

Rafał Smoliński¹, Robert Dudkowiak², Marta Negrusz-Kawecka³, Elżbieta Poniewierka²

Przygotowanie pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe do procedur endoskopowych

The preparation of patients taking anticoagulants for endoscopic procedures

¹ Oddział Gastroenterologii, Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie, Krosno, Polska

² Zakład Dietetyki, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

³ Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka, prof. nadzw., Zakład Dietetyki, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: gastro@gastro.am.wroc.pl

¹ Department of Gastroenterology, John Paul II Podkarpacie Province Hospital in Krosno, Krosno, Poland

² Division of Nutrition, Department of Gastroenterology and Hepatology, Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital in Wrocław, Wrocław, Poland

³ Department of Cardiology, Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital in Wrocław, Wrocław, Poland

Correspondence: Professor Elżbieta Poniewierka, Division of Nutrition, Department of Gastroenterology and Hepatology, Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital in Wrocław, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland, e-mail: gastro@gastro.am.wroc.pl

Streszczenie

Leki hamujące agregację płytek krwi i antykoagulanty są szeroko stosowane w profilaktyce pierwotnej i wtórnej incydentów zakrzepowo-zatorowych oraz leczeniu zakrzepicy żyłnej. Stosowanie tych leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas zabiegu endoskopowego, a ich odstawienie – ze zwiększonym ryzykiem incydu zakrzepowo-zatorowego. W pracy przedstawiono zasady oceny ryzyka i sposób przygotowania pacjenta leczonego lekami przeciwplateletowymi lub doustnym antykoagulantem do procedury endoskopowej. W każdym przypadku należy zastanowić się nad wskazaniami i planowanym czasem leczenia oraz pilnością zabiegu. Diagnostyczna gastroscopia i kolonoskopia najczęściej nie wymagają modyfikacji leczenia, natomiast zabiegi zwiększonego ryzyka krwawienia wiążą się z potrzebą modyfikacji stosowanej farmakoterapii. W przypadku leczenia przeciwplateletowego konieczne może być odstawienie leku w odpowiednim czasie przed zabiegiem. W przypadku podwójnej terapii przeciwplateletowej w okresie bezwzględnych wskazań do jej stosowania należy rozważyć możliwość odroczenia zabiegu. U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K, przy zwiększonym ryzyku krwawienia, trzeba odstawić leki w odpowiednim czasie oraz zastosować terapię pomostową heparyną drobnocząsteczkową – gdy ryzyko zakrzepowo-zatorowe w tej sytuacji zostanie ocenione jako niskie, terapia pomostowa może nie być potrzebna. Czas, w którym powstrzymujemy się od stosowania leków z grupy doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K, zależy od ryzyka krwawienia i wydolności nerek. Decyzje dotyczące sposobu postępowania mogą wymagać konsultacji specjalisty zlecającego leczenie przeciwzakrzepowe czy przeciwplatetowe, a także opinii ośrodka, w którym będzie wykonana procedura. Lekarz wykonujący badanie powinien być poinformowany o stosowanym przez pacjenta leczeniu i podjętej modyfikacji.

Słowa kluczowe: terapia antykoagulacyjna, gastroscopia, kolonoskopia, leki przeciwplatetowe, doustne antykoagulanty

Abstract

Drugs that inhibit platelet aggregation and anticoagulants are widely used in primary and secondary prevention of thromboembolism and treatment of venous thrombosis. The use of these drugs is associated with an increased risk of bleeding during an endoscopic procedure, and their discontinuation leads to an increased risk of a thromboembolic event. The paper presents how to assess risk and how to prepare a patient treated with antiplatelet or anticoagulant drugs for endoscopic procedures. In each case, one should consider indications and planned duration of treatment as well as urgency of the procedure. Diagnostic gastroscopy and colonoscopy do not usually require treatment modification, while the procedures with increased risk of bleeding require a change in therapy. In the case of antiplatelet drugs, it may be needed to stop it at a proper time before endoscopy. In the case of a dual antiplatelet therapy, when there are absolute indications for its use, one should consider postponing the procedure. Patients with increased risk of bleeding, treated with vitamin K antagonists, should have the treatment temporarily stopped and replaced with a bridging therapy with low molecular weight

heparin; if the thromboembolic risk is assessed as low, a bridge therapy is not needed. The time to suspend the use of oral anticoagulants which are non-vitamin K antagonists depends on the risk of bleeding and renal function. Decisions concerning treatment may require consultation of a specialist ordering the anticoagulant or antiplatelet therapy as well as the opinion of an endoscopy centre in which the procedure is to be conducted. The doctor performing the examination should be informed about the treatment used by the patient and its modification.

Key words: anticoagulant therapy, gastroscopy, colonoscopy, antiplatelet therapy, oral anticoagulants

WSTĘP

Leki przeciwzakrzepowe – hamujące agregację płytek krwi i antykoagulanty – są szeroko stosowane w profilaktyce pierwotnej i wtórnej incydentów zakrzepowo-zatorowych. W wielu sytuacjach klinicznych leki te mają dobrze udokumentowany korzystny wpływ na przebieg chorób związanych z zakrzepicą i zatorowością. Równocześnie wielu chorych leczonych tymi lekami, z powodu współistniejących chorób, wymaga diagnostyki i leczenia, między innymi wykonania badań i zabiegów endoskopowych. Procedury endoskopowe niosą ze sobą ryzyko krwawienia, a odstawienie leczenia wiąże się z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. Zarówno jednego, jak i drugiego ryzyka nie da się w pełni uniknąć. Przygotowanie pacjenta leczonego lekami przeciwzakrzepowymi do procedury endoskopowej ma na celu ograniczenie ryzyka krwawienia w sposób możliwie najbezpieczniejszy z punktu widzenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

W przygotowaniu pacjenta do badania endoskopowego w pierwszej kolejności należy sprawdzić wskazania i zalecany czas leczenia przeciwzakrzepowego oraz ocenić pilność badania endoskopowego. Ocena wskazań dotyczy zwłaszcza chorych stosujących kwas acetylosalicylowy – wielu pacjentów stosuje ten lek bez uzasadnienia, często na własną rękę. W takiej sytuacji można lek bezpiecznie odstawić. W niektórych sytuacjach, po przeanalizowaniu pilności badania i zalecanego czasu leczenia, badanie endoskopowe można odroczyć do czasu zakończenia leczenia, na przykład odstawienia jednego z leków przeciwplateletowych po ostrym zespole wieńcowym oraz planowym stentowaniu naczyń wieńcowych, czy zakończenia antykoagulacji w niektórych przypadkach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

OCENA RYZYKA KRWAWIENIA

Ryzyko krwawienia zależy głównie od rodzaju procedury endoskopowej. W tab. 1 przedstawiono procedury endoskopowe z podziałem na małe i podwyższone ryzyko krwawienia. Najczęściej wykonywane badania diagnostyczne, jakimi są gastroscopia i kolonoskopia, także z pobraniem wycinków, stwarzają małe ryzyko krwawienia. Procedury związane z naruszeniem ciągłości tkanek większym niż pobranie wycinków wiążą się z podwyższonym ryzykiem krwawienia^(1,2).

W ocenie ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków, kwalifikowanych do przewlekłej doustnej

INTRODUCTION

Antithrombotic drugs, i.e. drugs that inhibit platelet aggregation and anticoagulants, are widely used in primary and secondary prevention of thromboembolism and treatment of venous thrombosis. These drugs have a well-documented positive influence on the course of diseases associated with thrombosis and embolism in many clinical situations. What is more, numerous patients treated with these medications require diagnosis and treatment of comorbidities, which entails further examinations and/or endoscopic procedures. The latter carry a risk of bleeding, whereas discontinuation of treatment is associated with a risk of thromboembolism. Both the former and the latter risks cannot be fully avoided. The preparation of a patient receiving anticoagulants for an endoscopic procedure aims at reducing the risk of bleeding in the safest way possible, taking into account the thromboembolic risk.

The first thing to do in the preparation of patients for endoscopic procedures is to verify indications and recommended duration of anticoagulant therapy as well as assess the urgency of an endoscopic procedure to be performed. The assessment of indications mainly concerns patients treated with acetylsalicylic acid since many patients use this medication without proper indications, frequently without medical consultation. In this case, the drug can be safely discontinued. In certain situations, having considered the urgency of an examination and recommended duration of treatment, endoscopy can be postponed until treatment is finished, e.g. until one of antiplatelet medications is discontinued after acute coronary syndrome and scheduled coronary stent placement, or until anticoagulant therapy ends in certain cases of venous thromboembolism.

EVALUATION OF THE RISK OF BLEEDING

The risk of bleeding depends on the type of endoscopy. Tab. 1 presents endoscopic procedures and divides them based on the risk of bleeding that they present (low and high). The most frequently conducted examinations, i.e. gastroscopy and colonoscopy, also those involving sample collection, carry a low risk of bleeding. Procedures associated with disruption of tissue continuity that is greater than that needed for sample collection are linked with a higher risk of bleeding^(1,2).

Niskie ryzyko <i>Low risk</i>	Wysokie ryzyko <i>High risk</i>
Diagnostyczna gastroskopia, kolonoskopia, sigmoidoskopia, także z pobraniem wycinków <i>Diagnostic gastroscopy, colonoscopy, sigmoidoscopy, also with specimen collection</i> Endocholangiopankreatografia wsteczna bez sfinkterotomii <i>Endoscopic retrograde cholangiopancreatography without sphincterotomy</i> Endosonografia bez biopsji <i>Endosonography without biopsy</i> Kapsułka endoskopowa <i>Capsule endoscopy</i> Implantacja stentu bez poszerzenia <i>Stent placement without widening</i>	Polipektomia <i>Polypectomy</i> Sfinkterotomia <i>Sphincterotomy</i> Poszerzenie zwierzei <i>Stenosis widening</i> Endosonografia z biopsją <i>Endosonography with biopsy</i> PEG (gastrostomia endoskopowa) <i>PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy)</i> Opaskowanie lub obliteracja żyłaków przełyku <i>Banding of oesophageal varices</i> Ablacje guzów <i>Tumour ablation</i> Techniki hemostazy endoskopowej, zwłaszcza z użyciem prądu (np. koagulacja w osłonie argonu; <i>argon plasma coagulation, APC</i>) <i>Endoscopic haemostasis techniques, particularly using electric current (e.g. argon plasma coagulation, APC)</i>

Tab. 1. Ryzyko krwawienia w czasie procedur endoskopowych⁽¹⁾
Tab. 1. Risk of bleeding during endoscopic procedures⁽¹⁾

antykoagulacji, znajduje zastosowanie punktowa skala HAS-BLED (tab. 2). Skala ta ze względu na swoją prostotę może być wykorzystywana także u innych chorych w celu oceny tego ryzyka. Ryzyko krwawienia jest wysokie, jeżeli w skali HAS-BLED pacjent uzyska co najmniej 3 punkty⁽³⁾.

RYZYKO ZAKRZEPOWO-ZATOROWE

Ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego zależy od wskazania klinicznego, z powodu którego prowadzone jest to leczenie, jak również współistniejących chorób, wieku i wywiadu w kierunku przebytych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Podwyższone ryzyko występuje w przebiegu zastawkowego migotania przedsionków, zwłaszcza z powikłaniami oraz stanami i schorzeniami współistniejącymi (tab. 3). W przypadku sztucznych zastawek serca wysokie ryzyko wiąże się z mechaniczną zastawką w pozycji mitralnej oraz każdą zastawką mechaniczną u osób z incydem zakrzepowo-zatorowym w wywiadzie. Niskie ryzyko

Czynnik ryzyka <i>Risk factors</i>	Punkty <i>Score</i>
Nadciśnienie tętnicze – H (<i>Hypertension</i>) <i>Hypertension – H</i>	1
Nieprawidłowa funkcja wątroby lub nerek – A (<i>Abnormal renal or liver function</i>) <i>Abnormal renal or liver function – A</i>	1 lub 2 <i>1 or 2</i>
Udar mózgu – S (<i>Stroke</i>) <i>Stroke – S</i>	1
Przebyte krwawienie – B (<i>Bleeding</i>) <i>History of bleeding – B</i>	1
Niestabilny INR – L (<i>Labile INR</i>) <i>Labile INR – L</i>	1
Wiek >65 lat – E (<i>Elderly</i>) <i>Elderly age, >65 years – E</i>	1
Leki lub alkohol – D (<i>Drugs or alcohol</i>) <i>Drugs or alcohol – D</i>	1 lub 2 <i>1 or 2</i>

Tab. 2. Skala HAS-BLED⁽³⁾
Tab. 2. HAS-BLED score⁽³⁾

The HAS-BLED scoring system can be used for estimating the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation that are eligible for chronic oral anticoagulant therapy (Tab. 2). Thanks to its simplicity, the scale can also be used in other patients. The risk of bleeding is considered high if the HAS-BLED score equals at least 3⁽³⁾.

THROMBOEMBOLIC RISK

The risk of a thromboembolic event depends on the clinical indication due to which anticoagulant therapy has been implemented and on comorbidities, age and history of thromboembolic incidents. The risk is increased in valvular atrial fibrillation, particularly with complications and comorbidities (Tab. 3). In patients with artificial heart valves, a high risk is associated with a mechanical mitral valve and each mechanical valve in patients with a history of a thromboembolic event. A low risk of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation can be identified when arrhythmia is not linked with a valvular defect and is uncomplicated. A low risk also concerns patients with implanted biological valves and a mechanical aortic valve. It must be underlined that certain older types of mechanical aortic valves are linked with an increased risk even when there are no complications^(1,2,4).

In patients with atrial fibrillation, the risk can be estimated using the CHADS₂ system and its modification – CHA₂DS₂-VASc (Tab. 4). These systems are the most common in taking decisions concerning implementation of anticoagulant therapy. The score of at least 4 in the CHA₂DS₂-VASc system is equivalent to a high thromboembolic risk if anticoagulant treatment is discontinued in the perioperative period⁽⁴⁾.

Venous thromboembolism up to 3 months is linked with a high risk of anticoagulant discontinuation. Moreover, patients with thrombophilia also present a high thromboembolic risk^(4,5).

Niskie ryzyko <i>Low risk</i>	Podwyższone ryzyko <i>Increased risk</i>
Niepowikłane, niezastawkowe migotanie przedsionków <i>Uncomplicated, non-valvular atrial fibrillation</i> Zastawka biologiczna <i>Biological valve</i> Zastawka mechaniczna w pozycji aortalnej <i>Mechanical aortic valve</i>	Migotanie przedsionków (powikłane): <i>Atrial fibrillation (complicated):</i> <ul style="list-style-type: none"> • związane z wadami serca (także w obecności zastawki mechanicznej) <i>associated with cardiac defects (also if a mechanical valve is implanted)</i> • w przebiegu kardiomiopatii restrykcyjnej lub niewydolności serca z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35% <i>in the course of restrictive cardiomyopathy or cardiac failure with the left ventricle ejection fraction below 35%</i> • współistniejące z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą <i>concomitant with hypertension or diabetes mellitus</i> • u osób w wieku powyżej 75 lat <i>in patients above 75 years of age</i> • z epizodami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie <i>in patients with a history of thromboembolic events</i> Zastawka mechaniczna w pozycji mitralnej <i>Mechanical mitral valve</i> Zastawka mechaniczna w dowolnej pozycji z incydem zakrzepowo-zatorowym w wywiadzie <i>Any mechanical valve with a history of a thromboembolic event</i>

Tab. 3. Wybrane sytuacje kliniczne a ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego⁽¹⁾Tab. 3. Selected clinical situations and the risk of a thromboembolic event⁽¹⁾

powikłań zakrzepowo-zatorowych migotania przedsionków można przewidywać, gdy arytmia nie wiąże się z wadą zastawkową i jest niepowikłana. Niskie ryzyko dotyczy także osób z wszczepionymi zastawkami biologicznymi oraz zastawką mechaniczną w pozycji aortalnej. Należy podkreślić, że niektóre starsze typy mechanicznych zastawek aortalnych są związane z podwyższonym ryzykiem również w sytuacji braku powikłań^(1,2,4).

U pacjentów z migotaniem przedsionków do oceny ryzyka można posłużyć się skalami CHADS₂ i jej modyfikacją – CHA₂DS₂-VASc (tab. 4), wykorzystywanymi najczęściej przy podejmowaniu decyzji o włączeniu leczenia antykoagulacyjnego. Wynik co najmniej 4 punktów w skali CHA₂DS₂-VASc oznacza duże ryzyko zakrzepowo-zatorowe w przypadku przerwania leczenia antykoagulacyjnego w okresie okołozabiegowym⁽⁴⁾.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa do 3 miesięcy wiąże się z wysokim ryzykiem odstawienia antykoagulantu. Wysokie ryzyko zakrzepowo-zatorowe występuje także u chorych z trombofilią^(4,5).

W odniesieniu do leczenia przeciwplateletowego największe ryzyko zakrzepicy w stencie po odstawieniu tego leczenia istnieje w okresie podwójnej terapii, która najczęściej jest stosowana przez 12 miesięcy po angioplastyce tętnic wieńcowych. Czas podwójnej terapii przeciwplateletowej może być krótszy w przypadku niektórych stentów nowej generacji, mniej podatnych na wykrzepianie. Ogólnie także można przyjąć, że odstawienie leku przeciwplateletowego w przypadku profilaktyki wtórnej wiąże się z większym ryzykiem zakrzepicy niż w przypadku profilaktyki pierwotnej^(1,2,4,6).

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Leki przeciwplatetowe są szeroko stosowane w profilaktyce pierwotnej i wtórnej oraz leczeniu epizodów zakrzepowych, szczególnie ostrych zespołów wieńcowych i udaru mózgu. Najczęściej stosowanym lekiem w tej grupie jest kwas acetylosalicylowy, który hamując cyklooksyzgenazę, blokuje

As for antiplatelet treatment, the highest risk of in-stent thrombosis after treatment discontinuation is noted at a time of a dual therapy, which is most frequently used for 12 months after coronary angioplasty. The duration of dual antiplatelet therapy can be shorter in the case of certain new-generation stents less susceptible to coagulation. It can be generally assumed that withdrawal of an antiplatelet medication in secondary prevention is linked with a higher thrombotic risk than in primary prevention^(1,2,4,6).

Czynnik ryzyka <i>Risk factors</i>	Punkcja <i>Score</i>
Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory – C <i>(Congestive heart failure)</i> <i>Congestive heart failure/left ventricular dysfunction – C</i>	1
Nadciśnienie tętnicze – H (<i>Hypertension</i>) <i>Hypertension – H</i>	1
Wiek ≥75 lat – A (<i>Age</i>) <i>Age ≥75 – A</i>	2
Cukrzyca – D (<i>Diabetes</i>) <i>Diabetes – D</i>	1
Przebyty udar mózgu, przemijający atak niedokrwienności <i>(transient ischaemic attack, TIA) – S (Stroke or TIA)</i> <i>History of stroke or transient ischaemic attack (TIA) – S</i>	2
Choroba naczyniowa (przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszki miażdżycowe w aortalnej) – V <i>Vascular disease (cardiac infarction, peripheral artery disease, aortic plaque) – V</i>	1
Wiek 65–74 lat – A (<i>Age</i>) <i>Age 65–74 years – A</i>	1
Płeć żeńska – Sc (<i>Sex category</i>) <i>Female sex (sex category) – Sc</i>	1
Suma punktów – roczne ryzyko udaru: <i>Total score – annual risk of stroke</i> 0 – 0,78%; 1 – 2,01%; 2 – 3,71%; 3 – 5,92%; 4 – 9,27%; 5 – 15,26%; 6 – 19,74%; 7 – 21,5%; 8 – 22,38%; 9 – 23,64%	

Tab. 4. Skala CHA₂DS₂-VASc do oceny ryzyka udaru niedokrwienności mózgu u chorych z migotaniem przedsionków⁽³⁾Tab. 4. CHA₂DS₂-VASc score for evaluation of the risk of ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation⁽³⁾

powstawanie tromboksanu A2 w płytkach krwi, co przekłada się na upośledzenie zdolności płytek do agregacji i tworzenia skrzepu. Działanie leku utrzymuje się przez 7–10 dni. Tienopirydyny upośledzają aktywację i agregację płytek krwi poprzez nieodwracalne blokowanie receptora dla ADP, ich działanie osiąga maksimum po 5 dniach, a wpływ na hemostazę utrzymuje się przez 7–10 dni. Do leków z tej grupy należą klopidogrel i tiklopidyna. Nowe leki będące inhibitorami agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP – tikagrelor i prasugrel są obecnie w Polsce rzadko stosowane. W praktyce w przygotowaniu do procedur endoskopowych znaczenie mają głównie stosowanie przez pacjenta kwasu acetylosalicylowego oraz podwójna terapia przeciwplateletowa kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem⁽⁷⁾.

W przypadku zabiegów małego ryzyka, czyli np. diagnostycznej kolonoskopii lub gastrokopii, także z pobraniem wycinków, bez stosowania elektrokoagulacji nie ma potrzeby przerywania leczenia przeciwplateletowego. Zalecenia wskazują, że nie ma także konieczności przerywania leczenia podwójnego kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem, jednak rozsądne wydaje się rozważenie pilności i możliwości odroczenia procedury endoskopowej^(1,2,6,8).

W razie konieczności wykonania zabiegu związanego ze zwiększonym ryzykiem krwawienia wymagana jest modyfikacja leczenia. W przypadku polipów ryzyko krwawienia wiąże się z wielkością polipa i zwiększa szczególnie przy zmianach o wymiarze powyżej 2 cm. Endoskopowe usunięcie polipów do 1 cm w czasie stosowania nawet podwójnej terapii przeciwplateletowej uznano w wytycznych za bezpieczne, natomiast polipy powyżej 1 cm mogą być usuwane podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego; w przypadku terapii podwójnej wymagane jest odstawienie klopidogrelu. Zabiegi wymagające bardziej zaawansowanych technik, takich jak mucosektomia czy dyssekcja, oraz usuwanie polipów o wymiarze powyżej 2 cm należy wykonywać po odstawieniu leków przeciwplateletowych. Czas odstawienia leków przed zabiegiem wynosi 7 dni dla kwasu acetylosalicylowego oraz 7–10 dni dla klopidogrelu i tiklopidyny. Nie stosuje się heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w celu zastąpienia leków przeciwplateletowych^(1,2,6,9,10).

ANTYKOAGULANTY – ANTAGONIŚCI WITAMINY K (VITAMIN K ANTAGONISTS, VKA)

Pochodne kumaryny – warfaryna i acenokumarol – hamują działanie witaminy K poprzez blokowanie enzymu odpowiedzialnego za jej regenerację i przez to ograniczają powstawanie aktywnych postaci niektórych czynników krzepnięcia, co przekłada się na zmniejszenie krzepliwości krwi. Leki te charakteryzują się występowaniem pełnego efektu przeciwzakrzepowego po upływie 3–5 dni od rozpoczęcia podawania oraz zależnością siły działania, a tym samym optymalnej dawki, od czynników genetycznych, diety i jednocześnie stosowanych leków. O prawidłowej krzepliwości osocza możemy mówić mniej więcej po 3 i 5 dniach

ANTIPLATELET DRUGS

Antiplatelet drugs are broadly used in primary and secondary prevention as well as treatment of thrombotic events, particularly acute coronary syndrome and cerebral stroke. The most common drug is acetylsalicylic acid. By inhibiting cyclooxygenase, it blocks thromboxane A2 formation in platelets, which leads to impaired platelet aggregation capacity and clot formation. The activity of this substance persists for 7–10 days. Thienopyridines impair platelet activation and aggregation by irreversible blockage of ADP receptor. This activity peaks after 5 days and the influence on haemostasis persists for 7–10 days. Drugs of this group include clopidogrel and ticlopidine. New drugs that inhibit ADP-induced platelet aggregation, i.e. ticagrelor and prasugrel, are currently rarely used in Poland. In practice, what is significant in the preparation of patients for endoscopic procedures is the usage of acetylsalicylic acid and dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel⁽⁷⁾. In the case of low-risk procedures, e.g. diagnostic colonoscopy or gastroscopy, also involving sample collection without the use of electrocoagulation, antiplatelet therapy does not have to be stopped. Moreover, as guidelines suggest, it is not necessary to discontinue dual therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel either, but it is recommended to consider the urgency of endoscopy and possibility to postpone it^(1,2,6,8).

If a procedure entailing an increased risk of bleeding is deemed necessary, treatment must be modified. In the case of polyps, the risk of bleeding depends on its size and increases with lesions greater than 2 cm. Endoscopic removal of polyps smaller than 1 cm is considered safe even during dual antiplatelet therapy. Polyps larger than 1 cm can be removed during treatment with acetylsalicylic acid, but in dual therapy, clopidogrel must be discontinued. Procedures that require more advanced techniques, such as mucosectomy or dissection, and removal of polyps larger than 2 cm should be conducted after discontinuation of antiplatelet therapy. The time to suspend the usage of drugs prior to the procedure is 7 days for acetylsalicylic acid and 7–10 days for clopidogrel and ticlopidine. Low-molecular-weight heparins (LMWHs) are not used to replace antiplatelet medications^(1,2,6,9,10).

ANTICOAGULANTS – VITAMIN K ANTAGONISTS (VKA)

Coumarin derivatives (warfarin and acenocoumarol) inhibit vitamin K activity by blocking an enzyme responsible for its regeneration. This way, they reduce the formation of active forms of certain coagulation factors, which translates to the lowering of blood coagulability. These drugs are characterised by achieving a full anticoagulant effect after 3–5 days of use and by dependence of their potency, and thus their optimal dose, on genetic factors, diet and concomitant use of other drugs. Normal plasma

od zaprzestania przyjmowania odpowiednio acenokumarolu i warfaryny. Stosowanie tych leków wymaga monitorowania efektu antykoagulacyjnego poprzez oznaczanie wskaźnika protrombinowego wyrażonego międzynarodowym współczynnikiem znormalizowanym (*international normalized ratio*, INR) – należy dobierać dawkę tak, aby wartość tego wskaźnika mieściła się w granicach terapeutycznych zalecanych w danej sytuacji klinicznej.

W czasie stosowania omawianych leków można przeprowadzać procedury diagnostyczne i inne procedury niskiego ryzyka krwawienia. Jedynym warunkiem jest utrzymanie wskaźnika protrombinowego w zakresie zalecanych wartości terapeutycznych (najczęściej INR 2–3). W przypadku przekroczenia tych wartości wykonanie badania jest przeciwwskazane, należy dostosować dawkowanie i zaplanować badanie po ustabilizowaniu wartości wskaźnika INR w odpowiednim zakresie^(1,2,4).

W sytuacji zabiegu o podwyższonym ryzyku krwawienia należy odstawić leki – acenokumarol na 3 dni, a warfarynę na 5 dni przed zabiegiem – i wprowadzić przejściowo terapię pomostową HDCz. Terapię pomostową jest konieczna w przypadku wysokiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Przy niskim ryzyku zakrzepowo-zatorowym można rozważyć odstawienie leczenia przed zabiegiem, jak wspomniano powyżej, i niestosowanie terapii pomostowej. W badaniach wykazano bezpieczeństwo takiego postępowania u pacjentów z punktacją w skali CHADS₂ poniżej 4^(4,5,11).

W odniesieniu do dawkowania HDCz w terapii pomostowej w przypadku dużego ryzyka zakrzepowo-zatorowego powinny być stosowane dawki terapeutyczne (np. 1 mg/kg m.c. enoksaparyny 2 razy dziennie). W przypadku małego ryzyka zakrzepowo-zatorowego zalecano dawki profilaktyczne, niemniej wydaje się, jak wspomniano powyżej, że w takim przypadku stosowanie terapii pomostowej może nie być konieczne. Istnieje także możliwość stosowania pośrednich dawek HDCz (połowa dawki terapeutycznej) u pacjentów ze średnim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym i przy zwiększonym ryzyku krwawienia (np. starszy wiek i przebyte krwawienie w wywiadzie). Bezpieczeństwo takiego postępowania zyskuje uznanie. Terapię pomostową prowadzi się do dnia poprzedzającego zabieg. Ostatnia dawka powinna być połową dawki dobowej i podaje się ją rano w dniu przed zabiegiem (pominięcie dawki wieczornej przy dawkowaniu 2 razy dziennie). Leczenie jest wznawiane po zabiegu w czasie zależnym od hemostazy. Podobnie ponowne włączenie pochodnych kumaryny zależy od ryzyka krwawienia po zabiegu. Przy zachowanej hemostazie można je zastosować już po 12–24 godzinach. Równoczesne leczenie HDCz i VKA należy prowadzić do czasu uzyskania terapeutycznych wartości INR^(1,2,4,5,11).

Decyzje dotyczące czasowego przerwania leczenia VKA i sposobu prowadzenia terapii pomostowej są trudne i często wymagają konsultacji specjalistycznej, zwłaszcza przy równoczesnym dużym ryzyku krwawienia i dużym ryzyku zakrzepowo-zatorowym. W tych przypadkach zabieg endoskopowy najczęściej przeprowadza się w warunkach

coagulation is noted approximately 3 and 5 days after discontinuation of acenocoumarol and warfarin, respectively. The usage of these drugs necessitates monitoring of the prothrombin indicator expressed as international normalized ratio (INR). A dose should be selected carefully to ensure that INR values fall within therapeutic ranges recommended in a given clinical situation.

During the usage of these drugs, it is possible to conduct diagnostic procedures and other low-risk operations. Maintaining INR within recommended therapeutic ranges (usually 2–3) is the only condition. If these values are exceeded, the procedure is contraindicated. In this case, the dosage must be re-adjusted and the procedure scheduled after INR is stable within the adequate range^(1,2,4).

In procedures that carry a higher risk of bleeding, one must discontinue acenocoumarol 3 days and warfarin 5 days before the procedure and implement a bridging therapy with LMWHs. The bridge therapy is needed if the thromboembolic risk is high. If it is low, one might consider treatment discontinuation before the procedure, as described above, without the bridge therapy. Research studies have confirmed safety of such procedures in patients with CHADS₂ score lower than 4^(4,5,11).

As for LMWH dosage in a bridge therapy, therapeutic doses (e.g. 1 mg/kg of enoxaparin twice daily) should be used when the thromboembolic risk is high. When the risk is low, prophylactic doses are recommended. Nonetheless, as has been mentioned above, it seems that a bridging therapy may be unnecessary in such a case. It is also possible to use intermediate doses of LMWH (a half of a therapeutic dose) in patients with a moderate thromboembolic risk and increased risk of bleeding (e.g. older patients and those with a history of bleeding). The safety of such management gains approbation. The bridge therapy is conducted until one day before the planned procedure. The last dose should constitute a half of a daily dose and ought to be administered in the morning on the day before the procedure (in the case of the twice daily schedule, the evening dose should be skipped). The re-initiation of treatment after the procedure depends on haemostasis. Also, re-introduction of coumarin derivatives depends on the risk of bleeding after the procedure. With sustained haemostasis, these drugs can be used as soon as after 12–24 hours. Simultaneous treatment with LMWHs and VKA should be conducted until INR reaches therapeutic values^(1,2,4,5,11).

Decisions concerning temporary discontinuation of VKA therapy and the manner of conducting the bridge therapy are difficult and frequently require specialist consultation, particularly when a high risk of bleeding coexists with a high thromboembolic risk. In these cases, endoscopy is usually conducted in inpatient settings. Decisions concerning the time when the last dose is to be applied, when the bridge therapy is to be re-introduced as well as whether LMWH or unfractionated heparin is to be used should be made in hospital.

szpitalnych i tam też zapadają decyzje co do czasu podania ostatniej dawki i ponownego włączenia terapii pomocowej oraz prowadzenia jej przy pomocy HDCz lub heparyny niefrakcjonowanej.

DOUSTNE ANTYKOAGULANTY NIEBĘDĄCE ANTAGONISTAMI WITAMINY K (NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS, NOAC)

Doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K to coraz częściej stosowane leki w profilaktyce udaru mózgu w przebiegu niezastawkowego migotania przedsionków oraz w leczeniu i profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Do leków z tej grupy należą dabigatran (Pradaxa) – bezpośredni inhibitor trombiny, a także rivaroksaban (Xarelto) i apiksaban (Eliquis – rzadko w Polsce stosowany) – bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika X. Cechami charakterystycznymi tych leków są szybki początek działania antykoagulacyjnego (w ciągu około 2 godzin), czas działania ograniczony do kilkunastu godzin oraz brak konieczności laboratoryjnego monitorowania efektu przeciwzakrzepowego. Za niezbędne warunki bezpiecznego stosowania NOAC uznaje się odpowiednią funkcję nerek i okresową jej kontrolę oraz dostosowanie dawek do wielkości filtracji kłębuszkowej⁽¹²⁾.

U chorego kierowanego na procedury endoskopowe w zakresie przewodu pokarmowego, w związku z zależnością czasu działania NOAC od wydolności nerek, należy oznaczyć stężenie kreatyniny i klirens kreatyniny, najlepiej ze wzoru Cockrofta–Gaulta. Najczęściej zalecanym sposobem przygotowania pacjentów leczonych tymi lekami do badań i zabiegów endoskopowych jest odstawienie leczenia na określony czas zależny od ryzyka krwawienia i od czynności nerek, jak to przedstawiono w tab. 5. W praktyce wykonanie badania diagnostycznego u pacjenta z zachowaną prawidłową czynnością nerek możliwe jest po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki leku, czyli wystarczy pominąć dawkę rivaroksabanu w dniu badania (jeśli pacjent zażywa lek rano), a w przypadku dabigatranu stosowanego dwa razy dziennie – dawkę poranną w dniu badania i wieczorną w dniu poprzedzającym badanie. W przypadku procedur o podwyższonym ryzyku krwawienia czas odstawienia leku przed zabiegiem powinien być dłuższy (tab. 5). W związku z krótkim czasem niestosowania leku przeciwkrzepliwego nie jest konieczna terapia pomostowa HDCz. W jednej z analiz postępowania okołoperacyjnego u pacjentów leczonych NOAC wykazano nawet, że zastosowanie terapii pomostowej przed zabiegiem zwiększa ryzyko krwawienia. Powrót do leczenia tymi lekami można rozważyć już po 6–8 godzinach od badania w przypadku małego ryzyka krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. Ogólnie jednak można przyjąć, że w przypadku procedur niskiego ryzyka krwawienia do leczenia można powrócić następnego dnia, a w przypadku procedur wysokiego ryzyka krwawienia – po 48–72 godzinach i w tej sytuacji rozważyć przejściowe stosowanie HDCz^(4,12–18).

NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS (NOACs)

Novel oral anticoagulants (NOACs), which do not belong to vitamin K antagonists, are being more and more frequently used for stroke prophylaxis in the course of non-valvular atrial fibrillation and in treatment and prevention of venous thromboembolism. This group comprises dabigatran (Pradaxa) – a direct thrombin inhibitor, as well as rivaroxaban (Xarelto) and apixaban (Eliquis – rarely used in Poland) – direct active factor X inhibitors. These drugs are characterised by a rapid onset of anticoagulant action (within approximately 2 hours), action duration reduced to a dozen or so hours and the lack of the necessity to monitor the anticoagulant effect using laboratory parameters. Indispensable conditions for safe NOAC use include normal renal function, its periodic control and dose adjustment to glomerular filtration rate⁽¹²⁾.

Patients referred to endoscopic procedures within the gastrointestinal tract should have creatinine concentration and creatinine clearance (preferably from the Cockcroft–Gault equation) determined because of a relationship between the duration of NOAC action and renal function. The most frequently recommended way of preparing patients treated with these drugs for endoscopic examinations and procedures is the suspension of treatment for a given period of time depending on the risk of bleeding and renal function, as shown in Tab. 5. In practice, a diagnostic examination of a patient with normal renal function can be performed 24 hours after administration of the last dose, which means that it is sufficient to skip a dose of rivaroxaban on the day of examination (if the patient takes the medicine in the morning) or a morning dose on the day of the examination and an evening dose on the day preceding the examination in the case of dabigatran used twice daily. As for procedures entailing a higher risk of bleeding, the duration of the suspension period before the procedure should be longer (Tab. 5). Since the period of time during which patients do not take these anticoagulants is short, a bridging therapy with LMWH is unnecessary. One of analyses concerning perioperative management of patients treated with NOAC has revealed that a bridging therapy before the procedure can even raise the risk of bleeding. Re-introduction of these drugs can be considered as soon as 6–8 hours after examination in the case of a low risk of bleeding, particularly in patients with a high thromboembolic risk. It can be generally assumed that in procedures carrying a low risk of bleeding, anticoagulant treatment can be re-started on the next day, whilst in high-risk procedures – after 48–72 hours and transient LMWH treatment should be considered^(4,12–18).

CONCLUSION

The knowledge about the principles of management in the case of patients undergoing anticoagulant treatment referred for endoscopic procedures is of practical significance

Klirens kreatyniny (ml/min) <i>Creatinine clearance (mL/min)</i>	Dabigatran <i>Dabigatran</i>		Riwaroksaban <i>Rivaroxaban</i>	
	Ryzyko krwawienia <i>Risk of bleeding</i>			
	Niskie <i>Low</i>	Wysokie <i>High</i>	Niskie <i>Low</i>	Wysokie <i>High</i>
>80	≥24 godz. ≥24 hours	≥48 godz. ≥48 hours	≥24 godz. ≥24 hours	≥48 godz. ≥48 hours
50–80	≥36 godz. ≥36 hours	≥72 godz. ≥72 hours	≥24 godz. ≥24 hours	≥48 godz. ≥48 hours
30–50	≥48 godz. ≥48 hours	≥96 godz. ≥96 hours	≥24 godz. ≥24 hours	≥48 godz. ≥48 hours
15–30	Lek nie powinien być stosowany <i>No drug should be used</i>		≥36 godz. ≥36 hours	≥48 godz. ≥48 hours
<15	Leki nie powinny być stosowane <i>No drug should be used</i>			

Tab. 5. Czas od ostatniej dawki leku do wykonania procedury endoskopowej w zależności od ryzyka krwawienia i klirensu kreatyniny dla najczęściej stosowanych NOAC – dabigatranu i riwaroksabanu^(13,15)

Tab. 5. Time from the last dose to endoscopy depending on the risk of bleeding and creatinine clearance for the most common NOACs, i.e. dabigatran and rivaroxaban^(13,15)

PODSUMOWANIE

Znajomość zasad postępowania w przypadku procedur endoskopowych u pacjentów poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu ma duże znaczenie praktyczne dla lekarza kierującego na te badania. Decyzje dotyczące modyfikacji leczenia najczęściej podejmuje lekarz rodzinny, specjalista w zakresie choroby, z powodu której prowadzone jest leczenie przeciwzakrzepowe, oraz wykonujący procedurę endoskopową – często konieczne są zarówno konsultacja kardiologiczna, jak i opinia ośrodka wykonującego zabieg, zwłaszcza w przypadku podwyższonego równocześnie ryzyka krwawienia i incydentu zakrzepowo-zatorowego oraz w bardziej złożonych sytuacjach klinicznych.

Nie wszystkie zagadnienia dotyczące omawianego tematu są dobrze udokumentowane w badaniach klinicznych, większość wskazań bazuje na zaleceniach dotyczących szeroko pojętych procedur chirurgicznych, niektóre mogą wydawać się kontrowersyjne. W praktyce ocena indywidualnego pacjenta i opinie konsultantów mogą prowadzić do nieco odmiennego postępowania, niż przedstawiono w opracowaniu, szczególnie w odniesieniu do terapii pomostowej. Trzeba także mieć na uwadze konieczność postępowania dwuetapowego: badania diagnostycznego bez odstawiania leków, a następnie kolejnego badania w celu wykonania zabiegu, po modyfikacji leczenia. W związku z tym można dyskutować nad sposobem przygotowania pacjenta do diagnostycznej kolonoskopii – czy w niektórych przypadkach nie zastosować schematu jak przy podwyższonym ryzyku krwawienia, by w razie stwierdzenia zmian usuwać je od razu, bez konieczności kolejnego zabiegu.

W proces decyzyjny w czasie planowania procedury endoskopowej należy włączyć pacjenta i poinformować go o wskazaniach oraz ryzykach związanych z badaniem i ewentualną modyfikacją leczenia – jego opinia oraz preferencje mogą mieć wpływ na wybór postępowania.

for a referring physician. Decisions concerning treatment adjustments are usually made by primary care physicians, specialists in diseases due to which patients receive anti-coagulant treatment and a doctor performing endoscopy. Moreover, cardiological consultation and an opinion of a centre in which the procedure is to be performed are also needed, particularly in the case of an increased risk of bleeding and thromboembolic complications, or in more complex clinical situations.

Not all issues concerning this subject have been well-documented in clinical research. Most indications are based on recommendations concerning broadly understood surgical procedures, and some of them might seem controversial. In practice, individual patient assessment and consultant opinions can lead to slightly different management than that presented above. This is particularly so with respect to a bridging therapy. One must also remember about the need for a two-step approach: a diagnostic procedure without drug discontinuation followed by another examination in order to conduct a procedure after treatment adjustment. This creates room for a discussion about the manner of preparing patients for diagnostic colonoscopy: whether or not, in certain cases, a management scheme similar to that in increased risk of bleeding should be applied so that lesions found during the examination could be removed at once without the need for a repeated procedure.

The decision-making process concerning the planning of an endoscopic procedure should also involve the patient. He or she should be informed about indications and risks associated with the procedure and possible treatment adjustment. The patient's opinion and preferences can have an influence on the selection of the management scheme. Information about anticoagulants and antiplatelet medications used by patients and applied treatment modifications before an endoscopic procedure should be included

Informacja na temat stosowanych przez chorego leków przeciwplatek i antykoagulantów oraz podjętej modyfikacji tego leczenia przed procedurą endoskopową powinna być zamieszczana na skierowaniu. Wskazane jest, by pacjent, zgłaszając się do badania, posiadał do wglądu dokumentację medyczną, z której wynikają wskazania i przewidywany czas stosowania tego leczenia. Jest to istotne dla bezpieczeństwa zabiegu, może ułatwić podejmowanie decyzji w czasie badania endoskopowego oraz wydanie zaleceń dotyczących dalszego postępowania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. ASGE Standards of Practice Committee; Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI *et al.*: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060–1070.
2. Baczewska-Mazurkiewicz D, Celiński K, Dłużniewski M *et al.*: Badania endoskopowe u pacjentów poddanych leczeniu przeciwplatekowemu i przeciwzakrzepowemu – wytyczne dotyczące postępowania. Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 243–248.
3. Trusz-Gluza M: Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia. In: Gajewski P (ed.): *Interna Szczeklika*. Wydanie multimedialne, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
4. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A *et al.*; Authors/Task Force Members: 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383–2431.
5. Douketis DJ: Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood* 2011; 117: 5044–5049.
6. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G *et al.*; European Society of Gastrointestinal Endoscopy: Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. *Endoscopy* 2011; 43: 445–461.
7. Filipiak KJ: Leki przeciwplatekowe. In: Szczeklik A, Tendera M (eds.): *Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM*. Wydanie multimedialne, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
8. Whitson MJ, Dikman AE, von Althann C *et al.*: Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel?: a prospective, randomized study involving 630 biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 228–233.

in the referral. Patients should have the medical documentation that describes indications and predicted treatment duration. This is significant for safety of the procedure and can facilitate decision-making during endoscopy and help issue recommendations concerning further management.

Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

9. Hui AJ, Wong RM, Ching JY *et al.*: Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 44–48.
10. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS: Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 458–462.
11. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S *et al.*; BRIDGE Investigators: Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–833.
12. Undas A, Pasiński T, Windyga J *et al.*: Praktyczne aspekty stosowania nowych doustnych antykoagulantów w migotaniu przedsionków. *Med Prakt* 2014; 9: 39–55.
13. Heibuchel H, Verhamme P, Alings M *et al.*: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094–2106.
14. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P *et al.*; Groupe d'Intérêt en Hémostase Périscopéroire: Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015; 19: 203.
15. Ciurus T, Sobczak S, Cichočka-Radwan A *et al.*: New oral anticoagulants – a practical guide. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2015; 12: 111–118.
16. Desai J, Granger CB, Weitz JI *et al.*: Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 227–239.
17. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K *et al.*: Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 1888–1896.
18. Vanassche T, Lauw MN, Connolly SJ *et al.*: Heparin bridging in peri-procedural management of new oral anticoagulant: a bridge too far? *Eur Heart J* 2014; 35: 1831–1833.