

Некоторые аспекты гемостазиологии в периэндоскопическом периоде

С.Я. Ивануса, П.В. Сергеев, Т.Б. Есменская, Д.П. Шершень

Кафедра общей хирургии Военно-медицинской академии,
Elbländklinikum Riesa (Германия)

Безопасность диагностических и лечебных вмешательств в гастроинтестинальной эндоскопии зависит не только от безуказненного владения техникой процедуры, но и от учета клинических факторов риска развития того или иного осложнения у конкретного пациента. Оценка риска кровотечения, связанного с врожденными или приобретенными в результате заболевания или под воздействием медикаментов нарушениями в системе гемостаза, должна производиться перед каждым эндоскопическим вмешательством. В настоящем обзоре основное внимание будет уделено проблемам, встречающимся в клинике внутренних болезней при ряде хронических заболеваний, а также при хроническом приеме лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз.

Важнейшим элементом гемостазиологической диагностики перед любым эндоскопическим диагностическим или лечебным вмешательством является анамнез (Schepke M. et al., 2002). Вопросы, которые задаются при сборе гемостазиологического анамнеза, направлены на выяснение информации о повышенной кровоточивости у пациента, наличии заболеваний свертывающей системы крови, наличии хронических заболеваний, о приеме препаратов, влияющих на гемостаз.

В практике, в особенности при большом потоке пациентов, на наш взгляд, целесообразно использование специальных опросников, заполняемых пациентом перед исследованием. В таких опросниках задаются и другие актуальные для проведения исследования или инвазивного вмешательства вопросы – о предшествовавших исследованиях и операциях, аллергиях, наличии искусственного водителя ритма, металлических предметов в теле пациента, возможной беременности и т.д. Врач, в свою очередь, в короткой беседе перед процедурой при необходимости задает уточняющие дополнительные вопросы. Подобные опросники целесообразно совмещать с информацией об исследовании и информированным согласием пациента на исследование.

К рутинным лабораторно-диагностическим тестам, выполнение которых рекомендуется перед эндоско-

пией, относятся определение количества тромбоцитов в клиническом анализе крови, определение протромбинового индекса, МНО и аЧТВ (Schepke M. et al., 2002).

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Нормальное количество тромбоцитов в клиническом анализе крови составляет от 140 до $450 \times 10^9 / L$. Числа тромбоцитов выше $50 \times 10^9 / L$ при нормальной их функции обычно достаточно для эффективного гемостаза. Риск спонтанных кровотечений возрастает при снижении количества тромбоцитов менее $20 \times 10^9 / L$ (Kiefel V., et al., 2010)

Современные стандарты и руководства обществ гастроэнтерологов, гематологов и онкологов Германии допускают проведение диагностических (включая биопсию) эндоскопических процедур при числе тромбоцитов более $20 \times 10^9 / L$, и интервенционных эндоскопий, а также трансбронхиальной биопсии при бронхоскопии при числе тромбоцитов более $50 \times 10^9 / L$ (Schepke M. et al., 2002).

Способы коррекции тромбоцитопении зависят от вызвавших ее причин. Проблемам дифференциальной диагностики тромбоцитопении посвящены соответствующие руководства. При необходимости выполнения эндоскопической процедуры у пациента с выраженной тромбоцитопенией следует в первую очередь оценить экстренность показаний к эндоскопической процедуре, постараться понять, возможно ли отложить эндоскопию. Также важен прогноз возможности коррекции тромбоцитопении в ближайшей перспективе путем воздействия на патологический процесс, ее вызвавший (например, при улучшении состояния пациента при лечении сепсиса или коррекции аутоиммунной тромбоцитопении назначением кортикоидов). Подобные вопросы должны решаться интердисциплинарно и коллегиально. При плохом прогнозе заболевания, вызвавшего тромбоцитопению, необходимо критически пересмотреть показания к выполнению ряда высокоэлективных манипуляций, не оказывающих

непосредственного влияния на качество жизни пациента в обозримой перспективе. Например, выполнение элективной полипэктомии у пациента с тромбоцитопенией на фоне цирроза печени в стадии Child-Pugh C при общем плохом прогнозе заболевания вряд ли будет являться целесообразным. В тех случаях, когда задержка эндоскопии или отказ от нее невозможны, либо попытка коррекции тромбоцитопении другими средствами оказывается неудачной, принимается решение в пользу трансфузии тромбоцитарного концентрата (Greinacher A. et al.). Решение о трансфузии тромбоцитов должно быть взвешенным и учитывающим возможный риск развития таких осложнений, как гиперволемия, инфекция и так называемой TRALI (transfusion-related acute lung injury) – острой легочной недостаточности, связанной с гемотрансфузией. Риск TRALI при трансфузии тромбоцитов значительно выше такового при обычной гемотрансфузии. Кроме того, трансфузия тромбоцитов у пациентов с заболеваниями печени может усилить проявления портальной гипертензии (Bux J. et al., 2007).

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ВРОЖДЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ В СИСТЕМЕ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА

Информация о наличии заболевания с врожденным дефицитом того или иного фактора свертывания крови обычно известна пациенту заранее. Способы коррекции дефицита факторов при основных формах гемофилий, описанные в руководстве немецкой ассоциации гастроэнтерологии и эндокринологии, приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Коррекция дефицита факторов свертывания крови при болезни Виллебранда и гемофилиях А и В (Из Schepke M et.al, 2002)

	Коррекция
Болезнь Виллебранда	Десмопрессин 0,3 µg/kg KG перед процедурой и на следующий день, 25 E/kg KG обогащенный von-Willebrand концентрат фактора VIII за 1 час до процедуры
Гемофилия А (недостаточность фактора VIII)	При остаточной активности < 5% перед процедурой до достижения активности 50% и до 10 дней после процедуры
Гемофилия В (недостаточность фактора IX)	При остаточной активности < 5% перед процедурой до достижения активности 50%, и до 10 дней после процедуры

Таблица 2. Коррекция дефицита других факторов свертывания крови (Из Schepke M. et al., 2002)

Фактор	Минимальное значение	Целевое значение	Коррекция
Фибриноген	50 mg/dl	100 mg/dl	Концентрат фибриногена
Протромбин	5%	10%	Концентрат протромбина
Фактор VII	1%	5%	Концентрат фактора
Фактор V	5%	10%	Свежезамороженная плазма
Фактор X	5%	10%	Концентрат фактора
Фактор XI	10%	10%	Свежезамороженная плазма
Фактор XIII	20%	40%	Концентрат фактора

ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

Наиболее часто встречающейся клинической ситуацией приобретенной коагулопатии являются нарушения в системе гемостаза у больных с заболеваниями печени. При этом нарушения могут развиваться как в тромбоцитарном, так и в плазменном звене гемостаза.

Нарушения в системе плазменного гемостаза вызываются взаимодействием множества факторов, в частности, нарушениями синтеза факторов свертывания крови печенью, дефицитом витамина K или дефицитом витамин-К зависимой карбоксилазы (Blanchard R.A. et al., 1981, Lisman T. et al., 2002). Однако факт повышенного риска кровотечения при заболеваниях печени вследствие изменений в системе гемостаза подвергается сомнению в ряде исследований. (Caldwell S.H. et al., 2006; Lisman T. et al., 2006; Mannucci P.M., 2006). Как аргумент приводится факт, что при заболеваниях печени снижение активности прокоагулянтной системы часто сопряжено со снижением активности антикоагулянтной системы. Такое одновременное снижение активности прокоагулянтной и антикоагулянтной систем может объяснить отсутствие корреляций в клинической практике между степенью выраженности нарушений в системе гемостаза, выявляемых при использовании стандарт-

ных тестов, и тяжестью кровотечений (Boks A.L. et al., 1986; Caturelli E., et al., 1993; Dillon J.F. et al. 1994; Ewe K., 1981; McVay P.A., Toy P.T., 1990).

Тромбоцитопения при заболеваниях печени связана с повышенной секвестрацией тромбоцитов в селезенке при портальной гипертензии, снижением синтеза тромбопоэтина печенью (Aster R.H., 1966; Goulis J. et al., 1999). Кроме того, в патогенезе тромбоцитопении при заболеваниях печени может играть важную роль миелосупрессия, вызванная острой инфекцией вируса гепатита С, либо недостаточностью фолиевой кислоты. Воздействие этанола также имеет негативное влияние на мегакариоцитопоэз (Klipstein F.A., Lindenbaum J., 1965; Levine R.F. et al., 1986; Nagamine T. et al., 1996).

К сожалению, стандартные диагностические тесты малопригодны для выявления пациентов с повышенным риском кровотечения при циррозе печени (Hugenholtz G.G.C et al., 2009). Соответственно, затруднительна идентификация пациентов с повышенным риском кровотечения при эндоскопическом вмешательстве. Для рутинной практики при выполнении вмешательств, сопряженных с риском кровотечения, при протромбиновом индексе менее 50% рекомендуется проводить коррекцию трансфузией свежезамороженной плазмы или инъекцией комплексного концентрата протромбина (Schepke M. et. al., 2002).

Повышенный риск кровотечения наблюдается также и у больных с хронической почечной недостаточностью. У пациентов, находящихся на гемодиализе, риск кровотечения в 8 раз выше, чем в популяции. Двумя важнейшими патофизиологическими механизмами, приводящими к возникновению уремических кровотечений, являются нарушение функции тромбоцитов и развитие приобретенной болезни Виллебранда. При возникновении кровотечения на фоне хронической почечной недостаточности рекомендуется введение десмопрессина в дозе 0,3 µg/кг (Schepke M. et. al., 2002).

НАРУШЕНИЯ В СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЕ КРОВИ ПРИ ПРИЕМЕ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ

Число пациентов, нуждающихся в терапии антикоагулянтами и антиагрегантами в качестве моно-или комбинационной терапии, все время увеличивается. В первую очередь это связано с распространенностью заболеваний сердечно-сосудистой системы, в лечении и профилактике которых применяются данные препараты. В Европе частота заболеваний, связываемых с тромбоэмболиями, оценивается в 6 миллионов случаев в год (Strauer B.E., Schellong S.M., 2011). Болезни органов кровообращения занимают первое место в

Таблица 3. Статистика смертности населения по основным классам и отдельным причинам смерти (Федеральная служба государственной статистики, 2012)

	Число умерших		Число умерших на 100000 населения	
	9 месяцев		9 месяцев	
	2012 г.	2011 г.	2012 г.	2011 г.
Всего умерших от всех причин	1418664	1453718	1324,7	1360,6
в том числе: от болезней системы кровообращения	780821	808605	729,1	756,8
из них от: ишемической болезни сердца	414744	425370	387,3	398,1
цереброваскулярных болезней	239418	249827	223,6	233,8

структуре смертности населения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации (Федеральная служба государственной статистики, 2012), таблица 3.

Параллельной тенденцией является возрастающая потребность в оперативных либо интервенционных (в том числе эндоскопических) вмешательствах. Комбинация этих двух тенденций – возросшие потребности в интервенционных вмешательствах и в назначении антитромботических препаратов все чаще приводит врача к необходимости сложной оценки возможных рисков тромбоэмбологических осложнений и рисков кровотечения. При этом оптимальные подходы к оценкам рисков не всегда достаточно обоснованы с научной точки зрения (Hoffmeister et al., 2010).

Антитромботические препараты широко используются в современной медицине для снижения риска тромбоэмбологических осложнений у пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями, в частности, при мерцательной аритмии и остром коронарном синдроме, тромбозе глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, гиперкоагулопатиях, состояниях после эндолпротезирования сосудов, после операций по протезированию клапанов сердца.

Среди антитромботических препаратов можно выделить антикоагулянтные ингибиторы агрегации тромбоцитов. Антикоагулянты применяются, в основном, для профилактики и лечения венозных тромбозов.

Основным показанием к применению ингибиторов агрегации тромбоцитов является лечение и профилактика артериальных тромбозов, наиболее часто при состояниях после стентирования коронарных артерий при ишемической болезни сердца. Прием препаратов, влияющих на гемостаз, может приводить к повышенному риску как спонтанных кровотечений, так и связанных с выполнением различных медицинских, в том числе и эндоскопических процедур. Отмена же антитромботических препаратов в связи с планируемым инвазивным вмешательством может быть опасна развитием тромбоэмбolicеских осложнений. Например, показано, что отмена антиагрегантов в связи с некардиологическими вмешательствами «ответственна» за 5 % госпитализаций больных с острым коронарным синдромом (Montalescot G. et al., 2009).

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

В течение многих десятилетий, начиная с конца 40-х годов XX века и вплоть до недавнего времени, единственными доступными пероральными антикоагулянтами были так называемые непрямые антикоагулянты – антагонисты витамина K, такие как варфарин и фенпрокумон. Дозировка непрямых антикоагулянтов осуществляется индивидуальным подбором дозы в зависимости от требуемого при конкретном заболевании уровня МНО. К недостаткам непрямых антикоагулянтов относят позднее начало действия и большую длительность действия, необходимость постоянного лабораторного контроля МНО. Узкое терапевтическое «окно», возможность влияния на действие препаратов со стороны многочисленных внешних факторов – ряда медикаментов и продуктов питания – также относят к недостаткам непрямых антикоагулянтов.

Появившиеся в последние годы прямые антикоагулянты, такие как дабигатран, ривароксабан и апиксабан, дают надежду на упрощение применения пероральных антикоагулянтов, так как их дозировка не требует индивидуального подбора дозы и постоянного лабораторного контроля. (Epple C. et al., 2012).

Точки приложения действия на каскад свертывания крови основных современных антикоагулянтов представлены на рисунке 1.

Несмотря на декларируемые со стороны производителей преимущества новых медикаментов, имеется и ряд

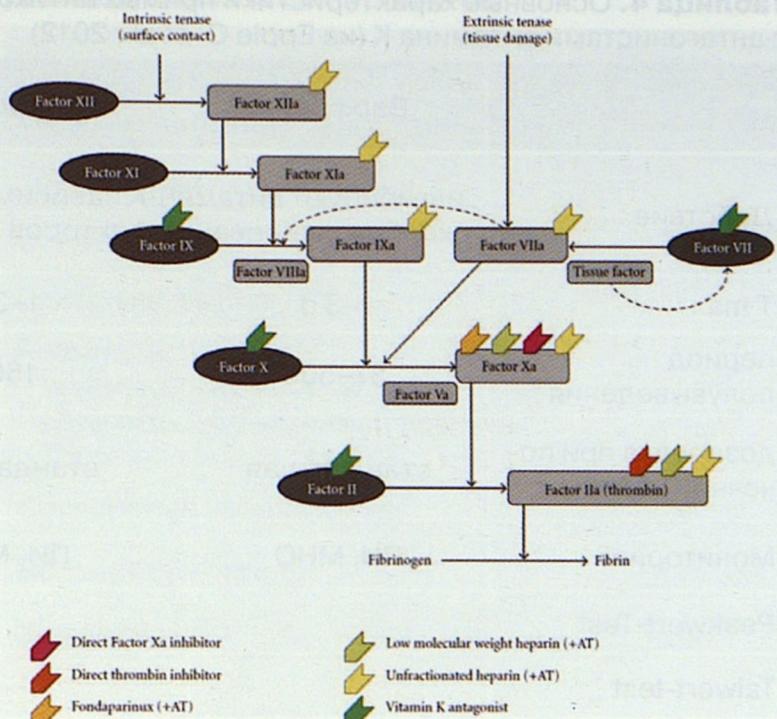


Рис 1. Точки приложения действия различных антикоагулянтов (из Firdman R.J., 2010)

существенных факторов, требующих от врача осторожного обращения с этими препаратами. Актуальное руководство по применению современных антикоагулянтов, изданное в сентябре 2012 года комиссией по лекарственным средствам врачебного общества Германии, относит возможность кумуляции препарата при почечной недостаточности и, как следствие, риск неконтролируемого кровотечения, к основным недостаткам современных прямых антикоагулянтами. Другим недостатком является возможное отсутствие антагонистов с доказанным действием. Антагонисты для антагонистов витамина K (витамин K и концентратпротромбина) являются хорошо известными и надежными в применении. Концентрат протромбина, возможно, также является антагонистом как для ривароксабана, так и апиксабана, но на сегодняшний день отсутствует должный клинический опыт его применения. Для дабигатрана антагониста нет, единственной возможностью прекратить действие препарата, возможно, является гемодиализ. Также важным моментом является отсутствие возможности контроля действия новых антикоагулянтов при использовании стандартных лабораторных тестов (Arzneimittelkommision der deutschen rzteschaft 2012). В таблицах 4 и 5 представлены основные характеристики прямых антикоагулянтов, в сравнении с антагонистами витамина K, и основные антагонисты для различных антикоагулянтов.

Таблица 4. Основные характеристики прямых антикоагулянтов в сравнении с антагонистами витамина К (из Epple C. et al., 2012)

	Варфарин	Фенпрокумон	Дабигатран	Ривароксабан
Действие	ингибируют витамин-К зависимое гамма-карбоксилирование факторов II, VII, IX, X		F IIa (тромбин)	F Xa
T max	1–3 d	1–3 d	2–3 h	2–3 h
период полувыведения	37–50 h	150 h	12–14 h	8–14 h
дозировка при почечной недостат.	стандартная	стандартная	Снижение дозы при GFR 30–50 ml/min	Снижение дозы при GFR < 15 ml/min
Мониторинг	ПИ, МНО	ПИ, МНО	нет	Нет
Peakwert-Test			aPTT	Anti Xa
Talwert-test			TT	Anti Xa

Таблица 5. Пероральные антикоагулянты. Антидоты (На основе данных из Orale Antikoagulation bei nicht valvularem Vorhofflimmern. Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft. 2012)

	Антидот
Фенпрокумон Варфарин	Витамин K (per os, i.v.) Концентрат протромбина 25–50 E/kg KG Холестирамин 5x4 г в день (ускоряет элиминацию)
Дабигатран	отмена за 2–5 дней (зависит от клиренса креатинина) неотложное вмешательство – 12 ч ВОЗМОЖНО, АНТИДОТА НЕТ Возможно, гемодиализ
Ривароксабан	Отмена за 48 часов до вмешательства ВОЗМОЖНО, АНТИДОТА НЕТ Возможно, эффективны активированный фактор VII и комплекс протромбина

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Количество пациентов, которым может быть назначена терапия антикоагулянтами, очень велико. На сегодняшний день наиболее частым показанием к назначению антикоагулянтов в терапевтической клинике является профилактика ишемических инсультов при мерцательной аритмии. Мерцательная аритмия является распространенным заболеванием, встречающимся с частотой до 25% в возрастной группе старше 40 лет (Connolly S. et al., 2006; Lloyd-Jones D.M. et al., 2004). Ежегодный риск ишемического инсульта при мерцательной аритмии составляет от 2 до 18 % в зависимости от других факторов риска (Gage B.F. et al., 2001). Антитромботическая терапия уменьшает риск развития инсульта – данные по применению варфарина свидетельствуют о редукции риска примерно на 60% по сравнению с контрольной группой. Также показано, что варфарин является гораздо более эффективным, чем ацетилсалicyловая кислота (Hart R.G. et al., 2007)

Антикоагулянты при мерцательной аритмии назначаются на основании оценки риска развития ишемического инсульта, оцениваемого по шкале CHADS2, (табл. 6) рекомендованной к применению кардиологическими ассоциациями США и Европы (American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society et al., 2006). При этом в расчет принимается наличие у пациента сердечной недостаточности, связанной с органическим заболеванием сердца (congestive heart failure – C), артериальной гипертензии (hypertension – H), возраст пациента (age – A), наличие сахарного диабета (diabetes – D), инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (stroke – S). При наборе пациентом более 1 балла показана терапия антикоагулянтами. При значениях шкалы 0–1 балла профилактически назначается ацетилсалicyловая кислота в дозе 100–300 мг в сутки.

Таблица 6. Шкала CHADS2

Состояние	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст более 75 лет	1
Сахарный диабет	1
Анамнез: – ишемический инсульт – транзиторная мозговая ишемия – тромбоэмболия	2

Таблица 7. Шкала CHA2DS2-VASc

Состояние	Баллы
Хроническая серд. недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст более 75 лет	2
Сахарный диабет	1
Анамнез: – ишемический инсульт – транзиторная мозговая ишемия – тромбоэмболия	2
Сосудистые заболевания	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1

Таблица 8. Основные показания к назначению пероральных антикоагулянтов и оценка степени риска тромбоэмбологического осложнения в зависимости от основного заболевания (из Hoffmeister et al 2010· 4)

Мерцательная аритмия Риск тромбоэмбологического осложнения		
Низкий	Средний	Высокий
CHADS2 0–2 балла	CHADS2 2–4 балла	CHADS2 5–6 баллов, церебральная ишемия в последние 3 месяца
Состояние после протезирования клапанов сердца Риск тромбоэмбологических осложнений		
От низкого до среднего	Средний	Высокий
Двухлепестковый протез аортального клапана (более 3 месяцев после операции) при синусовом ритме и отсутствии других факторов риска	Двухлепестковый протез аортального клапана и один дополнительный фактор риска (мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, диабет, возраст старше 75 лет, состояние после церебральной ишемии). Состояние после установки биологического клапана или реконструкции клапана в первые 3 месяца после операции при синусовом ритме.	Механический протез митрального клапана, старые модели протезов, двухлепестковый протез аортального клапана при наличии более чем одного фактора риска, состояние после протезирования двух клапанов, состояние после установки биологического протеза митрального клапана при мерцательной аритмии.
Тромбоз глубоких вен/Тромбоэмболии Риск тромбоэмбологических осложнений		
Низкий	Средний	Высокий
Венозные тромбоэмболии более 12 месяцев назад.	Венозная тромбоэмболия 3–12 месяцев назад. Тромбоэмболия при онкологическом заболевании (палиативная ситуация либо менее 6 месяцев с момента окончания лечения)	Венозная тромбоэмболия менее, чем 3 месяца назад. Тромбоэмболия легочной артерии до 12 месяцев назад. Выраженная тромбофилия

В последнее время появляются рекомендации к еще более «жестким» показаниям к назначению антикоагулянтов при мерцательной аритмии. Предложена новая шкала – CHA2DS2-VASc (таблица 7).

В отличие от шкалы CHADS2 здесь вводятся дополнительные факторы риска – женский пол и наличие сосудистых заболеваний, двумя баллами оценивается возраст пациента более 75 лет. Назначение оральных

антикоагулянтов показано при наборе пациентом 2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc. (Lip GYH 2010). Таким образом, контингент больных, которым показано назначение оральных антикоагулянтов при применении шкалы CHA2DS2-VASc, значительно расширяется. Дополнительная польза от расширения показаний, однако, еще не до конца доказана.

К другим основным показаниям к назначению пероральных антикоагулянтов относят:

- состояние после операций протезирования клапанов сердца, при этом длительность терапии антикоагулянтами и «целевое» МНО зависят от ряда факторов: биологический или механический протез клапана, позиция протеза, состояние сердечной мышцы, наличие нарушений ритма сердца;
- состояние после венозных тромбоэмболий и тромбоэмболий легочной артерии.

Основные показания к назначению пероральных антикоагулянтов и оценка степени риска тромбоза как при мерцательной аритмии, так и при других состояниях, суммированы в приведенной ниже таблице 8.

АНТИАГРЕГАНТЫ

Терапия антиагрегантами является ключевым терапевтическим звеном в предотвращении рецидивов ишемической болезни сердца и предотвращении тромбозов стентов после перенесенного острого коронарного синдрома и / или чрезкожной имплантации коронарного стента. Эффективность ацетилсалициловой кислоты в профилактике рецидивов ишемической болезни сердца известна уже в течение долгого времени (Mega J., Carreras E.T., 2012). Обычно ацетилсалициловая кислота используется в низких дозировках – от 70 до 160 мг в сутки. Ацетилсалициловая кислота ингибирует агрегацию тромбоцитов, блокируя циклоксигеназу 1, что приводит к блокированию синтеза тромбоксана A₂, стимулятора активации новых тромбоцитов и их агрегации. Действие ацетилсалициловой кислоты необратимо и продолжается в течение всей «жизни» тромбоцита (Wiviott S.D. et al., 2007).

В последнее десятилетие показано, что прогноз после перенесенного острого коронарного синдрома значительно улучшается при использовании так называемой дуальной (двойной) терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов – первые исследования были проведены с использованием клопидогреля, как второго антиагреганта, в дополнение к ацетилсалициловой кислоте (Yusuf S. et al., 2001). В последующем были внедрены в клиническую практику и новые ингибиторы агрегации тромбоцитов – празугрель и тикарелор, при использовании которых достигается больший уровень

ингибиции агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелем. Это связано с тем, что на новые антиагреганты не оказывает влияние генетический полиморфизм цитохрома P2C19, который может снижать эффективность клопидогреля (Mega J., Carreras E.T., 2012). Так как клопидогрель является неактивным про-лекарством, то он требует после абсорбции из кишки метаболической активации системой цитохрома P450. Активный метаболит клопидогреля необратимо ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, блокируя аденоzinовые рецепторы. Празугрель при схожем с клопидогрелем фармакологическом действии обладает более стабильным воздействием на агрегацию тромбоцитов за счет меньшей восприимчивости к генетическим вариациям и межлекарственным взаимодействиям (Wiviott S.D. et al., 2007). В качестве актуального для эндоскописта, гастроэнтеролога и абдоминального хирурга примера межлекарственного взаимодействия клопидогреля с другими препаратами является его взаимодействие с ингибиторами протонной помпы – те также экстенсивно метаболизируются системой цитохрома 2C19. Единственным ингибитором протонной помпы, слабо ингибирующим действие клопидогреля, является пантопразол (Drepper M.D. et al., 2012).

Тикарелор является первым лекарственным препаратом нового класса обратимых ингибиторов P2Y(12), относительно недавно добавленным в переработанные руководства Европейской Кардиологической Ассоциации и Американского колледжа кардиологии (Htun W.W., Steinblubl S.R., 2013).

Двойная терапия антиагрегантами показана в течение первого года после перенесенного острого коронарного синдрома (даже в ситуации без установки коронарного стента) (Bassand J.P. et al., 2007, Van de Wef F. et al., 2008). Другим основным показанием к назначению дуальной терапии является состояние после стентирования коронарных сосудов, при этом минимальный срок, на который назначается дуальная терапия, составляет 4 недели для непокрытого металлического стента и 12 месяцев для стентов с лекарственным покрытием (Silber S. et al., 2007, Silber S. et al., 2008). После окончания этого срока проводится пожизненная терапия одним из ингибиторов агрегации тромбоцитов.

ПОДХОДЫ К ОТМЕНЕ/ПРОДОЛЖЕНИЮ ТЕРАПИИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ПЛАНИРУЕМОМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

Перед выполнением эндоскопического вмешательства у пациента, получающего терапию антитромботическими препаратами, врач-эндоскопист должен оценить риски:

- кровотечения, связанного с проводимой антитромботической терапией;
- кровотечения, связанного с планируемым эндоскопическим вмешательством;
- тромбоэмбологического осложнения, связанного с прерыванием антитромботической терапии.

Кроме того, должны быть проанализированы возможности выполнения альтернативных диагностических процедур, не связанных с риском кровотечения (Anderson M.A. et al., 2009). В ситуациях плановых вмешательств и при небольшой планируемой длительности терапии антитромботическими препаратами рекомендуется проанализировать возможность отложить проведение потенциально опасного вмешательства до окончания терапии антикоагулянтами.

ОТМЕНА ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ. ПОНЯТИЕ О ПРОМЕЖУТОЧНОЙ («БРИДЖИНГ») ТЕРАПИИ

При отмене терапии антикоагулянтами как непрямыми, так и прямыми возрастает риск рецидива или возникновения тромбоэмболии. Риск развития тромбоэмбологических осложнений при отмене терапии антикоагулянтами может быть оценен в соответствии с таблицей 9.

Для того, чтобы соразмерить риски развития/рецидива тромбоэмболии и риск кровотечения при эндоскопическом вмешательстве, рекомендуется оценить риск кровотечения при планируемом вмешательстве. Современные руководства подразделяют эндоскопические процедуры, в зависимости от риска развития кровотечения, на группу с низким риском развития кровотечения (сюда относятся преимущественно диагностические исследования) и группу с высоким риском развития кровотечения (табл. 9).

Решение о способах профилактики кровотечения и тромбоэмбологических осложнений у каждого пациента принимаются индивидуально на основании анализа степени риска кровотечения и степени риска тромбоэмболии.

Рекомендация об отмене терапии антикоагулянтами перед проведением эндоскопического исследования или манипуляции и выполнении эндоцопии только после нормализации показателей свертывающей системы крови проходит красной нитью через современные руководства, посвященные данной проблематике, изданные в США, Германии и Японии (Eisen G.M. et al., 2002; Schepke M., et al., 2002; Zuckerman M.J. et al., 2005; Anderson M.A., 2009; Hoffmeister H.M. et al., 2010; Ono S. et al., 2012). Данная рекомендация, основывается как на мнениях экспертов, так и на данных, полученных в ходе исследований (Hittelet A.,

Devière J., 2003; Hui A. et al., 2004; Vernava A.M., Longo W.E., 1996; Waye J.D., 1992).

Таблица 9. Риск кровотечения при эндоскопических процедурах (из. Anderson M.A. et al., 2009)

Высокий риск	Низкий риск
Полипэктомия	Диагностическая процедура, включая биопсию
Сфинктеротомия	ЭРХПГ без сфинктеротомии
Бужирование и баллонная дилатация	EUS без FNA
Установка чрезкожной гастростомы	Диагностическая энтероскопия
Терапевтическая баллонная энтероскопия	Капсульная эндоскопия
EUS-FNA	Установка стента
Эндоскопический гемостаз	
Аблация опухоли любой техникой	
Цистогастростомия	
Лечение варикозных вен	

Как уже отмечалось выше, отмена терапии антикоагулянтами в связи с планируемым эндоскопическим вмешательством может приводить к довольно высокому риску тромбоэмбологических осложнений, в частности, ишемическому инсульту, частота которого может достигать 1 % (Blacker D.J. et al., 2003). В связи с этим необходимым является поиск концепций, направленных на минимизацию рисков как кровотечения, так и тромбоэмбологических осложнений. Большинство среди эндоскопических исследований и манипуляций приходится на диагностические гастроэнтероскопию и колоноскопию с биопсией или с удалением небольших полипов, риск кровотечения при которых в обычной популяции невелик. В связи с этим одним из возможных подходов к решению проблемы тромбоэмбологических осложнений является исследование вопроса возможности проведения процедур, не сопряженных с высоким риском кровотечения, на фоне продолжающейся терапии антикоагулянтами. Подобных исследований немного, однако показано, что диагностические гастроэнтероскопия и колоноскопия могут быть потенциально безопасно проведены и на фоне продолжающейся терапии с пероральными антикоагулянтами при показателях МНО в «терапевтическом окне», даже при выполнении биопсии слизистой оболочки (Gerson L.B. et al., 2000; Ono S. et al., 2012).

Friedland S. и соавторы показали возможность выполнения полипэктомии небольших полипов (размером

до 10 мм) при колоноскопии у больных, продолжающих получать варфарин и имевших показатели МНО от 1,4 до 4,9 (Friedland S. et al., 2009). При выполнении 225 полипэктомий у 123 пациентов развилось только одно кровотечение, требовавшее гемотрансфузии. В данной серии авторы выполняли, в том числе и «холодную» полипэктомию при размере полипов менее 5 мм. Во всех случаях после выполнения полипэктомии выполнялось профилактическое клипирование постполипэктомического струпа. Недостатками данного исследования является отсутствие рутинного контроля МНО перед полипэктомией (проведено только у первых 21 пациентов; в дальнейшем авторы приостанавливали терапию варфарином на 36 часов перед процедурой с тем, чтобы избежать выполнения процедуры пациентам с МНО, находящимся выше терапевтического «окна», высокоселекционированная группа пациентов – существенное преобладание мужчин перед женщинами в исследуемой группе (112 мужчины против 1 женщины).

Несмотря на приведенные выше данные, необходимо отметить, что перед тем как принять решение выполнить диагностическую процедуру на фоне продолжающейся терапии пероральными антикоагулянтами, нужно принять во внимание следующие моменты:

- врач, выполняющий эндоскопию на фоне приема пероральных антикоагулянтов, должен быть способен оказать неотложную помощь в случае развития клинически значимого кровотечения (наличие легко достижимых антидотов);
- пациенты в цитировавшихся выше исследованиях получали варфарин. Данных о возможности выполнения диагностических исследований с биопсией на фоне приема «новых» антикоагулянтов пока нет;
- многие практические гастроэнтерологи не выполняют никаких плановых диагностических вмешательств на фоне приема пероральных антикоагулянтов по причине того, что, как уже отмечалось выше, актуальные руководства рекомендуют отмену пероральных антикоагулянтов перед любым эндоскопическим вмеша-

тельством. По данным опроса, проведенного среди английских гастроэнтерологов, 49% приостанавливают терапию антикоагулянтами всегда перед проведением колоноскопии, а 37% обычно разрешают пациентам продолжить прием антикоагулянтов (Goel A. et al., 2007);

– в связи с отсутствием в медицинском сообществе единого мнения о возможностях проведения эндоскопии на фоне продолжающегося приема антикоагулянтов, в случае развития осложнений и возникновения исков, можно ожидать негативной оценки действий врача со стороны экспертов.

Таким образом, суммируя вышеизложенное, на наш взгляд, выполнение диагностической гастроскопии или колоноскопии на фоне продолжающейся терапии антагонистами витамина К в рутинной практике возможно в исключительных случаях, при условии, что исследование выполняет опытный специалист и имеется возможность терапии развивающегося кровотечения. Вопрос возможности выполнения полипэктомий требует дальнейшего уточнения в рамках клинических исследований.

Другой концепцией, направленной на снижение рисков тромбоза и кровотечения, является перевод пациента перед планируемым эндоскопическим вмешательством на так называемую промежуточную терапию («bridging therapy») – во время паузы в терапии пероральными антикоагулянтами для предотвращения риска тромбоза проводится терапия нефракционированными или низкомолекулярными гепаринами. При терапии антагонистами витамина К отмена препарата производится за 3–5 дней (для варфарина) или за 7 дней (фенпрокумон). За сутки до выполнения эндоскопического вмешательства контролируется МНО (эндоскопия при этой концепции допустима при МНО менее 2,0). Доза гепарина или низкомолекулярного гепарина подбирается в зависимости от риска тромбоэмболии, риска кровотечения и функции почек (табл. 10). Необходимо отметить, что в случае введения низкомолекулярного гепарина его последняя терапевтическая

Таблица 10. Промежуточная терапия низкомолекулярным и нефракционированным гепарином при отмене пероральных антикоагулянтов в связи с планируемым инвазивным вмешательством (Hoffmeister H.M. et al, 2010).

Риск тромбоэмбологических осложнений		
Низкий	Средний	Высокий
Низкомолекулярный гепарин в профилактической дозировке либо нефракционированный гепарин в профилактической дозировке	Низкомолекулярный гепарин в терапевтической (или полутерапевтической дозировке) или при высоком риске кровотечения, связанного с процедурой, в профилактической дозировке, или нефракционированный гепарин в соответствующих дозировках	Низкомолекулярный гепарин в терапевтической дозировке либо нефракционированный гепарин в стандартной дозировке

доза вводится за 24 часа до планируемого вмешательства, в день процедуры вводится низкомолекулярный гепарин в профилактической дозировке, терапевтическая антикоагуляция низкомолекулярным гепарином и антагонистами витамина К начинается как можно скорее, по возможности уже вечером после процедуры (Hoffmeister H.M. et al., 2010).

Отмена «новых» антикоагулянтов и промежуточная терапия на время их паузы отработаны еще не очень хорошо. Несмотря на данные производителей о коротком периоде полуыведения, актуальное руководство по применению современных антикоагулянтов, изданное в сентябре 2012 года комиссией по лекарственным средствам врачебного общества Германии, рекомендует приостанавливать терапию дабигатраном за 2–5 дней до планируемого вмешательства (в зависимости от функции почек), а ривароксабаном – за 48 часов. Рекомендаций по проведению промежуточной терапии нет.

АНТИДОТЫ ДЛЯ ПРЕОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В случае необходимости проведения экстренного эндоскопического вмешательства на фоне терапии антагонистами витамина К действие препарата может быть прекращено в зависимости от экстренности вмешательства либо тяжести кровотечения назначением препаратов витамина К (5–10 мг рег ос, либо 10–20 мг медленно внутривенно), либо внутривенным введением концентратапротромбина из расчета 25–50 ЕД/кг массы тела.

При терапии новыми антикоагулянтами (дабигатран и ривароксабан) рекомендуется, насколько это возможно, откладывать вмешательство и не проводить его в течение первых 12 часов после приема последней дозы. Если же это невозможно, то следует попытаться антагонизировать действие препаратов введением концентратапротромбина (50 ЕД/кг массы тела) или введением рекомбинантного фактора VIIa (Новосэвен) – 50 мкг/кг массы тела. Дабигатран, возможно, может быть удален при гемодиализе (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2012).

ОТМЕНА (ПРЕКРАЩЕНИЕ) ТЕРАПИИ АНТИАГРЕГАНТАМИ

При решении о проведении эндоскопического вмешательства у пациента, получающего терапию антиагрегантами, исходят из тех же принципов оценки рисков тромбоза и кровотечения, что были изложены в предыдущем разделе, посвященном эндоскопии у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами.

Следует отметить, что при применении современных антиагрегантов отсутствует возможность, используя

рутинные гемостазиологические тесты, оценить степень оставшейся активности тромбоцитов и тем самым прогнозировать риски кровотечения (Boustiere C. et al., 2011). Однако известно, что наиболее высок риск кровотечения при так называемой дуальной терапии антиагрегантами (см. выше). Кроме того, теоретически следует ожидать большего риска кровотечения при применении современных антиагрегантов – празугреля и тикагрелора, как более потентных, по сравнению с клопидогрелем, препаратов.

Отмена дуальной терапии после коронарографии с установкой стента раньше рекомендованных сроков (12 месяцев для стентов с лекарственным покрытием и 4 недели для непокрытых стентов) чревата высоким риском развития кардиальных осложнений. В исследовании (Hollis R.H. et al., 2012) показано существенное снижение кардиальных осложнений в ситуациях выполнения хирургических вмешательств, требовавших отмены дуальной терапии, в сроки более 12 месяцев после выполнения коронарографии с установкой стента с лекарственным покрытием. По возможности, кардиологами рекомендуется проведение дуальной терапии на протяжении и более длительного периода, чем первые 12 месяцев после коронарографии и установки стента. Показано, что подобная тактика приводит к снижению риска гибели пациента от инфаркта миокарда (Faxon D.P. et al., 2012).

В свете вышеизложенного, очень важным является индивидуальное планирование лечебной программы для каждого конкретного пациента с учетом рисков кровотечения, связанного с эндоскопической процедурой, и рисков кардиального осложнения.

В таблице 11 представлены основные принципы ведения пациентов, нуждающихся в выполнении эндоскопического исследования или эндоскопической манипуляции и получающих терапию антиагрегантами.

Сроки отмены антиагрегантов за 5 (для ацетилсалicyловой кислоты и клопидогреля) и 7 (для празургеля) дней до процедуры основываются на представлении о том, что препараты необратимо блокируют активность тромбоцитов. Однако ежедневно происходит обновление примерно 10% тромбоцитов. Так как количества в 50 000 тромбоцитов на микролитр достаточно для образования нормального сгустка, исходят из вышеприведенных сроков. Срок отмены для празургеля выше вследствие более пролонгированного действия препарата и большей его эффективности (Wiviott S.D., et al., 2007).

Риск тромбоза стента после имплантации лекарственно покрытого коронарного стента и непокрытого коронарного стента может быть оценен на основании таблицы 12.

Таблица 11. Терапия антиагрегантами в периэндоскопический период (Boustiere C. et al., 2011)

	Эндоскопия с низким риском кровотечения	Эндоскопия с высоким риском кровотечения
Низкий риск тромбоза (терапия одним антиагрегантом): – коронарный покрытый стент > 12 месяцев – непокрытый коронарный стент > 6 недель – инсульт без сердечной недостаточности > 6 недель	Продолжить монотерапию антиагрегантом	Остановить терапию, в том числе и аспирином, за 5 дней для процедуры в случае выполнения: EUS-FNA кист, ESD, EMR, эндоскопической папиллэктомии, баллонной дилатации Фатерова сосочка баллонами большого диаметра. В случае проведения монотерапии тинопиридином при других процедурах заменить его аспирином.
Высокий риск тромбоза (дуальная терапия): – коронарный покрытый стент < 12 месяцев – непокрытый коронарный стент < 6 недель или дополнительные факторы риска* – инсульт без сердечной недостаточности < 6 недель	Продолжить дуальную терапию	Отменить эндоскопическое вмешательство либо проконсультироваться с кардиологом о возможной паузе для – клопидогрель – 5 дней – празугрель – 7 дней <i>Терапия аспирином должна быть продолжена в любом случае</i>

*Дополнительные факторы риска – сахарный диабет, почечная недостаточность, сложный коронарный стеноз, тромбоз стента в анамнезе.

Таблица 12. Факторы риска тромбоза стента после имплантации лекарственно покрытого или непокрытого стента (Hoffmeister H.M. et al., 2010)

Факторы риска тромбоза стента, связанные с процедурой (ангиографические факторы риска)	
Мелкие сосуды	
Длинный стент, множественные стенты, перехлестывающиеся стенты	
Множественные стенозы, интервенция на множественных сосудах	
Бифуркационные стенозы	
Недостаточная дилатация коронарных артерий, неполное раскрытие стента	
Оставшийся резидуальный диссектат	
Персистирующее замедление кровотока	
Имевшиеся внутрикоронарные тромбы	
Интракоронарная брахитерапия	
Факторы риска тромбоза стента, связанные с пациентом	
Недостаточный комплайанс при приеме медикаментов	
Острый коронарный синдром или инфаркт миокарда	
Сахарный диабет	
Сниженная фракция выброса левого желудочка	
Почечная недостаточность	
«Резистентность» к клопидогрелю или ацетилсалациловой кислоте	

В завершение данного раздела хочется еще раз подчеркнуть, что при невозможности отложить эндоскопическое вмешательство с высоким риском кровотечения у пациента, получающего дуальную терапию ингибиторами агрегации тромбоцитов, последняя может быть приостановлена за счет паузы в приеме тинопиридинов (клопидогрель, празугрель), при этом терапия ацетилсалациловой кислотой должна быть продолжена в любом случае. При монотерапии тинопиридином в периэндоскопическом периоде целесообразна замена препарата ацетилсалациловой кислотой. Возобновление терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов рекомендуется в сроки 24–48 часов после процедуры, однако сроки могут быть изменены в сторону их увеличения. Решение об этом принимается в каждом случае индивидуально с целью предотвращения рецидивов тяжелого кровотечения (Bhatt D.L. et al., 2008). Проведение некардиологического вмешательства с отменой дуальной терапии при высоком риске тромбоза может проводиться только в стационарах, имеющих возможность выполнения экстренной коронарографии.

ДРУГИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ

Интересной возможностью регулировать риски тромбоза и кровотечения является тесное интердисциплинарное взаимодействие между, с одной стороны, хирургом или эндоскопистом-гастроэнтерологом и, с другой – кардиологом с обсуждением возможности проведения вмешательств, требующих короткой дли-

тельности терапии антитромботическими препаратами (например, установка непокрытого коронарного стента, биологический протез клапана) для мультиморбидных пациентов – то есть у пациентов, где вероятность необходимости некардиологического интервенционного вмешательства в обозримой перспективе высока (Hoffmeister H.M. et al., 2010). Недавно было показано, что при использовании коронарных стентов, покрытых препаратором зотаролимус, дуальная терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов показана лишь в течение 3 месяцев, что существенно короче, чем при использовании стандартных стентов с лекарственным покрытием (Kim B.K. et al., 2012). Также относительно новым методом реканализации коронарных артерий, требующим в послеинтервенционном периоде короткой длительности дуальной терапии антиагрегантами, является баллонная ангиопластика с использованием лекарственно покрытого баллона – длительность дуальной терапии с использованием клопидогреля и ацетилсалциловой кислоты составляет 4 недели (Bonaventura K. et al., 2011). Лекарственно покрытые баллоны с большей или меньшей эффективностью находят свое применение в лечении бифуркационных стенозов коронарных артерий (Stella P.R. et al., 2012), рестенозов после установки лекарственно покрытых стентов (Byrne R.A. et al., 2012), при вмешательствах на небольших по диаметру сосудах (Latib A. et al., 2012). Таким образом варианты установки лекарственно покрытого стента с «укороченной» потребностью в дуальной антитромботической терапии или баллонной ангиопластики лекарственно покрытым баллоном могут быть также обсуждены с кардиологом при индивидуальном планировании лечебного плана у мультиморбидного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка функции системы гемостаза на основании данных анамнеза и рутинных лабораторных тестов должна проводиться перед проведением любого эндоскопического исследования или манипуляции.

При наличии нарушений в системе гемостаза должны быть предприняты соответствующие шаги, направленные на минимизацию рисков кровотечения.

Особую группу составляют пациенты, получающие терапию препаратами, влияющими на гемостаз. У данной категории больных решение о возможности проведения эндоскопического исследования или манипуляции, а также об отмене (приостановке) терапии антитромботическими препаратами принимается индивидуально, на основе комплексной, при необходимости, интердисциплинарной оценки факторов риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Федеральная служба государственной статистики Естественное движение населения Российской Федерации – 2012 г.http://www.gks.ru/bgd/regl/b12_106/Main.htm.
- American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.Europace. 2006;8:651–745.
- Anderson M.A. Ben-Menachem T. Ian.Gan S Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures Gastroint. Endos.Vol. 70, No. 6 : 2009 P.1060–70.
- Anderson M.A. Ben-Menachem T. Ian.Gan S Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures Gastroint. Endos.Vol. 70, No. 6 : 2009 P.1060–70.
- Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. J Clin Invest 1966;45(5):645–57.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al Guidelines forthediagnosisandtreatmentof non-ST-segment elevationacute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598–1660.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2008; 118: 1894–1909.
- Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. Neurology. 2003;61:964–968.
- Blanchard RA, Furie BC, Jorgensen M, et al. Acquired vitamin K-dependent carboxylation deficiency in liver disease. N Engl J Med 1981;305(5):242–8.
- Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, et al. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. Hepatology 1986;6(1):79–86.
- Bonaventura K, Sonntag S, Kleber FXAntiplatelettherapy in the era of percutaneous coronary intervention with drug-eluting balloons. EuroIntervention. 2011;7 Suppl K:K106–11.
- Boustiere C Veitch A., Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplateletagents European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: Endoscopy 2011;43:445–458.
- Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). Br J Haematol 2007;136(6):788–99.
- Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial Lancet. 2012;30. pii: S0140–6736(12)61964–3.
- Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology 2006;44(4):1039–46.
- Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A, et al. Fine-needle liver biopsy in patients with severely impaired coagulation. Liver 1993;13(5):270–3.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.Lancet. 2006;367(9526):1903–1912.

18. Dillon JF, Simpson KJ, Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9(3):269–71.
19. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors--where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*. 2012;18(18):2161–71.
20. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:775–779.
21. Epple C., Steiner Th. Therapie von Blutungskomplikationen bei Antikoagulantherapie. *Arzneimitteltherapie* 2012; 30:338–48.
22. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26(5):388–93.
23. Faxon DP, Lawler E, Young M, et al Prolonged clopidogrel use after bare metal and drug-eluting stent placement: the Veterans Administration drug-eluting stent study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012 Jun;5(3):372–80.
24. Firdman R.J. New oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective total hip and knee arthroplasty. *Thrombosis*. 2010 (2010), Article ID 280731, 9 pages.
25. Friedland S, Sedeiki D, Soetikno R. Colonoscopic polypectomy in anticoagulated patients. *World J Gastroenterol*. 2009 ;28;15(16):1973–6.
26. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001;285(22):2864–2870.
27. Gerson LB, Gage BF, Owens DK, et al. Effect and outcomes of the ASGE guidelines on the periendoscopic management of patients who take anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1717–24.
28. Goel A, Barnes CJ, Osman H, Verma A. National survey of anticoagulation policy in endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:51–56.
29. Gouli J, Chau TN, Jordan S, et al. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999;44(5):754–8.
30. Greinacher A., Kiefel V, Klöter H, et.al Thrombozytentransfusion. Leitlinie.DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. 2011. S1–43 www.dgho-onkopedia.de
31. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–867.
32. Hittelet A, Devire J. Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:329–332.
33. Hoffmeister · H.M.. Bode C · Darius H.· et al., · Silber S Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Positionspapier Kardiologe* 2010- 4:365–374.
34. Hoffmeister H.M. Bode C. Darius H.· et.al Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Positionspapier Kardiologe* 2010- 4:365–374.
35. Hollis RH, Graham LA, Richman JS et al. Adverse cardiac events in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery: a systematic review. *Am J Surg*. 2012;204(4):494–501.
36. Htun WW, Steinhubl SR. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(2):237–45.
37. Hugenholtz G.G.C, Porte R.J., Lisman T. The Platelet and Platelet Function Testing in Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2009;13:11–20.
38. 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(1):44–8.
39. Kiefel V., Greinacher A Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie der Thrombozytopenie Der Internist 2010 Vol. 51 (11), pp 1397–1410.
40. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012 :9;60(15):1340–8.
41. Klipstein FA, Lindenbaum J. Folate deficiency in chronic liver disease. *Blood* 1965;25:443–56.
42. Latib A, Colombo A, Castriota F, et al A Randomized Multicenter Study Comparing a Paclitaxel Drug-Eluting Balloon With a Paclitaxel-Eluting Stent in Small Coronary Vessels: The BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 : 18;60(24):2473–80.
43. Levine RF, Spivak JL, Meagher RC, et al. Effect of ethanol on thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1986;62(2):345–54.
44. Lip GH: Improving stroke and thromboembolism risk stratification in chronic atrial fibrillation. *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice*, 2010;8 (36), 9.
45. Lisman T, Caldwell SH, Leebeek FW, et al. Is chronic liver disease associated with a bleeding diathesis? *J Thromb Haemost* 2006;4(9):2059–60.
46. Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002;37(2):280–7.
47. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–1046.
48. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease:are they related? *No J Thromb Haemost* 2006;4(4):721–3.
49. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after liver biopsy in patients with mild hemostatic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1990;94(6):747–53.
50. Mega J, Carreras ET Antithrombotic therapy: triple therapy or triple threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:547–52.
51. Montalescot G, Hulot J-S, Collet J-P. Stent thrombosis: who's guilty? *Eur Heart J* 2009; 30: 2685 – 2.
52. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996;24(2):135–40.
53. Ono S, Fujishiro M, Kodashima S et alEvaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol*. 2012 Jul;47(7):770–4.
54. Orale Antikoagulation bei nicht valvularem Vorhofflimmern. Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabidartan (Pradaxa) und Rivaroxaban (Xarelto). Version 1.0 September 2012. S.31 Arzneimittelkommision der deutschen rzteschaft <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/index.html>.
55. Orale Antikoagulation bei nicht valvularem Vorhofflimmern. Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabidartan (Pradaxa) und Rivaroxaban (Xarelto). Version 1.0 September 2012. S.31 Arzneimittelkommision der deutschen rzteschaft <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/index.html>.
56. Schepke M Ptzsch B, Unkrig C, Sauerbruch T Endoskopie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. In: Sauerbruch T, Scheurlen Ch (Hrsg) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen, 2002, 3. Auflage, Demeter Verlag, Stuttgart, S. 30–40 (www.DGVS.de/Leitlinien/1.3.Blutungsrisiko.pdf).
57. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al Medikamente freisetzende Koronarstents(DES) und Medikamente freisetzende Ballonkatheter (DEB): Aktualisierung des Positionspapiers der DGK. *Clin Res Cardiol* 2008; 97:548–563.
58. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamente freisetzenden Koronarstents(DES). *Kardiologe* 2007; 2:84–111.

59. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial Catheter Cardiovasc Interv. 2012; 80(7):1138–46.
60. Strauer B.E., Schellong S.M. Antithrombotische Behandlungsstrategien. Der Internist 2011; 52(11): 1275.
61. Van de Wef F, Bax J, Betriu A et al (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 29:2909–2945.
62. Vernava AM 3rd, Longo WE. Complications of endoscopic polypectomy. Surg Oncol Clin N Am. 1996;5:663–673. [
63. Waye JD. Colonoscopy. CA Cancer J Clin. 1992;42:350–365.
64. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–2015.
65. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–2015.
66. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494–502.
67. Zuckerman MJ, Hirota WK, Adler DG, et al. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc. 2005;61:189–194.

КОНТАКТЫ

Петр Валентинович Сергеев – к.м.н., кафедра общей хирургии Военно-медицинской академии, Elblandklinikum Riesa (Германия)

31st GE EW

BRUSSELS EXHIBITION CENTER

June 17-29, 2013

Gastroenterology and Endotherapy European Workshop

with live demonstrations

First announcement

Course Directors :

Jacques Devière, Marianna Arvanitakis,
Pierre Eisendrath, Olivier Le Moine,
Alain Vandermeeren, André Van Gossum

Erasme Hospital – Brussels – Belgium

<http://www.live-endoscopy.com>