

Monika Białecka¹, Anna Machoy-Mokrzyńska², Anna Pierzchlińska¹

Nakłucie lędźwiowe u chorych stosujących leki przeciwkrzepliwe

Lumbar puncture in patients on anticoagulants

¹ Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

² Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

Adres do korespondencji: Mgr Anna Pierzchlińska, Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel.: +48 91 466 15 89, faks: +48 91 466 16 00, e-mail: anna.pierzchlińska@pum.edu.pl

Streszczenie

Nakłucie lędźwiowe to ważna procedura inwazyjna, często wykorzystywana w diagnostyce chorób neurologicznych. Generalnie nakłucie lędźwiowe jest zabiegiem bezpiecznym, z bardzo niską częstością poważnych powikłań, których ryzyko może jednak rosnąć w grupie chorych otrzymujących leki przeciwkrzepliwe: przeciwzakrzepowe i przeciwagregacyjne. Odnosi się to zarówno do ryzyka powikłań krwotocznych, jak i do ryzyka incydentów zakrzepowych w trakcie czasowego odstawienia leków przeciwkrzepliwych. Niniejsza praca prezentuje aktualną wiedzę na temat postępowania w razie konieczności wykonania nakłucia lędźwiowego u chorych stosujących leki przeciwzakrzepowe (antagoniści witaminy K, nowe leki przeciwzakrzepowe, heparyny, fondaparinyks) i przeciwagregacyjne (antagoniści receptora płytkowego P2Y12, inhibitory receptora glikoproteinowego IIb/IIIa, kwas acetylosalicylowy). Ponadto autorzy przybliżają problematykę terapii pomostowej u pacjentów o wysokim ryzyku powikłań zakrzepowych. W przypadku wskazań neurologicznych do wykonania nakłucia lędźwiowego u chorego przyjmującego leki przeciwzakrzepowe lub przeciwagregacyjne w pierwszej kolejności należy ustalić pilność procedury, ocenić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i rozważyć inne metody diagnostyczne. Gdy nakłucie lędźwiowe jest testem pilnym i koniecznym, niezbędne mogą być modyfikacja leczenia albo zastosowanie leków odwracających efekt przeciwzakrzepowy czy przeciwagregacyjny. Każdy przypadek trzeba rozpatrywać indywidualnie – na podstawie historii choroby, wywiadu rodzinnego, chorób współistniejących czy innych leków przyjmowanych przez pacjenta. Większość dostępnych rekomendacji odnoszących się do przedstawionego problemu została opracowana przez towarzystwa anesteziologiczne. Istnieje potrzeba popularyzacji zasad postępowania w razie konieczności wykonania nakłucia lędźwiowego u osób ze schorzeniami neurologicznymi leczonych lekami przeciwkrzepliwymi.

Słowa kluczowe: nakłucie lędźwiowe, leki przeciwkrzepliwe, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwagregacyjne

Abstract

Lumbar puncture is an important invasive procedure often used in the diagnosis of neurological disorders. Generally, lumbar puncture is a safe procedure, with a very low incidence of serious complications, the risk of which, however, may increase in the group of patients on anticoagulant therapy (anticoagulants and platelet anti-aggregation agents). This applies to both the risk of haemorrhagic complications and the risk of thrombotic events during temporary discontinuation of anticoagulants. This paper presents the current knowledge on the management in patients receiving anticoagulants (vitamin K antagonists, new anticoagulants, heparins, fondaparinux) and platelet anti-aggregation agents (P2Y12 platelet receptor antagonists, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, acetylsalicylic acid) who require lumbar puncture. Furthermore, we present the issue of bridging therapy in patients at a high risk of thrombotic complications. In the case of neurological indications for a lumbar puncture in a patient on anticoagulants or anti-aggregation therapy, the urgency of the procedure and the risk of adverse effects should be assessed and other diagnostic methods should be considered in the first place. If there is a need for an urgent lumbar puncture, treatment modification or the use of drugs to reverse the anticoagulant or anti-aggregation effect may be necessary. Each case must be treated individually, considering medical and family history, comorbidities and other medications taken by the patient. Most of the available recommendations related to the presented problem have been developed by anaesthetic associations. There is a need to popularise the principles of management in patients on anticoagulants who require lumbar puncture due to neurological disorders.

Keywords: lumbar puncture, anticoagulants, anti-aggregation agents

WSTĘP

Nakłucie lędźwiowe (*lumbar puncture*, LP) to procedura bezpieczna, z bardzo niską częstością poważnych powikłań, do których należą krwawienia. Nieco inaczej opisywane jest bezpieczeństwo LP w grupie chorych otrzymujących leki przeciwzakrzepowe (LPZ) i niektóre leki przeciwagregacyjne (LPA). Krwawienie w trakcie LP występuje zwykle w miejscach niedostępnych dla kompresji ręcznej, dlatego zalecenia klasyfikują LP jako procedurę wysokiego ryzyka w obu grupach pacjentów – leczonych LPZ i/lub LPA (Brown *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2009). Wśród najczęściej wymienianych krwotocznych powikłań LP w grupie osób przyjmujących leki wpływające na właściwości reologiczne krwi są: krwawienie do rdzenia, krwiak nadwardówkowy, rzadziej – krwotok śród-mózgowy. Ryzyko wystąpienia krwiaka nie jest duże (1:1341 do 1:200 000 podczas znieczulenia zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego), jednak może być obciążone dużą śmiertelnością (van Veen *et al.*, 2010). Jak podają Brown i wsp. (2016), w grupie 35 pacjentów z opisywanym powikłaniem 43% wykazywało cechy dużego stopnia niesprawności, a 23% zmarło w kolejnych 12 miesiącach.

Obecność krwawienia do rdzenia czy krwiaka nadwardówkowego powinna być brana pod uwagę u każdego chorego, u którego krótko po LP stwierdzono postępujące zaburzenia ruchowe albo czuciowe i/lub zaburzenia pęcherzowe. Warto podkreślić, że objawy mogą przebiegać bezbólowo, a cechy całkowitego porażenia występują zwykle w okresie 10–15 godzin po nakłuciu. Do czynników ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo powikłań krwotocznych LP, zalicza się koagulopatie (trombocytopenia), starszy wiek, choroby kręgosłupa, większy przekrój igły, jak również wielokrotne próby nakłucia. Postępowanie terapeutyczne polega na interwencji neurochirurgicznej, która powinna zostać przeprowadzona w pierwszych 8 godzinach od pojawienia się objawów klinicznych (Horlocker *et al.*, 2002; Moen *et al.*, 2004).

Problem związany z wykonywaniem LP u chorych stosujących LPZ odnosi się zarówno do ryzyka powikłań krwotocznych, jak i do ryzyka incydentów zakrzepowych w trakcie czasowego odstawienia leków przeciwkrzepliwych.

Decyzje dotyczące pilności wskazań do wykonania LP, jak również odstawienia LPZ i LPA, szczególnie w grupie pacjentów o dużym ryzyku powikłań zakrzepowych, powinny być zatem podejmowane indywidualnie (Dodd *et al.*, 2018; Keeling *et al.*, 2016; Mital *et al.*, 2013).

Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo powikłań krwotocznych należą:

- współwystępowanie wrodzonych zaburzeń krzepnięcia, np. choroby von Willebranda, hemofilii;
- koagulopatie (za bezpieczną w przypadku LP uznano liczbę płytek powyżej $40 \times 10^9/l$, przy wartościach $20-40 \times 10^9/l$ należy indywidualnie rozważyć stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści);
- niewydolność wątroby i/lub nerek;
- przebyte niewyjaśnione epizody krwawień (u pacjenta i/lub członków rodziny).

Czynniki podnoszące ryzyko powikłań zakrzepowych po czasowym odstawieniu LPZ przedstawiono w tab. 1.

Zalecenia dotyczące bezpieczeństwa wykonania LP u chorych otrzymujących LPZ lub LPA odnoszą się przede wszystkim do rekomendacji anestezjologicznych [European Society of Anaesthesiology (ESA), American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA), Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Obstetric Anaesthetists' Association, Regional Anaesthesia UK], a w mniejszym stopniu do rekomendacji hematologicznych czy kardiologicznych [British Society for Haematology (BSH), European Heart Rhythm Association (EHRA)] (Dodd *et al.*, 2018; Keeling *et al.*, 2016; Mital *et al.*, 2013; Steffel *et al.*, 2018a).

W przypadku wskazań neurologicznych do wykonania LP u pacjenta przyjmującego LPZ lub LPA w pierwszej kolejności trzeba ustalić pilność zabiegu i ocenić ryzyko działań niepożądanych. U chorych stosujących LPZ z podejrzeniem krwotoku podpajęczynówkowego, bakteryjnego zapalenia opon mózgowych albo wirusowego zapalenia mózgu zaleca się wybór innych metod diagnostycznych o zbliżonym stopniu wiarygodności. **Gdy LP jest testem pilnym i koniecznym, decyzję o zabiegu należy skonsultować z hematologiem i kardiologiem, głównie w zakresie możliwości włączenia leków odwracających efekt przeciwzakrzepowy lub przeciwagregacyjny czy prowadzenia**

| Wysokie ryzyko zakrzepicy | Umiarkowane ryzyko zakrzepicy |
|---|---|
| <p>Pacjent z migotaniem przedsionków (<i>atrial fibrillation</i>, AF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny (<i>temporary ischaemic attack</i>, TIA) w ostatnich 3 miesiącach • udar mózgu/TIA w wywiadzie oraz 3 z następujących czynników ryzyka: wrodzona wada serca, nadciśnienie tętnicze $>140/90$ mm Hg lub nadciśnienie tętnicze nieleczone, wiek >75. roku życia, cukrzyca • $CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ <p>Pacjent z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (<i>venous thromboembolism</i>, VTE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • epizod zakrzepicy żyłnej w ostatnich 3 miesiącach lub wcześniejszy epizod VTE podczas stosowania terapeutycznych dawek LPZ, z koniecznością utrzymania wartości INR 3,5 <p>Pacjenci z mechaniczną zastawką serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mechaniczna zastawka serca – z wyjątkiem dwudzielnej bez innych czynników ryzyka | <p>Pacjent z VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epizod zakrzepicy żyłnej w okresie >3 miesięcy |

| Dzień | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | LP | +1 | +2 | +3 |
|------------------------------|----|--|----|----|--------------------------------------|---|---|----|--|
| Warfaryna | - | - | - | - | - | - | + Pierwsza dawka zwykle 12 godzin po LP | + | + |
| LMWH w dawce leczniczej | - | + Jeżeli INR jest subterapeutyczny dla danej jednostki chorobowej | + | + | - Odstawić na 24 godziny przed LP | + 4 godziny po nakłuciu bez powikłań (uraz, krwawe nakłucie); 24 godziny, jeżeli nakłucie było powikłane (uraz, krwawe nakłucie) | + | + | +/- Odstawić, gdy INR jest terapeutyczny dla danej jednostki chorobowej |
| LMWH w dawce profilaktycznej | - | + Jeżeli INR jest subterapeutyczny dla danej jednostki chorobowej | + | + | - Odstawić na 12 godzin przed LP | + 4 godziny po nakłuciu | + | + | +/- Odstawić, gdy INR jest terapeutyczny dla danej jednostki chorobowej |

Tab. 2. Przykłady terapii pomostowej przed (5 dni) i po (3 dni) LP z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy po odstawieniu LPZ

ewentualnej terapii pomostowej u pacjentów o wysokim ryzyku powikłań zakrzepowych (tab. 2). Schemat odstawiania i wznowiania podaży leków przeciwkrzepliwych zaprezentowano w tab. 3.

W szczególnych sytuacjach, w których LP jest niezbędne do ustalenia rozpoznania, zaleca się rozpoczęcie leczenia specyficznego dla choroby (np. antybiotykoterapia w przypuszczalnym bakteryjnym zapaleniu opon mózgowych), normalizację parametrów krzepnięcia, a następnie wykonanie LP (Dodd *et al.*, 2018; Mital *et al.*, 2013).

LEKI PRZECIWKZRZEPOWE

Antagoniści witaminy K

Warfaryna, acenokumarol

Warfaryna i acenokumarol należą do grupy starszych antykoagulantów, antagonizujących działanie witaminy K (czynniki II, VII, IX, X). Nakłucia lędźwiowego **nie wolno** wykonywać w grupie pacjentów leczonych antagonistami witaminy K (osoby z wyższymi niż prawidłowa wartości INR), leki te powinny zostać odstawione pod kontrolą INR. Zalecane wartości INR, przy których można przeprowadzić LP, różnią się między rekomendacjami, ale większość źródeł uznaje za bezpieczny INR $\leq 1,4$ (Horlocker *et al.*, 2010; Gogarten *et al.*, 2010; Keeling *et al.*, 2011).

Czas do osiągnięcia rekomendowanej wartości INR różni się osobniczo, zwykle wynosi 5 dni od chwili odstawienia leku. **Należy się jednak liczyć z przedłużonym okresem normalizacji INR u starszych pacjentów oraz u chorych leczonych wyższymi dobowymi dawkami warfaryny.** Warto podkreślić, że warfaryna i acenokumarol antagonizują działanie czynników II, VII i IX i X, które charakteryzują się różnym okresem półtrwania. Normalizacja INR w ciągu 3 dni po odstawieniu warfaryny odzwierciedla zwykle aktywność czynnika VII, nadal mogą się natomiast utrzymywać zbyt niskie aktywności czynników II i X, których normalizacja wymaga więcej czasu.

| Lek | Czas odstawienia leku w stosunku do LP | Czas wznowienia leku po LP |
|--|--|----------------------------------|
| Abciximab | 48 godzin | 24 godziny |
| Acenokumarol | 3 dni* | 12 godzin |
| Apiksaban | 24 godziny (26–30 godzin) | 6 godzin |
| Aspiryna (75 mg/24 godziny) | Lek może być stosowany | Lek może być stosowany |
| Cilostazol | 42 godziny | 5 godzin |
| Dabigatran | 48 godzin* | 6 godzin |
| Dipirydamol | 24 godziny | 6 godzin |
| Fondaparynuks: • dawka profilaktyczna • dawka lecznicza | 36 godzin Nie zaleca się LP | 6–12 godzin Nie zaleca się LP |
| Heparyny frakcjonowane: • dawka profilaktyczna • dawka lecznicza | 12 godzin 24 godziny | 4 godziny 4 lub 24 godziny* |
| Heparyny niefrakcjonowane | 4–6 godzin (i.v.) 8–12 godzin (s.c.)* | 1 godzina 1 godzina |
| Klopidogrel | 7 dni | Po LP |
| NLPZ | Pominięcie ostatniej dawki przed LP | Kontynuacja leczenia |
| Prasugrel | 7 dni | 6 godzin |
| Rywaroksaban | 24 godziny (22–26 godzin) | 6 godzin |
| Tikagrelor | 5 dni | 6 godzin |
| Warfaryna | 5 dni* | 12 godzin |

* Szczegółowe informacje w tekście.

Tab. 3. Przykłady odstawiania leków i wznowiania podaży po odstawieniu

Postępowanie terapeutyczne jest uzależnione zarówno od wskazań do LP, jak i od ryzyka powikłań krwotocznych i zakrzepowych.

W przypadku pilnego wskazania do LP należy rozważyć zastosowanie witaminy K w dawce 5 mg dożylnie, w wolnym wlewie kroplowym trwającym 20–30 minut. Nakłucia lędźwiowego nie powinno się wykonywać w okresie krótszym niż 6–8 godzin od wlewu (kontrola INR). W razie konieczności szybszego przeprowadzenia LP trzeba rozważyć podanie koncentratu czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (*prothrombin complex concentrate*, PCC) razem

z witaminą K drogą dożylną. W każdym wątpliwym przypadku zaleca się konsultację hematologa. Proponowany czas wznowienia leczenia warfaryną po LP wynosi w zależności od rekomendacji 12–24 godziny (Dodd *et al.*, 2018; Goldstein *et al.*, 2015). Według American College of Chest Physicians (ACCP) początkowa dawka warfaryny w pierwszych 2 dniach powinna być dwukrotnie wyższa od wcześniejszej standardowej, podczas gdy inni autorzy sugerują wprowadzenie standardowej dawki leku sprzed nakłucia (Douketis *et al.*, 2012; Schulman *et al.*, 2014). Decyzję o tempie podnoszenia dawki należy podejmować indywidualnie, z uwzględnieniem ryzyka powikłań zakrzepowych.

Gdy istnieje możliwość odroczenia LP, LPZ należy odstawić stopniowo: warfarynę na 5 dni, acenokumarol – na 3 dni przed planowanym LP. Wprowadzenie terapii pomostowej heparynami zależy od ryzyka powikłań zakrzepowych w okresie bez LPZ. **U pacjentów o niskim ryzyku powikłań zakrzepowych nie zaleca się obecnie prowadzenia terapii pomostowej z użyciem heparyn drobnocząsteczkowych (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) w okresie odstawienia warfaryny czy acenokumarolu.** Badania obserwacyjne wykazały, że zastosowanie LMWH nie zwiększało w sposób istotny skuteczności prewencji powikłań zakrzepowych, prowadziło natomiast do wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych (Keeling *et al.*, 2016).

Inne postępowanie trzeba zastosować u **pacjentów z dużym i umiarkowanym ryzykiem zakrzepicy** (tab. 1). Z uwagi na niebezpieczeństwo powikłań w okresie odstawienia LPZ zaleca się stosowanie LMWH w dawce leczniczej u chorych z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych oraz LMWH w dawce profilaktycznej u chorych z ryzykiem umiarkowanym. Leczenie powinno zostać rozpoczęte, gdy wartość INR spadnie poniżej wartości uznanych za zalecane w danej jednostce chorobowej lub po 36 godzinach od ostatniej dawki warfaryny i 24 godzinach od ostatniej dawki acenokumarolu. W praktyce LMWH podaje się przez kolejne dni po odstawieniu warfaryny lub acenokumarolu. **Dawka lecznicza** heparyn niskocząsteczkowych powinna być podana po raz ostatni **na 24 godziny przed LP, dawkę profilaktyczną** można zastosować **na 12 godzin przed procedurą**. Wznowienie leczenia LMWH może nastąpić **po 4 godzinach od LP niepowikłanego**. Zwykle w pierwszym dniu po LP wznawia się leczenie doustnymi antykoagulantami (dawka standardowa lub podwojona). Terapię pomostową prowadzi się przez kolejne 3 dni. W 3. dniu należy wykonać badanie INR, od którego wyniku zależą dalsze decyzje co do leczenia (Dodd *et al.*, 2018; Keeling *et al.*, 2011; Mital *et al.*, 2013).

Parametry farmakologiczne acenokumarolu różnią się od parametrów warfaryny (np. okres półtrwania warfaryny wynosi 20–55 godzin, acenokumarolu – 10 godzin; terapeutyczny INR podczas leczenia warfaryną uzyskuje się zwykle po 5–7 dniach, w przypadku acenokumarolu – po 3 dniach). Acenokumarol w porównaniu z warfaryną z reguły prowadzi do szybszego uzyskania pożądanego wskaźnika INR i szybszego obniżenia INR po odstawieniu leku. Proponuje się odstawienie acenokumarolu na 3 dni przed LP. W grupie

chorych z dużym ryzykiem zakrzepicy po 24 godzinach należy włączyć LMWH, wstrzymując terapię na 24 godziny (dawki lecznicze) lub 12 godzin (dawki profilaktyczne) przed LP. Acenokumarol włącza się po 12 godzinach od LP, czas utrzymania LMWH zależy od wartości INR.

Nowe leki przeciwzakrzepowe (*novel oral anticoagulants*, NOACs)

Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe mają w porównaniu z antagonistami witaminy K bardziej wybiórczy mechanizm działania, polegający na hamowaniu jednego z czynników kaskady krzepnięcia (dabigatran – czynnik IIa; rywaroksaban, apiksaban – Xa) bez konieczności udziału kofaktorów (Massicotte, 2014). W grupie pacjentów leczonych NOAC **nie wolno** wykonywać LP. Zalecenia dotyczące odstawiania NOAC przed LP znacząco się od siebie różnią (Dodd *et al.*, 2018; Gogarten *et al.*, 2010; Horlocker *et al.*, 2010). Bezpieczeństwo LP u osób przewlekle leczonych NOAC zależy od wielu parametrów, m.in. od właściwości farmakokinetycznych leków, ściśle związanych z wydolnością nerek, interakcjami lekowymi, wiekiem chorego czy dawką dobową leku (Barnes *et al.*, 2015; Benzon *et al.*, 2013; Gerner i Huttner, 2019; Steffel *et al.*, 2018a).

Standardowo przeprowadzane badania [czas częściowej tromboloplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) i czas protrombinowy (*prothrombin time*, PT)] nie są odpowiednie do monitorowania działania NOAC, więc jeżeli przed LP wymagana jest ocena funkcji krzepnięcia, należy testy laboratoryjne wykorzystać specyficzne dla danego leku. W przypadku dabigatranu są to aPTT i czas krzepnięcia ekarynowy (*ecarin clotting time*, ECT) – oba zalecane do monitorowania leczenia dabigatranem po uprzedniej walidacji metod pomiarowych. W przypadku rywaroksabanu i apiksabanu proponuje się wykonanie pomiaru aktywności anty-Xa, również po walidacji metod pomiarowych. Niektórzy autorzy podkreślają możliwość wystąpienia osobniczych różnic w zakresie wartości testów laboratoryjnych mimo podobnego czasu odstawienia leku. W jednym z badań pacjenci leczeni rywaroksabanem po 24 godzinach od chwili odstawienia leku charakteryzowali się wartościami czynnika anty-X w granicach 20–340 ng/ml (Steffel *et al.*, 2018b). Dlatego czas odstawienia NOAC (ostatnia dawka) i wykonane badania laboratoryjne nie zawsze pozwalają obiektywnie ocenić działanie NOAC, szczególnie na krótko (24–48 godziny) po ostatniej dawce leku. Ponieważ nie ma wartości laboratoryjnych, które gwarantowałyby bezpieczeństwo LP, uznaje się, że bezpieczny jest jedynie całkowity brak działania NOAC, uzyskany poprzez odstawienie leku.

W razie pilnego wskazania do LP trzeba oszacować stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka powikłań. Do rozważenia pozostają leki odwracające działanie dabigatranu (idarucyzumab) czy rywaroksabanu i apiksabanu (andexanet alfa), po konsultacji z hematologiem i/lub kardiologiem. **W każdej innej sytuacji LP należy opóźnić do chwili ustąpienia działania przeciwzakrzepowego NOAC.**

Czas, na który powinno się wstrzymać leczenie NOAC przed LP, zależy od leku i stosowanej dawki oraz wydolności nerek. U chorych z prawidłową czynnością nerek działania przeciwkrzepliwego NOAC nie wykrywa się zwykle po 5 okresach półtrwania leku w surowicy krwi (Dodd *et al.*, 2018; Gerner i Huttner, 2019; Steffel *et al.*, 2018b). W przypadku rywaroksabanu i apiksabanu u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*, GFR) ≥ 50 ml/min zaleca się zachowanie przynajmniej 24-godzinny odstęp od ostatniej dawki i wznowienie leczenia po 6 godzinach od LP (rywaroksaban: 22–26 godzin; apiksaban: 26–30 godzin) (Gogarten *et al.*, 2010). W przypadku dabigatranu proponuje się zachowanie przynajmniej 48 godzin odstęp po ostatniej dawce i wznowienie terapii po 6 godzinach od LP. U chorych z GFR < 30 ml/min czas ten powinien być dłuższy od 48 godzin.

Heparyny frakcjonowane/drobnocząsteczkowe (*low-molecular-weight heparin*, LMWH)

Działanie przeciwzakrzepowe LMWH utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu dawek profilaktycznych heparyny (enoksaparyna, dalteparyna) i 24 godziny po podaniu dawki leczniczej. Nie należy więc podawać LMWH w tych przedziałach czasowych przed procedurą LP (12 lub 24 godziny) (Gogarten *et al.*, 2010; Keeling *et al.* 2011; Layton *et al.*, 2006; Singelyn *et al.*, 2007). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek okres półtrwania LMWH może być nawet czterokrotnie dłuższy, dlatego trzeba rozważyć wydłużenie okresu bez terapii LMWH przed LP. Dodatkowo jeżeli pacjent otrzymywał LMWH dłużej niż 5 dni, zaleca się ocenę poziomu płytek krwi (wykluczenie trombocytopenii). Wytyczne dotyczące czasu wprowadzenia leczenia LMWH różnią się istotnie. Zalecenia europejskie (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland oraz ESA) wskazują na możliwość włączenia LMWH w dawkach profilaktycznych lub leczniczych po 4 godzinach od LP (Dodd *et al.*, 2018). W przypadku tła urazowego (np. krwawe nakłucie) zaleca się odroczenie rozpoczęcia leczenia dawką terapeutyczną LMWH do 24 godzin po LP (Working Party *et al.*, 2013).

Heparyny niefrakcjonowane (*high-molecular-weight heparin*, HMWH)

Heparyny niefrakcjonowane mają krótki okres półtrwania (1–2 godziny). Również tutaj opinie na temat postępowania przed LP nie są zgodne. Rekomendacje europejskie (ESA) wskazują na możliwość wykonania nakłucia po 4–6 godzinach od ostatniej dawki HMWH podanej dożylnie i po 8–12 godzinach od dawki podanej podskórnie oraz wznowienia terapii po upływie godziny od LP. Dodatkowo jeśli pacjent otrzymywał HMWH dłużej niż 5 dni, zaleca się ocenę poziomu płytek krwi (wykluczenie trombocytopenii). Zalecenia amerykańskie (ASRA) są bardziej liberalne. Według ASRA nakłucie może zostać przeprowadzone po

2–4 godzinach od ostatniej dawki HMWH (droga dożylna), a leczenie można kontynuować już po godzinie od LP. Wytyczne ASRA zalecają też ocenę czasu aPTT przed LP (polecana wartość aPTT $\leq 1,4$) (Dodd *et al.*, 2018; Gogarten *et al.*, 2010; Horlocker *et al.*, 2010).

Fondaparynuks

Jest to syntetyczny LPZ pośrednio hamujący czynność czynnika Xa. Aktualne zalecenia (ESA) rekomendują odstawienie profilaktycznej dawki fondaparynuksu na co najmniej 36–42 godziny przed zabiegiem i ponowne wprowadzenie leku po 6–12 godzinach od LP. Nie zaleca się natomiast wykonywania LP u chorych leczonych terapeutyczną dawką leku (Gogarten *et al.*, 2010). Fondaparynuks ma długi okres półtrwania, który zależy także od stopnia wydolności nerek.

LEKI PRZECIWAGREGACYJNE

Obecnie nie ma powszechnie dostępnego i wiarygodnego testu do pomiaru aktywności płytek krwi, brak też skutecznego leczenia odwracającego działanie przeciwagregacyjne w sytuacjach wymagających pilnego LP. Próby leczenia z użyciem koncentratu płytek krwi czy desmopresyną nie doprowadziły do wniosków pozwalających na rekomendowanie takiego postępowania terapeutycznego. W razie utrzymywania się działania przeciwagregacyjnego do rozważenia pozostaje wykorzystanie leku przeciwkrwotocznego (Baharoglu *et al.*, 2016; Desborough *et al.*, 2017). Kwas traneksamowy może być stosowany w okresie przedoperacyjnym; wykazano, że podany pozajelitowo zmniejsza utratę krwi oraz konieczność transfuzji zarówno w chirurgii serca, jak i podczas urazów, bez zwiększania powikłań zakrzepowych (Dodd *et al.*, 2018).

Podobnie jak w przypadku LPZ, decyzja o wykonaniu LP u pacjenta przewlekle przyjmującego LPA powinna uwzględniać zarówno ryzyko powikłań, jak i korzyści z przeprowadzenia LP (Carabenciov *et al.*, 2018).

Kwas acetylosalicylowy

Aspiryna nie zwiększa ryzyka poważnych krwawień po LP, dlatego nie ma zaleceń dotyczących konieczności odstawienia leku używanego w dawce przeciwagregacyjnej (75 mg/24 godziny). Należy zwrócić uwagę na potencjalne interakcje lekowe (stosowanie różnych leków działających antyagregacyjnie), które mogą wzmacniać ryzyko powikłań (Gogarten *et al.*, 2010).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

To leki selektywnie lub mniej selektywnie blokujące działanie cyklooksigenaz (COX1 i COX2). Nie wykazano istotnego ryzyka powikłań LP u chorych przyjmujących NLPZ (nieselektywne inhibitory COX1 i COX2). Okres półtrwania leków wynosi zwykle 12–24 godziny, proponuje się

pominięcie dawki poprzedzającej LP planowane na kolejny dzień (Dodd *et al.*, 2018; Gogarten *et al.*, 2010). Leki działające selektywnie na COX2 wydają się bezpieczniejsze (brak danych o klinicznie istotnych powikłaniach LP).

Nieopioidowe leki przeciwbólne

Paracetamol i metamizol nie zwiększają ryzyka powikłań krwotocznych LP.

Antagoniści receptora płytkowego P2Y12

Pobudzenie płytkowych receptorów P2Y1 i P2Y12 za pomocą ADP (difosforan adenozy, *adenosine diphosphate*) jest jednym z wielu mechanizmów prowadzących do aktywacji płytek krwi. Tiklopidyna, kłopidogrel czy prasugrel w sposób nieodwracalny modyfikują receptor P2Y12, co prowadzi do braku możliwości aktywacji płytek krwi z udziałem ADP. Tikagrelor jest odwracalnym antagonistą receptora P2Y12, o krótszym niż w przypadku pozostałych leków z omawianej grupy czasie blokowania aktywności płytek krwi – 96 godzin. W porównaniu z aspiryną zdecydowanie mniej prac oceniało bezpieczeństwo procedury LP u pacjentów przewlekle stosujących antagonistów receptorów P2Y12. Ponieważ najczęściej stosowany kłopidogrel nieodwracalnie hamuje aktywność płytek krwi, większość rekomendacji mówi o odstawieniu kłopidogrelu, jak również prasugrelu na 7 dni przed LP. Zalecenia ESA wskazują na możliwość odstawienia tikagreloru na 5 dni przed procedurą.

Jeśli chodzi o czas ponownego wprowadzenia leków, w rekomendacjach pojawiają się spore rozbieżności. ESA zaleca wznowienie kłopidogrelu bezpośrednio po LP, tikagreloru i prasugrelu – po 6 godzinach. ASRA zaś proponuje okres 24 godzin po LP (Dodd *et al.*, 2018; Gogarten *et al.*, 2010; Keeling *et al.*, 2016). W każdym przypadku trzeba rozważyć ryzyko nadmiernej agregacji po odstawieniu LPA. Jest to szczególnie ważne u chorych:

- u których w ostatnich 12 miesiącach (a zwłaszcza – 6 miesiącach) przeprowadzono zabieg wszczepienia stentów wieńcowych uwalniających leki;
- ze stentami metalowymi naczyń wieńcowych wszczepionymi w ciągu ostatniego miesiąca.

W wymienionych grupach pacjentów, z uwagi na ryzyko zakrzepicy w obrębie stentu, ryzyko ostrego zawału mięśnia sercowego lub ryzyko zgonu, należy – jeżeli to możliwe – opóźnić procedurę LP lub unikać LP. Niższe ryzyko powikłań zakrzepowych po odstawieniu omawianej grupy leków opisywane jest u osób z chorobą niedokrwienną serca bez stentów wieńcowych, z chorobą naczyń mózgowych i obwodowych oraz ze stentem wieńcowym uwalniającym lek wszczepionym ponad 12 miesięcy przed LP. U pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy po odstawieniu antagonistów receptora P2Y12 przed procedurą LP powinno się rozważyć podanie przeciwegregacyjnej dawki aspiryny (przy braku przeciwwskazań). Jeśli dotychczas chory otrzymywał terapię dwulekową (aspiryna, antagonistą P2Y12), pod

uwagę należy wziąć odpowiednio szybkie odstawienie kłopidogrelu i kontynuację leczenia aspiryną (Dodd *et al.*, 2018).

Inhibitory receptora glikoproteinowego IIb/IIIa

Jest to grupa leków przeciwplatek, które działają na receptory powierzchniowe płytek IIb/IIIa i odgrywają istotną rolę w procesie agregacji płytek. Ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych podczas procedury LP u pacjentów przyjmujących abciximab i tirofiban jest nieznane. Prawdopodobnie wynika to ze wskazań do stosowania tych inhibitorów (przykładowo w przeszłych zabiegach na naczyniach wieńcowych) zwykle w skojarzeniu z heparyną i kwasem acetylosalicylowym. Z powodu powikłań krwotocznych i politerapii LP jest zwykle przeciwwskazane. Sugeruje się, że tirofiban i eptifibatyd należy odstawiać na co najmniej 4–8 godzin przed LP i wznowiać po 8–10 godzinach od nakłucia. Proponowany odstęp czasowy między abciximabem a LP to przynajmniej 48 godzin; czas ponownego wprowadzenia leku również jest podawany mało precyzyjnie – nie powinien być krótszy niż 48 godzin (Dodd *et al.*, 2018; Gogarten *et al.*, 2010).

INNE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

- Dipirydamol – w Polsce niedostępny, odstawiany na 24 godziny przed LP i wprowadzany po 6 godzinach.
- Cilostazol – lek rozszerzający naczynia tętnicze, który także hamuje agregację płytek krwi, dopuszczony do leczenia chromania przestankowego. Odstawienie leku powinno nastąpić na 42 godziny przed zabiegiem, wznowienie – po 5 godzinach (Dodd *et al.*, 2018; Gogarten *et al.*, 2010).

PODSUMOWANIE

- U każdego pacjenta otrzymującego przewlekle LPZ lub LPA ryzyko krwawienia należy rozpatrywać indywidualnie, na podstawie historii choroby, wywiadu rodzinnego, chorób współistniejących i innych stosowanych leków.
- U chorych z wysokim ryzykiem krwawienia występuje zwiększone ryzyko krwaka nadtwardówkowego lub krwawienia do rdzenia po LP.
- Przy zaprzestaniu terapii LPZ w celu wykonania LP należy wziąć pod uwagę wzmożone ryzyko zakrzepicy. U osób z bardzo wysokim ryzykiem zakrzepicy trzeba w miarę możliwości unikać lub opóźniać LP. Pacjenci z wysokim ryzykiem zakrzepicy, u których konieczne jest odstawienie LPZ przed LP, powinni otrzymać odpowiednie leczenie pomostowe.
- W każdym przypadku wymagającym pilnego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego czy przeciwegregacyjnego zaleca się konsultację hematologiczną.
- Warfarynę i acenokumarol należy odstawiać odpowiednio na 5 i 3 dni przed LP, a wartość INR w dniu wykonania nakłucia powinna wynosić $\leq 1,4$.

- Leczenie warfaryną lub acenokumarolem można zwykle wznowić po 12 godzinach od LP.
- Chorzy z wysokim ryzykiem zakrzepicy (tab. 1) powinni otrzymywać leczenie pomostowe z wykorzystaniem LMWH w dawkach leczniczych, podczas gdy osoby z umiarkowanym ryzykiem zakrzepicy mogą być leczone LMWH w dawkach profilaktycznych.
- Leczenie LMWH powinno się rozpocząć wraz z obniżeniem wartości INR poniżej poziomu zalecanego dla danej jednostki chorobowej. Zazwyczaj leki wprowadza się po 36 godzinach od ostatniej dawki warfaryny i 24 godzinach od ostatniej dawki acenokumarolu. Ostatnią dawkę leczniczą LMWH powinno się zastosować na 24 godziny przed LP, dawkę profilaktyczną można podać na 12 godzin przed zabiegiem. LMWH mogą być wznowiane 4 godziny po niepowikłanym LP, a w przypadku powikłań (np. krwawego nakłucia) rozważa się odroczenie dawki terapeutycznej LMWH do 24 godzin.
- U chorych leczonych przewlekłe LMWH procedura jest podobna: ostatnią dawkę leczniczą LMWH powinno się zastosować na 24 godziny przed LP, a dawkę profilaktyczną można podać na 12 godzin przed zabiegiem. Jeśli terapia trwa dłużej niż 5 dni przed nakłuciem, zaleca się ocenę poziomu płytek krwi. LMWH mogą być wznowiane 4 godziny po niepowikłanym LP, a w razie powikłań (np. krwawego nakłucia) rozważa się odroczenie dawki terapeutycznej LMWH do 24 godzin.
- Wlew dożylny heparyny niefrakcjonowanej należy wstrzymać na 4–6 godzin przed LP (APTT $\leq 1,4$) i wznowić godzinę po LP. Leki podawane podskórnie powinny być odstawiane na 8–12 godzin przed nakłuciem. W przypadku terapii trwającej dłużej niż 5 dni przed procedurą zaleca się ocenę poziomu płytek krwi.
- Dawka profilaktyczna fondaparinyksu powinna zostać wstrzymana na co najmniej 36 godzin przed i 6–12 godzin po LP. Należy unikać LP u pacjentów przyjmujących dawkę leczniczą fondaparinyksu – ze względu na wysokie ryzyko krwawienia.
- U chorych z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min) leczenie inhibitorami czynnika Xa powinno się wstrzymać na co najmniej 24 godziny przed LP (rywaroksaban: 22–26 godzin; apiksaban: 26–30 godzin). W przypadku dabigatranu trzeba zaprzestać leczenia na co najmniej 48 godzin przed LP.
- NOAC mogą być ponownie włączone do leczenia po 6 godzinach od LP.
- Aspiryna w niskich dawkach przeciwagregacyjnych (75 mg raz na dobę) nie musi być odstawiana przed LP.
- Nie wykazano istotnego ryzyka powikłań LP u osób stosujących NLPZ, proponuje się pominięcie dawki poprzedzającej LP planowane na kolejny dzień. Paracetamol i metamizol nie zwiększają ryzyka powikłań krwotocznych po LP.
- Kłopidogrel i prasugrel należy odstawić na 7 dni, a tikagrelor – na 5 dni przed LP.
- Zalecenia europejskie wskazują na możliwość wznowienia terapii kłopidogrelem bezpośrednio po LP.

Wprowadzenie prasugrelu i tikagreloru (leków o innych właściwościach farmakokinetycznych) trzeba odroczyć do 6 godzin po zabiegu.

- W razie konieczności nagłego odwrócenia działania leków przeciwplatek zaleca się konsultację hematologiczną (by ocenić ryzyko i korzyści związane z zastosowaniem transfuzji 2–3 jednostek koncentratu płytek krwi).
- Zaleca się unikanie LP u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zakrzepicy naczyń wieńcowych po odstawieniu LPA lub opóźnienie procedury w okresie wysokiego ryzyka powikłań. Jeśli korzyści płynące z LP przewyższają ryzyko wynikające z odstawienia LPA, należy skonsultować się z kardiologiem.
- Pacjenci z niższym ryzykiem powikłań zakrzepowych po odstawieniu LPA, np. stosujący terapię dwulekową, powinni kontynuować leczenie aspiryną po czasowym odstawieniu antagonistów P2Y12. U osób wymagających LP trzeba także rozważyć leczenie pomostowe aspiryną, jeśli stosowały monoterapię kłopidogrelem, prasugrelem czy tikagrelorem (wprowadzenie dawki przeciwagregacyjnej aspiryny na czas odstawienia antagonistów P2Y12).

Konflikt interesów

Autorki 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

- Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R et al.: Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605–2613.
- Barnes GD, Ageno W, Ansell J et al.: Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1154–1156.
- Benzon HT, Avram MJ, Green D et al.: New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013; 111 Suppl 1: i96–i113.
- Brown MW, Yilmaz TS, Kasper EM: Iatrogenic spinal hematoma as a complication of lumbar puncture: what is the risk and best management plan? *Surg Neurol Int* 2016; 7 (Suppl 22): S581–S589.
- Carabenciov ID, Hawkes MA, Hocker S: Safety of lumbar puncture performed on dual antiplatelet therapy. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 627–629.
- Desborough MJR, Oakland KA, Landoni G et al.: Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 263–272.
- Dodd KC, Emsley HCA, Desborough MJR et al.: Periprocedural antithrombotic management for lumbar puncture: Association of British Neurologists clinical guideline. *Pract Neurol* 2018; 18: 436–446.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al.: Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e326S–e350S.
- Gerner ST, Huttner HB: Patients on NOACs in the emergency room. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 40.

- Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H et al.: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999–1015.
- Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr et al.: Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2077–2087.
- Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z et al.: Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg* 2002; 95: 1691–1697.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC et al.: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64–101.
- Keeling D, Baglin T, Tait C et al.; British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011; 154: 311–324.
- Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology: Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol* 2016; 175: 602–613.
- Layton KF, Kallmes DF, Horlocker TT: Recommendations for anticoagulated patients undergoing image-guided spinal procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 468–470.
- Lee SJ, Lin YY, Hsu CW et al.: Intraventricular hematoma, subarachnoid hematoma and spinal epidural hematoma caused by lumbar puncture: an unusual complication. *Am J Med Sci* 2009; 337: 143–145.
- Massicotte A: A practice tool for the new oral anticoagulants. *Can Pharm J (Ott)* 2014; 147: 25–32.
- Mital A, Łętowska M, Chojnowski K et al.; Grupa do spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: [Polish recommendations for treatment with vitamin K antagonists]. *J Transf Med* 2013; 6: 41–47.
- Moen V, Dahlgren N, Irestedt L: Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950–959.
- Schulman S, Hwang HG, Eikelboom JW et al.: Loading dose vs. maintenance dose of warfarin for reinitiation after invasive procedures: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1254–1259.
- Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovello F et al.: The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study. *Anesth Analg* 2007; 105: 1540–1547.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al.: The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018a; 39: 1330–1393.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al.: [The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary]. *Kardiol Pol* 2018b; 76: 1283–1298.
- van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M: The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol* 2010; 148: 15–25.
- Working Party; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK: Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; The Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013; 68: 966–972.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć, wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie <http://mcjournals.com/formularz-prenumeraty-aktualnosci-neurologiczne/>.

Rules of subscription to the quarterly “Aktualności Neurologiczne”

(“Current Neurology”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to:
Account Name: Medical Communications Sp. z o.o.
Bank Name: Santander Bank Polska S.A.
Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44
Account number:
34 1090 1043 0000 0001 4310 7637
SWIFT Code/IBAN: WBKPPLPP
Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@neurologia.com.pl.