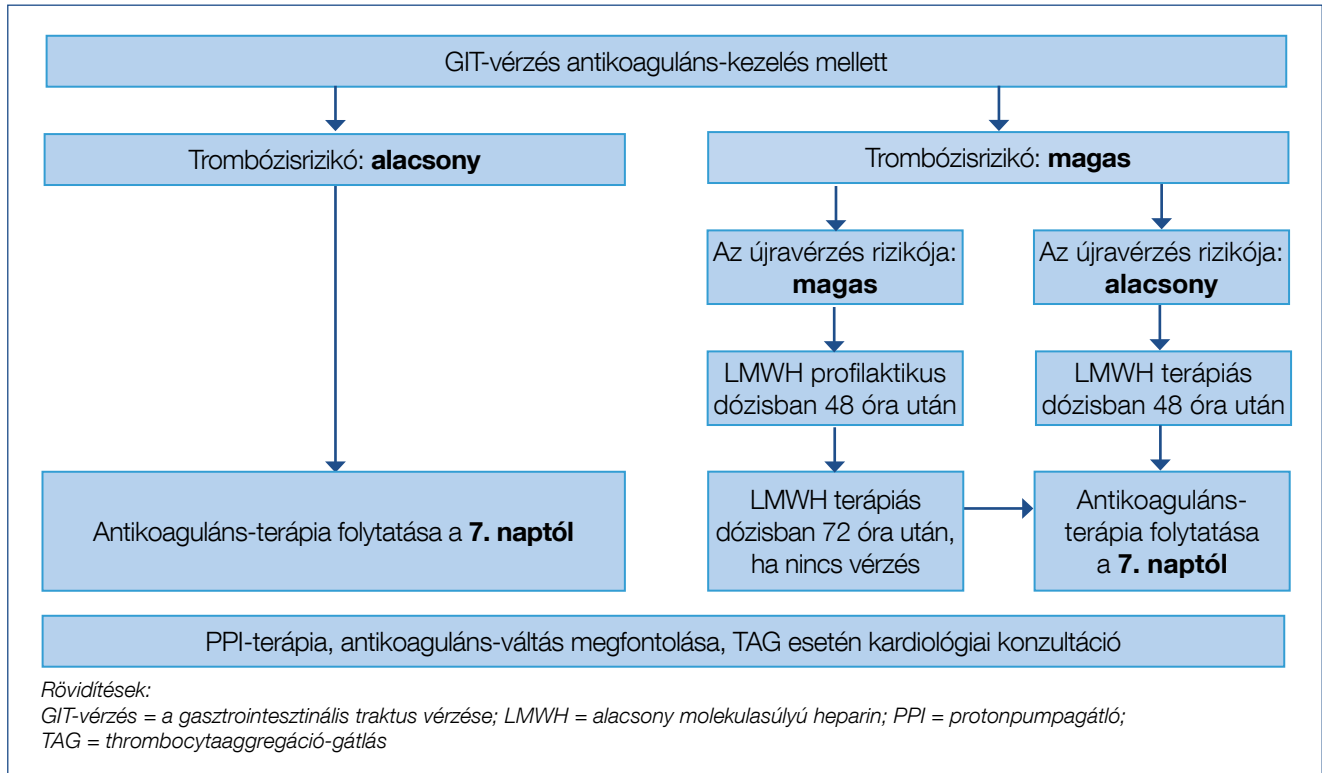
Az újravérzés és a halálozás aránya		
Pontszám	Újavérzés (%)	Mortalitás (%)
0	4,9	0
1	3,4	0
2	5,3	0,2
3	11,2	2,9
4	14,1	5,3
5	24,1	10,8
6	32,9	17,3
7	43,8	27
≥8	41,8	41,1

Rövidítések:
P = pulzus; RR = szisztolés vérnyomás; ISZB = iszkémiás szívbetegség; GI = gasztrointesztinális

Qureshi és munkatársai tanulmánya, de más vizsgálatok eredményei alapján is úgy tűnik, hogy a GIT-vérzés megszűnése utáni antikoaguláns-kezelés folytatása jelentősen csökkenti mind a TE (HR: 0,71), mind a mortalitás rizikóját (HR: 0,67), ugyanakkor az ismételt GIT-vérzés kockázata csak minimálisan növekszik (HR: 1,18). A halálozás a warfarin nélküli csoportban négyszeres volt (TE következtében), míg a warfarint újra szedő betegek közül csak egy halt meg (GIT-vérzés miatt) (39). A warfarint 7 napon belül visszaadva észlelték a legalacsonyabb mortalitást, de az újravérzés aránya ekkor kétszeres volt azokkal összehasonlítva, akik a 7. nap után kapták vissza a warfarint. Ezt tapasztalták Witt és munkatársai is, amikor a warfarint a vérzés után egy héten belül adták vissza a betegeknek, az ismétlődő GIT-vérzés aránya kétszeres volt azokhoz képest, akik később kezdték újra szedni az antikoaguláns (12,4% vs. 6,23%; p=0,03) (40). A TE-re és a mortalitásra gyakorolt jótékony hatást a TAG egyedüli vagy antikoaguláns kombinált alkalmazásával, illetve a DOAC-okkal kapcsolatban is igazolták (41, 42).

Mivel a véralvadást gátló korai, 7 napon belüli visszaállítás kétszeres GIT-vérzés rizikóval jár, és a TE események többnyire 7 nap után fordulnak elő, az antikoaguláns terápia visszaállítása a vérzés megszűnése utáni hetedik naptól javasolható (5). Nagyon magas TE-rizikó esetén a vérzés ellátása után 2-3 napon belül profilaktikus, majd terápiás dózisú alacsony molekulású heparin (low molecular weight heparin, LMWH) adása megfontolandó (2. ábra) (5). Amerikai kardiológus- és gasztroenterológus-társaságok alacsony vérzésrizikó esetén mind a warfarin, mind a DOAC-ok esetében a korábbi, 4-7 napon belüli, sőt stabil állapotú betegben nagyon magas TE-rizikó esetén akár a vérzescsillapítás utáni, azonnali visszaállítást szorgalmazzák (23). Warfarin mellett bekövetkező GIT-vérzés esetén szorosabb INR-ellenőrzésre kell törekednünk, vagy megfontolhatjuk az apixabanra váltást, amely mellett a legalacsonyabb a GIT-vérzés kialakulásának kockázata. Direkt hatású orális antikoagulánsok szedése mellett kialakuló GIT-vérzés esetén válthatunk warfarinra vagy szintén apixabanra. Ha a vérzés apixabanterápia alatt alakul ki,

2. ábra: Az antikoaguláns-kezelés újraindítása gasztrointesztinális vérzés után (5)



warfarinra váltás jön szóba szoros INR-ellenőrzéssel, vagy csökkenthetjük az apixaban dózisát 2x2,5 mg-ra (5). Egy-idejű TAG esetén konzultáljunk kardiológussal a kettős antitrombotikus kezelés szükségességéről. *Helicobacter pylori* pozitívitás esetén eradikáció, illetve ettől függetlenül is savcsökkentő kezelés (PPI) adása indokolt.

Összefoglalás

Az antitrombotikus (antikoaguláns és TAG) terápia mellett bekövetkező GIT-vérzés ellátása a kezelésben részesülő betegek egyre növekvő száma, az idős betegek arányának emelkedése, a lehetséges súlyos kísérőbetegségek jelenléte miatt egyre fokozódó egészségügyi és anyagi terhet jelent. A kezelésben lényeges szempont a korai endoszkópia időzítése (6-24 órán belül). Súlyos, életet veszélyeztető vérzésben szükséges lehet az antikoaguláns szerek hatásának felfüggesztése. A VKA esetében PCC,

másodvonalban FFP javasolt, DOAC esetében specifikus antidótum, vagy ennek hiányában szintén PCC javasolható. Az ASA-t kontrollálható vérzésben nem szükséges kihagyni, de primer profilaxisként adása a továbbiakban nem javasolt. Kettős TAG és kellő indikáció fennállása esetén az ASA-t nem célszerű elhagyni, míg a második aggregációgátló adását ideiglenesen fel kell függeszteni. Az antikoaguláns- és a TAG-kezelés a TE megelőzésében GIT-vérzés esetén is létfontosságú, annak megszűnése után újraindításuk indokolt. Az ismételt vérzés fokozott kockázata miatt azonban az időzítés kérdése szintén kiemelt jelentőségű. A mérlegelésnél figyelembe kell venni a TE és az újrávérzés kockázatát, meg kell győződni a sikeres vérzéscsillapításról (akár ismételt endoszkópiával), a beteg stabil hemodinamikai állapotáról. A legtöbb szakmai irányelv a véralvadásgátlók 4-7 napon belüli újratekésítését javasolja alacsony vérzésrizikó, míg 7 nap után magas kockázat esetén (43).

Irodalom

- Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x>
- Lanas A, Lasfuentes PC, Arguedas Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 906–912. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.007>
- Sadeghi A, Zali MR, Shalmani HM, et al. An algorithmic approach to gastrointestinal bleeding in patients receiving antithrombotic agents. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2020; 13: S8–S17.
- Pipilis A, Makrygiannis S, Chrisanthopoulou E, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy: practical guidance for restarting therapy and avoiding recurrences. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 499–509.

- Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when? *Br J Haematol* 2017; 177: 185–197. <https://doi.org/10.1111/bjh.14599>
- Kyaw MH, Chan FKL. Managing Antithrombotic Agents in the Setting of Acute Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018; 28: 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.02.007>
- Deutsch D, Boustiere C, Ferrari E, et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10: 495–505. <https://doi.org/10.1177/1756283X17702092>
- Radaelli F, Dentali F, Repici A, et al. Management of anticoagulation in patients with acute gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.029>

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.