

رویکرد به درمان ضد پلاکتی و ضد انعقادی در اقدامات آندوسکوپی

سمیرا شیرزاد^۱، محمد طاهر^۲، ناصر ابراهیمی دریانی^۳

^۱ دستیار تخصصی بیماریهای قلب و عروق، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ دستیار تخصصی بیماریهای داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳ استاد، بخش گوارش و کبد، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

تجویز داروهای ضد انعقادی و ضد پلاکتی برای بیماریهای خونی و قلبی - عروقی مختلف رو به افزایش است. این داروها بالقوه موجب افزایش خطر خونریزی گوارشی و در نهایت منجر به افزایش نیاز به آندوسکوپی دستگاه گوارش می شوند. علاوه بر این، در بیمارانی که به طور مزمن داروی ضد انعقادی یا ضد پلاکتی مصرف می کنند، شرایط انجام اقدامات آندوسکوپی و هم چنین چگونگی قطع یا ادامه تجویز این داروها قبل و بعد از آندوسکوپی دستگاه گوارش موضوعی است که همیشه بحث برانگیز بوده است و راهنمای بالینی مختلفی در این رابطه منتشر شده است. در این مقاله مروری بر آن شدیم که ضمن بررسی مقالات و مآخذ معتبر در این زمینه، راهنماهای بالینی مناسبی جهت نحوه برخورد با این بیماران قبل و بعد از اقدامات آندوسکوپی ارائه کنیم.

کلید واژه: درمان ضد انعقاد، درمان ضد پلاکت، خونریزی گوارشی

گوارش / دوره ۱۶، شماره ۴ / زمستان ۱۳۹۰ / ۲۲۸-۲۳۷

مصرف آنتی کوآگولانت ها و آنتی پلاکت ها از عوامل اثر گذار در خونریزی های گوارشی است و ممکن است نحوه درمان آن را تحت تأثیر قرار دهد. (۵)
 در یک مطالعه آینده نگر که بر روی ۱۸۸۲۰ بیمار بستری در بیمارستانی در انگلستان انجام شد، ۳۷۶ مورد بستری در اثر مصرف آسپیرین، کلوپیدوگرل یا وارفارین بود و قسمت عمده این بستری ها ثانویه به خونریزی گوارشی رخ داده بود. (۶)

اولسره های گاستروئودنال و ازوفازیت اروزو مسؤل ۶۰-۵۰٪ موارد خونریزی گوارشی فوقانی در بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت است. (۷ و ۸) هم چنین مصرف دوز پایین آسپیرین و داروهای آنتی ترومبوتیک با افزایش موربیدیتی ناشی از خونریزی های گوارشی فوقانی و تحتانی همراه است. (۹)

داروهای ضد پلاکت و ضد انعقاد به طور شایعی برای درمان و پیشگیری از بیماری های عروقی مورد استفاده قرار می گیرند. گرچه اطلاعات ما در خصوص خطر خونریزی گوارشی و چگونگی درمان و پیشگیری از آن در بیمارانی که داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت دریافت می کنند بسیار گسترش یافته است ولی همچنان سؤالات زیادی بدون پاسخ باقی

زمینه و هدف:

خونریزی گوارشی (GIB) یک معضل شایع و با اهمیت در پزشکی است. میزان مرگ و میر ناشی از خونریزی های گوارشی فوقانی و تحتانی به ترتیب حدود ۱۳-۳/۵ درصد و ۵-۱ درصد تخمین زده می شود. (۳-۱)، علاوه بر این، خونریزی گوارشی با موربیدیتی و هزینه بسیار بالایی همراه است. (۴)

نویسنده مسؤل:

تهران، خیابان ولیعصر، بالاتر از ظفر، نبش کوچه شهید ناصری، پلاک ۱۳۰، طبقه دوم

تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۹۳۸۹۶

نمابر: ۰۲۱-۸۸۷۹۹۴۴۶

پست الکترونیک: nasere@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۲۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۹/۱۶

تاریخ پذیرش: ۹۰/۹/۸

1. Gastrointestinal Bleeding

بیماری هایی که نیازمند درمان آنتی ترومبوتیک می باشند از نظر خطر بروز حوادث ترومبوآمبولیک پس از قطع دارو به دو دسته تقسیم می شوند: الف) شرایط کم خطر: ترومبوز وریدی عمقی، فیبرینولیتیک مزمن یا حمله ای بدون بیماری دریچه ای قلب، دریچه مصنوعی بیوپروستتیک، دریچه مکانیکی در موقعیت آئورت.

ب) شرایط پر خطر: فیبرینولیتیک مزمن (همراه با بیماری دریچه ای قلب، دریچه مصنوعی، CHF^۵ فعال، EF < ۳۵٪، سابقه ترومبوآمبولی، هیپرتانسیون، دیابت، سن بالای ۷۵ سال)، دریچه مکانیکی در هر محل با سابقه حوادث ترومبوآمبولیک قبلی، تعبیه استنت کرونری (در یکسال اخیر)، سندرم کرونری حاد، آنژیوپلاستی کرونری بدون استنت بعد از انفارکتوس میوکارد، دریچه مصنوعی در موقعیت میترال.

خطر مطلق بروز ترومبوآمبولی در بین بیماران کم خطر برای حوادث ترومبوآمبولیک با قطع داروهای ضد انعقادی برای ۷-۴ روز، بسیار پایین است. (۲-۱ مورد در هر ۱۰۰۰ بیمار) (۱۴) در بین بیماران مبتلا به فیبرینولیتیک مزمن که INR تنظیم شده دارند، خطر سکتة مغزی طی ۳۰ روز تنها ۱/۱٪ است ولی این خطر در افراد مسن (بالای ۸۰ سال)، وجود سابقه سکتة مغزی، هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون و سابقه خانوادگی بیماری عروقی تا ۳٪ افزایش می یابد. (۱۵)، خطر بروز ترومبوآمبولی درغیاب مصرف آنتی ترومبوتیک در بیماران دارای دریچه مصنوعی قلب به طور متوسط ۴ در ۱۰۰۰ بیمار- سال است (۱۶) و این خطر بر اساس محل دریچه مصنوعی (میترال < آئورت) و نوع دریچه مصنوعی تعبیه شده متغیر است. (۱۷)

استراتژی درمانی در بیمار مبتلا به خونریزی حاد گوارشی

خونریزی حاد گوارشی در بیماری که داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت دریافت می کند، یک حادثه پرخطر است و ممکن است خطر مرگ بیمار در اثر خونریزی شدید بیشتر از خطر ترومبوز ناشی از قطع درمان ضد انعقاد باشد. در این موارد باید برای هر بیمار به طور جداگانه تصمیم گیری شود و ارائه یک راهنمای بالینی کلی که تمام شرایط را تحت پوشش قرار دهد امکان پذیر نیست.

در بیماران پرخطری که وارفارین دریافت می کنند، ممکن است بسته به

جدول ۱: اندیکاسیون های بالینی داروهای آنتی ترومبوتیک

- پیشگیری ثانویه بیماری عروق کرونر / سندرم کرونری حاد بیماری عروق محیطی - نارسایی قلبی - فیبرینولیتیک مزمن - دریچه مصنوعی	- سندرم حاد کرونری انفارکتوس میوکارد همراه با بالا رفتن قطعه (STEMI) ST انفارکتوس میوکارد بدون بالا رفتن قطعه (NSTEMI) ST - رواسکولاریزاسیون عروق کرونر (CABG/PCI) - CVA حاد / TIA - انسداد عروق محیطی
--	---

مانده اند. شرایط انجام اقدامات اندوسکوپی، چگونگی قطع یا نحوه ادامه درمان ضد پلاکت و ضد انعقاد قبل از انجام اندوسکوپی دستگاه گوارش موضوعی است که همیشه بحث برانگیز بوده است و راهنماهای بالینی مختلفی در این زمینه منتشر شده است.

گام اول: ارزیابی خطر خونریزی ناشی از اقدامات اندوسکوپی

خطر خونریزی بر اساس نوع اقدام اندوسکوپی و امکان انجام مداخله درمانی متغیر است. اقدامات کم خطر (کمتر از ۱٪ خطر خونریزی) عبارتند از: اندوسکوپی تشخیصی با یا بدون بیوپسی مخاطی، سیگموئیدوسکوپی انعطاف پذیر، کلانژیوپانکراتوگرافی اندوسکوپی رتروگرا (ERCP)^۶ بدون اسفنکترتومی، تعبیه استنت مجرای صفراوی بدون اسفنکترتومی، بالون اندوسکوپی تشخیصی، کپسول انتروسکوپی، اندوسونوگرافی بدون آسپیراسیون سوزنی (FNA)^۷.

اقدامات پر خطر (با ریسک خونریزی $\leq 1\%$) شامل پولیپکتومی (دئودنوم، معده، کولون)، رزکسیون مخاطی اندوسکوپی، اسفنکترتومی صفراوی، دیلاتاسیون پنوماتیک یا دیلاتاسیون با بوژی، تعبیه گاستروستومی اندوسکوپی از طریق پوست^۸، اندوسونوگرافی و انجام آسپیراسیون سوزنی، درمان اندوسکوپی واریس مری و Argon plasma coagulation و Thermal ablation می باشد. (۱۰) فاکتورهای مرتبط با بیمار که با افزایش خطر خونریزی همراه می باشد، عبارتند از:

سن بالا، بیماریهای همراه مزمن (هیپرتانسیون، دیابت، بیماری عروق کرونر، نارسایی کلیوی، سیروز، کوآگولوپاتی مادرزادی یا اکتسابی و ترومبوسیتوپنی). (۱۱-۱۳)

گام دوم: ارزیابی خطر ترومبوآمبولی در صورت قطع درمان ضد انعقادی یا ضد پلاکت

پس از تعیین خطر خونریزی ناشی از اقدام اندوسکوپی، باید خطر بروز عوارض ترومبوآمبولیک ناشی از بیماری که موجب تجویز درمان ضد انعقاد یا ضد پلاکت شده است، نیز مشخص شود. شایع ترین اندیکاسیون های بالینی تجویز داروهای آنتی ترومبوتیک در جدول ۱ خلاصه شده است.

5. Congestive Heart Failure
6. Ejection Fraction

2. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
3. Fine Needle Aspiration
4. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy

- به بیمار توصیه شود که حین مصرف وارفارین، یک هفته قبل از انجام اقدام اندوسکوپی، INR خود را چک کند.
 - اگر INR در محدوده درمانی باشد، دوز معمول روزانه باید ادامه یابد.
 - اگر INR فراتر از محدوده درمانی ولی کمتر از ۵ باشد، باید دوز وارفارین تا رسیدن به محدوده درمانی کاهش یابد.
 - اگر INR بیش از ۵ باشد، باید اندوسکوپی به تعویق افتد و با هماتولوژیست مشاوره انجام شود.(۱۸)
 ب) اقدامات اندوسکوپی پرخطر؛ بیماری کم خطر

وارفارین

- در این شرایط باید وارفارین از ۳-۵ روز قبل از اندوسکوپی به طور موقت قطع شود.
 - قبل از انجام اقدام اندوسکوپی باید اطمینان حاصل شود که INR کمتر از ۱/۵-۱/۴ است.
 - در شب انجام اندوسکوپی باید وارفارین با دوز معمول روزانه مجدداً شروع شود.
 - یک هفته پس از انجام اندوسکوپی برای اطمینان از کفایت اثر ضد انعقادی وارفارین، باید INR مجدد چک شود.
 - در بیمارانی که تحت اسفنکترومی قرار می گیرند، ریسک خونریزی برای ۳-۵ روز بالاست. هم چنین در بیمارانی که رزکسیون پولیپ بدون پایه^۹ کولون انجام می شود ممکن است ریسک خونریزی برای بیش از ۲ هفته بالا باقی بماند، در این شرایط، عاقلانه است که تنظیم دوز درمانی داروی ضدانعقاد به ترتیب برای ۵ روز و ۲ هفته بعد از انجام پروسیجر به تعویق بیفتد.(۱۰)

کلویدوگرل

- کلویدوگرل باید ۱۰-۷ روز قبل از انجام اندوسکوپی قطع شود.

شدت خونریزی و خطر قطع درمان ضد انعقاد، وارفارین قطع و در صورت نیاز هیپارین جایگزین شود.
 باید در اولین فرصت ممکن اندوسکوپی تشخیصی انجام شود. مداخله درمانی اندوسکوپی در اسرع وقت می تواند سبب برقراری هموستاز شود و نیازی به کاهش یا قطع داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت نباشد.(۱۸)
 در شرایطی که خونریزی بسیار جدی و تهدید کننده حیات است، می توان از ترانسفوزیون خون و پلاسمای تازه منجمد شده^۷ (در مواردی که INR > ۲/۵ باشد) استفاده کرد.

تجویز ویتامین K در شرایط حاد به اندازه پلاسمای تازه منجمد شده مؤثر نیست زیرا شروع اثر آن با تأخیر است (۲۴-۱۲ ساعت) و مدت زمان طولانی برای برقراری مجدد اثر درمانی ضد انعقاد بعد از استفاده از آن نیاز است.

در صورت استفاده از داروهای ضد پلاکت، اصلاح سریع اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از مصرف این داروها مشکل است. البته گاهی ترانسفوزیون پلاکت با یا بدون دسموپرسین در این شرایط مؤثر است.

در موارد خونریزی شدید ناشی از مصرف هیپارین با وزن ملکولی پایین^۸، گاهی می توان از پروتامین سولفات با احتیاط استفاده کرد. نکته مهم در مورد این دارو احتمال ایجاد افت شدید فشار خون و واکنش های آنافیلاکتوئید است. (جدول ۲)

اقدامات اندوسکوپی الکتیو در بیماران تحت درمان با داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت

الف) اقدامات اندوسکوپی کم خطر، بیماری کم خطر یا پر خطر - مصرف آنتی کوآگولانت و آنتی پلاکت باید ادامه یابد.
 - اگر بیمار وارفارین مصرف می کند باید اطمینان حاصل شود که INR فراتر از محدوده درمانی نباشد.

جدول ۲: نحوه درمان خونریزی گوارشی در زمان درمان با آنتی ترومبوتیک

توصیه ASGE	خطر ترومبوآمبولی	خطر خونریزی
ادامه آسپرین ادامه کلویدوگرل ادامه وارفارین	کم / پر خطر	کم خطر
ادامه NSAID / آسپرین قطع کلویدوگرل (۵-۷ روز) قطع وارفارین	کم خطر	پرخطر
ادامه NSAID / آسپرین قطع کلویدوگرل (به مدت ۵-۷ روز) تغییر درمان به مونوتراپی با آسپرین قطع وارفارین و مدنظر داشتن Bridge Therapy	پرخطر	پرخطر

7. Fresh Frozen Plasma(FFP)

8. Low Molecular Weight Heparin(LMWH)

9. Sessile

های مستقیم ترومبین خوراکی مانند دابیگاتران^{۱۰} استفاده شود که شروع اثر سریعتری دارند (۳-۲ ساعت). در این موارد باید ۲-۱ روز قبل از انجام اقدام اندوسکوپییک پر خطر دابیگاتران قطع شود ولی می توان بلافاصله پس از انجام اندوسکوپیی مجدداً آن را تجویز نمود. (۱۹ و ۲۰)
 ج) اقدامات اندوسکوپییک پرخطر؛ بیماری پرخطر
 در این شرایط بهتر است تا جایی که ممکن است انجام اقدام اندوسکوپییک را به تعویق انداخت.

وارفارین

در این بیماران وارفارین باید به طور موقت ۵-۳ روز قبل از انجام اقدام اندوسکوپییک قطع شود و جایگزین آن از هپارین با وزن ملکولی پایین (LMWH) یا هپارین (UFH^{۱۱}) به عنوان Bridge therapy استفاده شود. (به قسمت Bridge therapy مراجعه شود)
 - توصیه می شود دو روز بعد از قطع وارفارین، هپارین با وزن ملکولی پایین با دوز درمانی شروع شود.
 - در روز انجام اقدام اندوسکوپییک، هپارین با وزن ملکولی پایین تجویز نشود.
 - در شب انجام اندوسکوپیی می توان وارفارین را با دوز معمول قبلی مجدداً تجویز نمود.

- اگر بیمار همزمان آسپرین نیز مصرف می کند، آسپرین باید ادامه یابد.
 - اگر بیمار فقط کلوپیدوگرل مصرف می کند، می توان طی دوره قطع کلوپیدوگرل توصیه به مصرف آسپرین کرد.
 - در صورت قطع کلوپیدوگرل، اندوسکوپیی باید در انتهای مدت زمان اختصاص یافته برای قطع دارو انجام شود.
 - اگر اندوسکوپیی به دلیلی بیش از حد به تعویق افتد، باید کلوپیدوگرل شروع شده و مجدداً برای اندوسکوپیی برنامه ریزی شود.
 - از آنجا که شروع اثر این دارو تأخیری است، بهتر است دارو را [با یا بدون دوز loading (۳۰۰ میلی گرم)] متعاقب انجام اندوسکوپیی مجدداً شروع کرد. (۱۸)

هپارین با وزن ملکولی پایین (LMWH)

تجویز آن باید حداقل ۸ ساعت قبل از انجام اقدام اندوسکوپییک پرخطر قطع شود. تصمیم گیری برای شروع مجدد آن بر اساس شرایط بیمار متفاوت است.

مهار کننده مستقیم ترومبین (دابئیگاتران)

در بیمارانی که عملکرد کلیوی مناسب دارند، ممکن است از مهارکننده

جدول ۳: راهنمای بالینی برای رویکرد به درمان ضد پلاکتی در اقدامات اندوسکوپییک

BSG ^{***} (۱۸)	ASGE ^{**} (۱۰)	ACG [*] (۱۱)	خطر ترومبوآمبولی	خطر خونریزی
	ادامه درمان ضد پلاکتی		کم / پر خطر	کم خطر
- ادامه آسپرین - قطع کلوپیدوگرل ۷ روز قبل - در زمان قطع کلوپیدوگرل، آسپرین مد نظر باشد - شروع مجدد درمان زمان دستیابی به هموستاز	- ادامه آسپرین - قطع کلوپیدوگرل ۱۰-۷ روز قبل - در زمان قطع کلوپیدوگرل، آسپرین مد نظر باشد - شروع مجدد درمان زمان دستیابی به هموستاز	- ادامه آسپرین - قطع کلوپیدوگرل ۵-۷ روز قبل - در صورت قطع کلوپیدوگرل، آسپرین مد نظر باشد. - پس از دستیابی به هموستاز درمان مجدد شروع شود - در بیمار پرخطر از لحاظ ترومبوز دوز Loading مد نظر باشد	کم خطر	پرخطر
- ادامه آسپرین - قطع کلوپیدوگرل ۷ روز قبل اگر: بیش از یکسال بعد از تعبیه DES بیش از یکماه بعد از تعبیه BMS شروع مجدد کلوپیدوگرل روز بعد	- تعویق اندوسکوپیی تا زمان کاهش خطر ترومبوآمبولی - ادامه آسپرین - قطع کلوپیدوگرل ۱۰-۷ روز قبل - شروع مجدد کلوپیدوگرل زمانی که برای بیمار بی خطر است	- تعویق اندوسکوپیی تا زمان کاهش خطر ترومبوآمبولی - قطع کلوپیدوگرل ۵-۷ روز قبل - شروع مجدد کلوپیدوگرل پس از دستیابی به هموستاز - در بیماران پر خطر دوز Loading مدنظر باشد	پر خطر	پرخطر

*American College of Gastroenterology

**American Society of Gastrointestinal Endoscopy

***British Society of gastroenterology

10. Dabigatran

11. UnFractionated Heparin

جدول ۴: راهنماهای بالینی برای رویکرد به درمان ضد انعقادی در اقدامات اندوسکوپیک

خطر خونریزی	خطر ترومبوآمبولی	ASGE	BSG
کم خطر	کم/پرخطر	- ادامه وارفارین	- ادامه وارفارین - چک INR یک هفته قبل - ادامه دوز معمول اگر INR در محدوده درمانی بود
پر خطر	کم خطر	- قطع وارفارین ۳-۵ روز قبل - INR کمتر از ۱/۵ قبل از اندوسکوپی - شروع مجدد وارفارین شب اندوسکوپی - چک INR یک هفته بعد	- قطع وارفارین ۵ روز قبل - INR کمتر از ۱/۵ قبل از اندوسکوپی - شروع مجدد وارفارین شب اندوسکوپی - چک INR یک هفته بعد
پر خطر	پر خطر	- قطع وارفارین ۳-۵ روز قبل - Bridge Therapy مد نظر باشد	- قطع وارفارین ۵ روز قبل - Bridge Therapy مد نظر باشد

ساعت بعد از دریافت آخرین دوز دابیگاتران می توان Bridge therapy را به تعویق انداخت (نیمه عمر دارو در افراد نرمال ۱۲-۲۴ ساعت و در نارسایی شدید کلیوی ۲۸ ساعت است). بلافاصله پس از برقراری هموستاز می توان مجدداً دابیگاتران را شروع کرد. (۲۱-۱۹)

Bridge therapy:

این نوع درمان در بیمارانی که خطر بالایی برای حوادث ترومبوآمبولیک دارند در دوره قبل از انجام اندوسکوپی و همزمان با قطع وارفارین توصیه می شود. توصیه انجمن قلب آمریکا و کالج قلب و عروق آمریکا در رابطه با Bridge therapy بدین صورت می باشد:

- در بیمارانی که فیبریلاسیون دهلیزی ایزوله دارند نیازی به استفاده از Bridge therapy نمی باشد.

- اگر در بیمار مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی همراه با دریچه مکانیکی، سابقه CVA و TIA و یا سابقه آمبولی سیستمیک داشته باشد، Bridge therapy توصیه می شود.

- در بیمارانی که فیبریلاسیون دهلیزی و دریچه مصنوعی دو لته^{۱۴} آئورت دارند نیازی به Bridge therapy نیست ولی درمان ضدانعقادی آنها باید طی ۲۴ ساعت پس از انجام اقدام اندوسکوپی شروع شود.

- در بیمارانی که دریچه مصنوعی در موقعیت میترال دارند، Bridge therapy توصیه می شود.

- در بیماران دارای دریچه مصنوعی آئورت در شرایط ذیل Bridge therapy توصیه می شود: وجود فیبریلاسیون دهلیزی، سابقه قلبی ترومبوآمبولی، اختلال عملکرد بطن چپ، وضعیت بیش از حد^{۱۵}، دریچه مکانیکی در موقعیت تریکوسپید، بیش از یک دریچه مکانیکی قلب. (۱۰)

برای Bridge therapy از هپارین یا هپارین با وزن ملکولی پایین استفاده می شود. بعد از قطع وارفارین در صورتیکه $INR < 2$ شود باید انفوزیون هپارین شروع گردد و ۶ ساعت قبل از انجام اقدام اندوسکوپی

- توصیه می شود که دوز درمانی هپارین با وزن ملکولی پایین روز بعد از اندوسکوپی مجدداً شروع شود.
- تا رسیدن INR به محدوده درمانی باید هپارین با وزن ملکولی پایین ادامه یابد.

- باید به بیمار توضیح داده شود که خطر خونریزی بعد از اندوسکوپی در وی نسبت به افرادی که درمان ضد انعقاد دریافت نمی کنند، بیشتر است.

کلوپیدوگرل

- قطع آن باید حتماً با نظر پزشک متخصص قلب باشد.
- اگر بیش از یک ماه از زمان تعبیه استنت کرونری غیر دارویی (BMS)^{۱۲} گذشته باشد، می توان به طور موقت کلوپیدوگرل را قطع کرد.
- اگر بیش از ۱۲ ماه از زمان تعبیه استنت کرونری دارویی (DES)^{۱۳} گذشته باشد، می توان بطور موقت کلوپیدوگرل را قطع کرد.
- اگر از زمان تعبیه استنت دارویی بیش از ۶ ماه گذشته باشد و انجام اقدام اندوسکوپی الزامی باشد، ممکن است قطع موقت کلوپیدوگرل بی خطر باشد.

- کلوپیدوگرل باید ۷ روز قبل از اقدام اندوسکوپی قطع شود.
- مصرف آسپرین طی این دوره باید ادامه یابد.
- یک روز پس از انجام اندوسکوپی باید کلوپیدوگرل شروع شود. (جدول ۴) (۱۸)

مهارکننده مستقیم ترومبین (دابیگاتران)

در بیمارانی که دابیگاتران مصرف می کنند و کلیرانس کراتینین بالای ۵۰ ml/min دارند، باید دارو ۱-۲ روز قبل از انجام اقدام پرخطر اندوسکوپی قطع شود. اگر کلیرانس کراتینین کمتر از ۵۰ ml/min باشد، بهتر است دارو ۳-۵ روز قبل از اندوسکوپی قطع شود. تا ۱۲-۲۴

14. Bileaflet

15. Hypercoagulable condition

12. Bare Metal Stent

13. Drug Eluting Stent

ضدپلاکتی ممکن است ترومبوز استنت اتفاق بیفتد. در صورت قطع سریع کلوییدوگرل و ادامه مونوتراپی با آسپرین، این زمان ممکن است تا ۱۲۲ روز افزایش یابد. (۲۶)

قطع آسپرین و کلوییدوگرل در هر زمان پس از آنژیوپلاستی با افزایش خطر حوادث ترومبوتیک (به ویژه طی یک سال اول بعد از تعبیه استنت) همراه است.

در صورت وجود خونریزی حاد گوارشی عواملی چون وجود فاکتورهای مستعد کننده ترومبوز استنت، محل استنت و میزان میوکارد زنده ای که توسط رگ دارای استنت خونرسانی می شود در تصمیم گیری برای قطع داروهای ضد پلاکتی دخیل اند. (۲۷)

در افراد سالم تا ۵ روز بعد از قطع آسپرین و کلوییدوگرل عملکرد پلاکتی مختل می ماند. این زمان ممکن است در بیمارانی که خونریزی فعال دارند، کوتاه تر باشد. (۲۸)

در خونریزی های گوارشی فوقانی حاد و شدید تا ۲۴ ساعت می توان از مصرف آسپرین و کلوییدوگرل اجتناب کرد. در طی این مدت باید با کمک یافته های آندوسکوپي تشخیصی خطر خونریزی مجدد ارزیابی شود و در نهایت برای شروع مجدد داروهای ضد پلاکت تصمیم گیری شود.

گرچه کلوییدوگرل سبب افزایش ریسک خونریزی حین جراحی می شود ولی به عنوان مونوتراپی نسبت به آسپرین در پیشگیری از ترومبوز استنت مؤثرتر است. (۲۹)

از آنجا که آسپرین در ایجاد آسیب مخاطی در مجرای گوارشی دخیل است، قطع آن به ترمیم مخاط گوارشی کمک می کند. از این رو به طور کلی توصیه می شود که بعد از خونریزی گوارشی شدید، کلوییدوگرل طی ۱-۲ روز و آسپرین (بر اساس شدت آسیب مخاطی) طی ۱-۲ هفته شروع شود. اگر به علت خونریزی شدید گوارشی ناچار به قطع کلوییدوگرل باشیم، این مدت باید کمتر از ۵ روز باشد زیرا بعد از این مدت، خطر ترومبوز استنت به شدت افزایش می یابد. (۳۰ و ۳۱)

در موارد اقدام آندوسکوپیک الکتیو باید طی ۳۰ روز اول بعد از

قطع شود. مجدداً ۶-۲ ساعت بعد از اقدام آندوسکوپیک مصرف توام هپارین و وارفارین شروع شده و بعد از رسیدن INR به محدوده درمانی می توان انفوزیون هپارین را قطع کرد. مزیت هپارین نسبت به هپارین با وزن ملکولی پایین نیمه عمر کوتاه آن است. اما از آنجا که هپارین با وزن ملکولی پایین فراهم زیستی بیشتر، طول اثر بیشتر و دوز ثابتی دارد و هم چنین نیاز به مونیتورینگ درمانی، بستری در بیمارستان و مصرف داخل وریدی ندارد، سبب افزایش کیفیت زندگی بیماران می شود. از این رو امروزه ترجیح بر این است که برای Bridge therapy از هپارین با وزن ملکولی پایین استفاده شود. در صورت تجویز هپارین با وزن ملکولی پایین آخرین دوز آن باید حداقل ۸ ساعت قبل از اقدام آندوسکوپیک باشد. (۲۲)

رویکرد به بیماران با سابقه استنت گذاری کرونر

استفاده از درمان دوگانه ضدپلاکتی (آسپرین و کلوییدوگرل) در بیمارانی که تحت آنژیوپلاستی کرونر و تعبیه استنت قرار گرفته اند به عنوان یک روش استاندارد برای جلوگیری از ترومبوز استنت و حوادث ایسکمیک بعدی پذیرفته شده است. (۲۳ و ۲۴)

طبق آخرین راهنماهای بالینی مصرف همزمان دو داروی ضدپلاکتی بعد از آنژیوپلاستی و استنت گذاری کرونر در استنت های غیردارویی حداقل ۴ هفته (و ادامه آن تا ۱۲ ماه) و در استنت های دارویی به مدت حداقل ۱۲ ماه بعد از تعبیه استنت توصیه شده است. (۱۱)

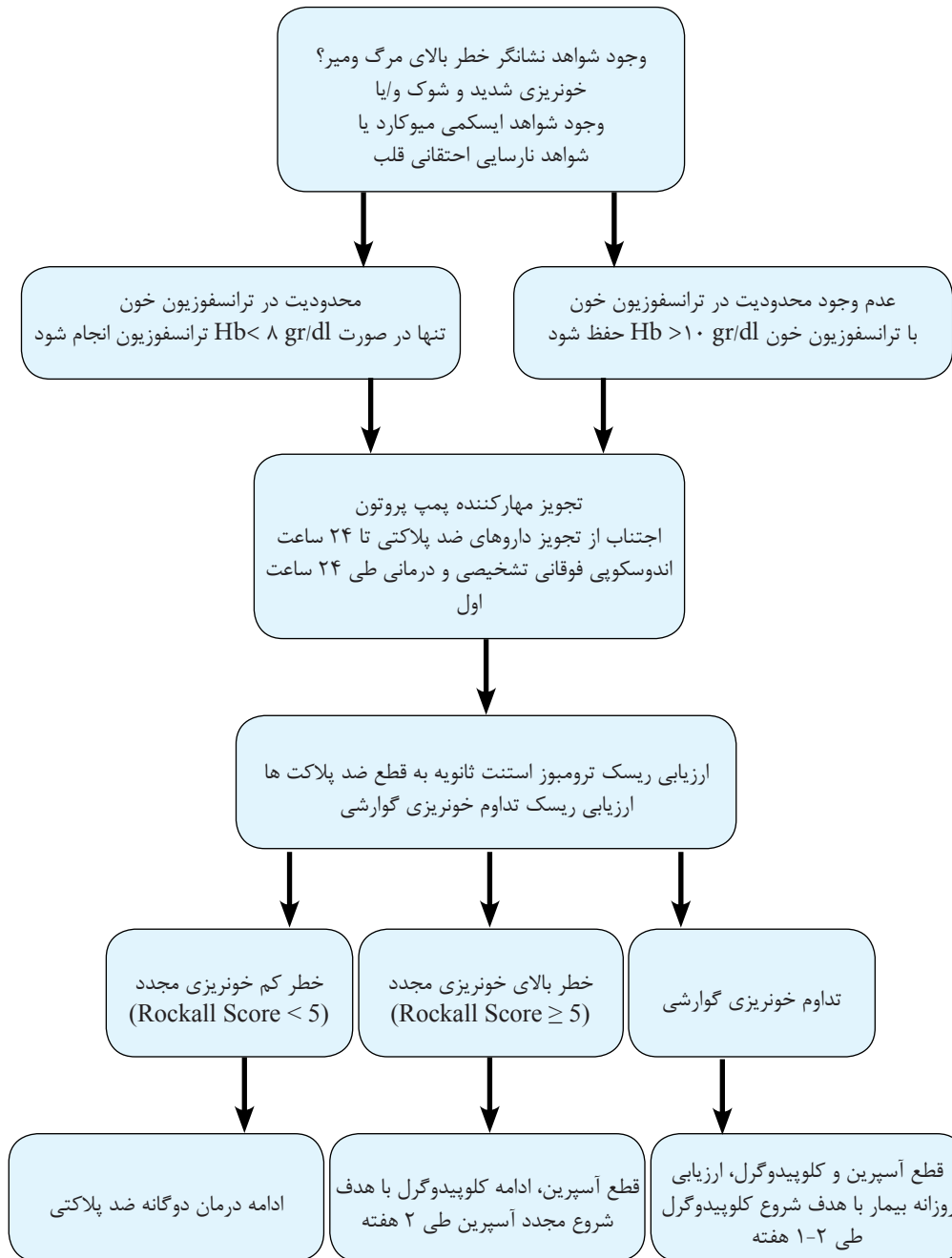
ترومبوز زودرس استنت (طی ۳۰-۰ روز اول بعد از آنژیوپلاستی) شیوعی حدود ۱٪ دارد و به عوامل مختلفی از جمله ویژگی های بالینی بیمار، ویژگی های تکنیکی، عوامل خطر ژنتیکی و عدم دریافت درمان ضد پلاکتی کافی بستگی دارد. (۲۳)

ترومبوس دیررس استنت (طی ۳۶۰-۳۰ روز بعد از آنژیوپلاستی) در استنت های دارویی نسبت به BMS به علت تأخیر در اندوتلیالیزه شدن رگ بسیار شایع تر است. (۲۵)

طی مدت کوتاهی (به طور متوسط ۱۴-۷ روز) بعد از قطع داروهای

جدول ۵: سیستم امتیازدهی Rockall برای ارزیابی خطر خونریزی مجدد و مرگ ناشی از خونریزی حاد گوارشی

امتیاز	۰	۱	۲	۳
سن	کمتر از ۶۰ سال	۶۰-۷۹	بیش از ۸۰ سال	
شوگ	بدون شوگ SBP < 100 mmHg HR < 100	تاکیکاردی HR > 100 SBP > 100 mmHg	افت فشار خون BP < 100 mmHg HR > 100	
بیماری همراه	هیچ		نارسایی قلبی بیماری ایسکمیک قلبی	نارسایی کلیه نارسایی کبد بدخیمی منتشر
یافته آندوسکوپي	بدون ضایعه مالوری-ویس بدون نشانه خونریزی اخیر	سایر تشخیص ها	بدخیمی گوارشی لخته چسبیده رگ قابل مشاهده	
نشانه ماژور خونریزی اخیر	لکه تیره یا بدون ضایعه			



شکل ۱: الگوریتم نحوه درمان خونریزی گوارشی فوقانی پس از تعبیه استنت عروق کرونر

آنژیوپلاستی (DES و BMS)، از قطع مصرف کلوپیدوگرل حتی در صورت ادامه مصرف آسپرین اجتناب شود. جهت پیشگیری از خونریزی گوارشی در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد پلاکتی و ضد انعقادی می باشند، اقدامات زیر مؤثرند: آنژیوپلاستی و تعبیه استنت دارویی به تأخیر افتد. (شکل ۱ و جدول ۵) ۱- استفاده از بالون آنژیوپلاستی به تنهایی یا استنت های غیر دارویی به صورت ادامه مصرف آسپرین بهتر است تا ۱۲ ماه بعد از انجام

اکثر موارد خونریزی گوارشی ناشی از مصرف داروهای ضد پلاکت و ضد انعقاد طی سال اول درمان رخ می دهد. ممکن است با انجام FOBT^{۱۶} در بیماران پرخطر بدون علامت و بررسی بیشتر موارد مثبت بتوان در پیشگیری از بروز خونریزی های گوارشی نقش مؤثری ایفا کرد. خطر خونریزی گوارشی ناشی از مصرف دوز بالای آسپرین را می توان با کاهش دوز دارو (۷۵-۱۶۰ میلی گرم/روز) تا دو برابر کاهش داد. (۳۴)

نتیجه گیری:

تصمیم گیری در رابطه با چگونگی قطع یا ادامه درمان با داروهای ضد انعقادی و ضد پلاکتی قبل از انجام اقدامات اندوسکوپییک دستگاه گوارش همواره موضوعی چالش برانگیز بوده است. بر اساس راهنماهای بالینی منتشر شده از مجامع معتبر گوارش نظیر ASGE، ACG و BSG ابتدا باید میزان خطر خونریزی ناشی از آن اقدام اندوسکوپییک سنجیده شود و سپس ارزیابی خطر حوادث ترومبوآمبولی ناشی از قطع داروی ضد انعقاد یا ضد پلاکت انجام شود و بر پایه این ارزیابی ها برای قطع یا تداوم درمان قبل از انجام اقدام اندوسکوپییک تصمیم صحیح اتخاذ شود.

16. Fecal Occult Blood Test

REFERENCES

1. Strate L. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:643-64.
2. Targownik L, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1459-66.
3. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1494-99.
4. Dulai G, Gralnek I, Oei T. Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:321-7.
5. Wolf A, Wasan S, Saltzman J. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007;102:290-6.
6. Pirmohamed M, James S, Meakin S. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004;329:15-9.
7. Rubin T, Murdoch M, Nelson D. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2003;58:369-73.
8. Taha A, Angerson W, Knill-Jones R, Blatchford O. Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complicating low-dose aspirin and antithrombotic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:489-95.
9. Strate L, Orav E, Syngal S. Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003;163:838-43.
10. Anderson M, Ben-Menachem T, Gan S, Appalaneni V, Banerjee S, Cash B, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-76.
11. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL, Spencer F, Rao S, Sabatine M, et al. Management of Platelet-Directed Pharmacotherapy in Patients With Atherosclerotic Coronary Artery Disease Undergoing Elective Endoscopic Gastrointestinal Procedures. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2903-17.
12. Kwok A, Faigel DO. Management of Anticoagulation Before and After Gastrointestinal Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3085-97.
13. Ko CW, Riffle S, Michaels L, Morris C, Holub J, Shapiro JA, et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:166-73.
14. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic proce-

جای استنت دارویی:

در بیمارانی که سابقه اولسر معده، خونریزی شدید گوارشی، واریس مری، دیورتیکولوز، اختلالات خونریزی دهنده، دریچه مکانیکی قلب، فیبریلاسیون دهلیزی و نیاز به جراحی طی یکسال آینده دارند، با توجه به خطر بالای درمان طولانی مدت ضد پلاکتی بهتر است از استنت های غیر دارویی یا آنژیوپلاستی با بالون بدون استنت گذاری استفاده شود.

۲- درمان پیشگیرانه با PPI و ریشه کنی عفونت *H.pylori*:

مصرف روتین PPI یا عوامل محافظت کننده سلولی در بیمارانی که روزانه ۷۵-۱۰۰ میلی گرم آسپرین مصرف می کنند توصیه نمی شود. ولی بهتر است در بیماران با سابقه اولسر پپتیک یا عوارض آن که ناچار به دریافت درمان ضد پلاکتی هستند، مصرف PPI بعد از ریشه کنی عفونت *H.pylori* ادامه یابد. (۳۲)

۳- استفاده از دوز پایین داروهای ضد پلاکتی:

آنچه که در بیماران پرخطر بدون سابقه بیماری اولسر پپتیک باید انجام داد، مشخص نیست. ممکن است استفاده از دوز پایین تر آسپرین (۱ و ۲ و ۵) کاهش اثرات ضد انعقادی، پرهیز از مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و کورتیکواستروئیدها و درمان ترکیبی در کاهش خطر خونریزی مؤثر باشد. (۳۳)

- dures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-9.
15. Blacker DJ, Wijdicks EF, Mc Clelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003;61:964-8.
 16. Cannegieter SC, Rosendall FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-41.
 17. Maker GA, Ginsberg GG. Therapy insight: Approaching endoscopy in anticoagulated patients. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:43-52.
 18. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden S, Tighe MR, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008;57:1322-9.
 19. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-21.
 20. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011;123:1436-9.
 21. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
 22. Goldstein JL, Larson LR, Yamashita BD. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the colonoscopy peri-procedure period: a cost modeling study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2360-8.
 23. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-71.
 24. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:142-7.
 25. Sherwood MW, Wang TY, Becker RC. How should patients requiring dual antiplatelet therapy be managed when undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures? *Curr Treat Opinions Cardiovasc Med* 2011;13:46-56.
 26. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009;119:1634-42.
 27. Tan VP, Yan BP, Kiernan TJ, Ajani AE. Risk and management of upper gastrointestinal bleeding associated with prolonged dual-antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2009;10:36-44.
 28. Knudsen JB, Bastain W, Sefton CM, Allen JG, Dickinson JP. Pharmacokinetics of ticlopidine during chronic oral administration to healthy volunteers and its effects on antipyrene pharmacokinetics. *Xenobiotica* 1992;22:579-89.
 29. Rupprecht HJ, Darius H, Borkowski U, Voigtländer T, Nowak B, Genth S, et al. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998;97:1046-52.
 30. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
 31. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78.
 32. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
 33. Landefeld CS, Beyth R J. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
 34. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis B, Kopecky SL, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.

Approach to Antiplatelet and Anticoagulant Therapy Before Endoscopic Procedures

Shirzad S¹, Taher M², Ebrahimi Daryani N³

¹ Fellow of Cardiovascular, Tehran Heart Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Fellow of Internal Medicine, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Professor, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

The use of anticoagulant and antiplatelet agents has become more prevalent during the past decades. These drugs may potentially cause gastrointestinal (GI) bleeding. Thus, there is an increasing need for GI endoscopy in patients who take these medications.

In patients who take anticoagulant and antiplatelet agents, the appropriate conditions under which endoscopic procedures should be performed remain unclear.

In this manuscript, we reviewed studies regarding this context in an attempt to present a practical guideline for management these patients.

Keywords: Anticoagulation; Antiplatelet; Gastrointestinal bleeding

Govaresh/ Vol.16, No.4, winter 2012; 228-237

Corresponding author:

No.130, Second floor

Next to Zafar St., Shahid Naseri St.,

Vali-e-Asr Ave.,

Tehran, Iran.

Tel: + 98 21 88793896

Fax: + 98 21 88799446

E-mail: nasere@yahoo.com

Received : 15 Sep.2011

Edited : 27 Nov. 2011

Accepted : 29 Nov. 2011