

Αιμορραγίες από το Γαστρεντερικό Σύστημα σε Ασθενείς σε Χρόνια Αντιαιμοπεταλιακή και Αντιπηκτική Αγωγή. Πρακτικές Οδηγίες για την Επανάναρξη Αγωγής και την Πρόληψη Υποτροπής

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΛΗΣ,¹
ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΗΣ,¹
ΕΛΕΝΗ ΧΡΥΣΑΝΘΟΠΟΥΛΟΥ,²
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΟΥΡΛΑΣ,¹
ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΚΑΛΙΑΜΠΑΚΟΣ,¹
ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΝΤΑΪΛΙΑΝΑΣ²

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική ΔΘΚΑ «Υγεία»

² Α' Γαστρεντερολογική Κλινική ΔΘΚΑ «Υγεία»

Λέξεις Ευρετηρίου:

Αιμορραγία Πεπτικού,
Αντιαιμοπεταλιακά,
Κουμαρινικά Αντιπηκτικά,
Νεότερα Αντιπηκτικά



Αθανάσιος Πιπιλής
Διευθυντής Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Μαυρομματαίων 9, Αθήνα 10682
a.pipilis@hygeia.gr

Ενας μεγάλος πληθυσμός ασθενών λαμβάνει χρόνια αντιθρομβωτική αγωγή για διάφορες καρδιολογικές ενδείξεις. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην στεφανιαία νόσο και μάλιστα η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης και ενός αναστολέα των υποδοχέων P2Y₁₂ (κλοπιδογρέλης, πρασουγρέλης ή τικαγκρελόρης) είναι συχνά απαραίτητη για χρονικό διάστημα 12 μηνών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή μετά από εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (stent).¹ Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά φάρμακα έχουν ένδειξη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, με θρομβοεμβολική νόσο, ή με μηχανική προσθετική βαλβίδα, ενώ πρόσφατα τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα στην μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και την φλεβοθρόμβωση.^{2,3} Δυστυχώς, η κύρια παρενέργεια των αντιθρομβωτικών φαρμάκων είναι η εμφάνιση αιμορραγίας. Το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί μια από τις συχνότερες εντοπίσεις αιμορραγικής επιπλοκής. Όταν οι ενδείξεις ακολουθούνται με προσοχή, ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μικρότερος από τον κίνδυνο θρόμβωσης και η χορήγηση είτε της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, είτε της αντιπηκτικής αγωγής, ανάλογα με την ένδειξη, θεωρείται ασφαλής και επιβεβλημένη. Όμως, ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας από το γαστρεντερικό δεν είναι μικρός και, εάν συμβεί αυτή η επιπλοκή, ο ιατρός έχει να αποφασίσει για το εάν, τότε και πώς θα επαναχορηγήσει αντιθρομβωτική αγωγή στον ασθενή του: η μη χορήγηση ή η καθυστέρηση της επανάναρξης της αντιθρομβωτικής αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση, ενώ η πρώιμη επανάναρξη να οδηγήσει σε υποτροπή της αιμορραγίας.

Για τα πρακτικά αυτά θέματα δυστυχώς δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που να καθοδηγούν την κλινική πρακτική και έτσι η όποια απόφαση αναγκαστικά θα στηρίζεται σε περιορισμένα δεδομένα από κλινικές σειρές, σε στοιχεία επιδημιολογικά και σε προσεκτική εξατομικευμένη στάθμιση διαφόρων παραμέτρων. Ο σκοπός του άρθρου αυτού είναι να δώσει στον κλινικό ιατρό τα στοιχεία εκείνα που θα τον βοηθήσουν να επιλέξει την αντιθρομβωτική στρατηγική με τον μικρότερο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας και τις πρακτικές οδηγίες για την επανάναρξη της αγωγής εφόσον συμβεί μια αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα (εξαιρουμένης της κίρσοραγίας).

Συχνότητα Εμφάνισης Γαστρεντερικής Αιμορραγίας

Η αιμορραγία πεπτικού αποτελεί μια σοβαρή κλινική κατάσταση με θνητότητα που μπορεί να φθάνει το 10% και που αυξάνει κατά πολύ το κόστος που δαπανάται για την

υγεία παγκοσμίως. Η επίπτωση της αιμορραγίας πεπτικού είναι 100-200 περιστατικά ανά 100.000 γενικού πληθυσμού ανά έτος, με αποτέλεσμα περίπου 300.000 νοσηλείες ετησίως.^{4,5} Η αναλογία αιμορραγίας ανωτέρου προς κατώτερου πεπτικού είναι 4-5 προς 1. Με την πάροδο της ηλικίας, όμως, η αναλογία αυτή μικραίνει λόγω εμφάνισης πιο συχνά στα ηλικιωμένα άτομα εκκολπωμάτων, αγγειοδυσπλασιών και όγκων παχέος εντέρου.⁶

Τις τελευταίες δεκαετίες οι επιτυχείς θεραπείες εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, η ευρεία χρήση φαρμάκων της κατηγορίας αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPI) και η ολοένα προσεκτικότερη και βάσει ενδείξεων χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) έχει οδηγήσει σε μείωση της επίπτωσης της αιμορραγίας, κυρίως του ανωτέρου πεπτικού. Η θνητότητα παραμένει περί το 10% για τις αιμορραγίες ανωτέρου και περί το 2-4% για εκείνες του κατώτερου πεπτικού, παρά τις εξελίξεις στον τομέα της ενδοσκοπικής παρέμβασης και αιμόστασης, διότι συχνά η θνητότητα δεν οφείλεται στην αιμορραγία καθ' εαυτή αλλά στην υποκείμενη συνοδό νόσο.

Είναι αναμενόμενο, η οποιαδήποτε αντιθρομβωτική αγωγή, είτε πρόκειται για τα κλασικά φάρμακα είτε για τα νεότερα, να αυξάνει σε άλλοτε άλλο βαθμό τον κίνδυνο αιμορραγίας από το πεπτικό.

Αντιαιμοπεταλιακά

Η απλή χορήγηση ασπιρίνης είναι η βασική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην πρωτογενή όμως πρόληψη η χρήση της ασπιρίνης παραμένει αμφιλεγόμενη και μάλλον αντενδείκνυται (εκτός αν υπάρχει ιδιαίτερα υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος) ακριβώς λόγω της πιθανότητας να υπάρξει γαστρεντερική αιμορραγία. Στην συλλογική ανάλυση των μελετών πρωτογενούς πρόληψης που αναφέρεται σε 660.000 ανθρωπο-έτη παρακολούθησης, η χρήση ασπιρίνης προλαμβάνει σε απόλυτο αριθμό για κάθε 10.000 θεραπευόμενους ασθενείς και για διάστημα ενός έτους, 5 νέα εμφράγματα και έναν αγγειακό θάνατο, προκαλώντας, όμως, 3 επιπλέον μείζονες αιμορραγίες (οι περισσότερες από τις οποίες εντοπιζόμενες στο γαστρεντερικό σύστημα).⁷ Υπάρχει, όντως, μια μη ευνοϊκή αναλογία οφέλους/κινδύνου. Αντίθετα, στην μελέτη CURE, σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη για διάστημα 9-12 μηνών σε 1000 ασθενείς προλαμβάνει 23 νέα καρδιαγγειακά επεισόδια με κόστος 10 επιπλέον μείζονες αιμορραγίες (το 1/3

από το πεπτικό).⁸ Εδώ η αναλογία οφέλους/κινδύνου θεωρείται αποδεκτή και έτσι η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί την βασική αντιθρομβωτική αγωγή μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και την τοποθέτηση stent.

Τα δύο νεότερα αντιαιμοπεταλιακά που προσαθούν να αντικαταστήσουν την καλά μελετημένη κλοπιδογρέλη και ήδη χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η πρασουγρέλη και η τικαγκρελόρη. Και τα δύο σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη, ως ισχυρότερα, προκαλούν περισσότερες αιμορραγίες πεπτικού.⁹⁻¹¹

Ήδη, στις συστάσεις για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων υπάρχει προειδοποίηση για προσοχή στην χρήση πρασουγρέλης σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.¹

Αντιπηκτική Αγωγή (κουμαρινικά και νεότερα)

Στις κύριες ενδείξεις των κουμαρινικών, όπως την κολπική μαρμαρυγή και την ύπαρξη μηχανικής βαλβίδος, το όφελος από την πρόληψη θρομβοεμβολής υπερβαίνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ακόμα και στους ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών με κολπική μαρμαρυγή τα κουμαρινικά σε σύγκριση με την ασπιρίνη όχι μόνον μειώνουν την πιθανότητα ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αλλά είναι και ασφαλέστερα από πλευράς μείζονων αιμορραγιών.¹² Γενικά ο ετήσιος κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας με κουμαρινικά υπολογίζεται σε 2-3% ανάλογα με διάφορους παράγοντες κινδύνου (όπως θα περιγραφεί στην συνέχεια). Περίπου το 45% των μείζονων αιμορραγιών σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό κουμαρινική αγωγή έχει εντόπιση στο πεπτικό.¹³

Τα νεότερα αντιπηκτικά που έχουν ένδειξη και ήδη χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή είναι το dabigatran (άμεσος αναστολέας θρομβίνης), το rivaroxaban, το apixaban και το edoxaban (αναστολείς του παράγοντα Χα).¹⁴ Σε σύγκριση με τα κουμαρινικά, το rivaroxaban σε δόση 20mg x 1 και το dabigatran σε δόση 150mg x 2 γενικά αυξάνουν τις αιμορραγίες από το γαστρεντερικό, ενώ το dabigatran σε δόση 110mg x 2 τις αυξάνει σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.^{13,15,16} Μάλιστα, στην μελέτη RE-LY φαίνεται ότι το dabigatran σχετίζεται περισσότερο με αύξηση ειδικά των αιμορραγιών από το κατώτερο πεπτικό. Το apixaban δεν φαίνεται να αυξάνει τις αιμορραγίες πεπτικού σε σύγκριση με τα κουμαρινικά.¹⁷ Το edoxaban στην δόση των 60 mg σχετιζόταν με αύξηση των γαστρεντερικών αιμορραγιών σε σύγκρι-

ση με τα κουμαρινικά, ενώ η δόση των 30 mg ήταν μεν ασφαλέστερη όσον αφορά τις αιμορραγίες υστερούσε όμως σε προστασία από ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.¹⁸

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται τα δεδομένα από τις κύριες μελέτες αντιθρομβωτικών ως προς την εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας γαστρεντερικού.^{7-10,13,15-22} Να σημειωθεί ότι συγκρίνονται διαφορετικές στρατηγικές αντιθρομβωτικής αγωγής και κάθε μελέτη έχει διαφορετικό πληθυσμό ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά (για παράδειγμα, οι ασθενείς των μεγαλύτερων ηλικίας σε σύγκριση με τους ασθενείς των μελετών στεφανιαίας νόσου). Όπως αναφέρθηκε ήδη, τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά (πρασουγρέλη και τικαγκρελόρη) ως ισχυρότερα αυξάνουν τον κίνδυνο συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη ενώ τα νεότερα αντιπηκτικά (dabigatran, rivaroxaban, edoxaban), παρότι είναι ασφαλέστερα όσον αφορά τις ενδοκράνιες αιμορραγίες σε σύγκριση με τα κουμαρινικά, δεν είναι ασφαλέστερα όσον αφορά τις γαστρεντερικές αιμορραγίες.²³ Να σημειωθεί ότι σε πολλές από τις μελέτες του πίνακα 1 οι ασθενείς

με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας αποκλείονταν. Επομένως, πιθανότατα, ο κίνδυνος αιμορραγίας πεπτικού να υποεκτιμάται και στην πραγματικότητα να είναι υψηλότερος.²⁴

Παράγοντες Κινδύνου Αιμορραγίας από Αντιαιμοπεταλιακά και Αντιπηκτικά

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα σχετίζονται αφενός με την ύπαρξη υποκείμενης γαστρεντερικής παθολογίας και αφετέρου με την ύπαρξη άλλων παραγόντων (κυρίως μεγάλη ηλικία, νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό προηγούμενης αιμορραγίας) καθώς και με την χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής.

Το πεπτικό έλκος είναι η συχνότερη αιτία αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό, με συχνότητα που σε παλαιότερες μελέτες έφθανε το 50%, αλλά σε πιο πρόσφατες μεγάλες σειρές το 33%. Η οισοφα-

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΝΔΕΙΞΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΣΤΙΣ ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΟΜΑΔΕΣ
ATC (7)	Έμφραγμα	2 έτη	συνήθης έν. αντιαιμοπεταλιακών	0,25% έν. 0,31% (*)
ATC (7)	ΑΕΕ	2 έτη	συνήθης έν. αντιαιμοπεταλιακών	0,47% έν. 0,97% (*)
ATC (7)	Υψηλού κινδύνου	2 έτη	συνήθης έν. αντιαιμοπεταλιακών	1,71% έν. 2,58% (*)
CURE (8)	ΟΣΣ	12 μήνες	ασπιρίνη έν. ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη	0,7% έν. 1,3%
TRITON (9)	ΟΣΣ	15 μήνες	ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη έν. ασπιρίνη+πρασουγρέλη	1,22% έν. 1,61%
PLATO (10)	ΟΣΣ	12 μήνες	ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη έν. ασπιρίνη+τικαγκρελόρη	1,94% έν. 2,26%
ACTIVE-A (19)	KM	3,6 έτη	ασπιρίνη έν. ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη	0,5% έν. 1,1% (ανά έτος)
Μετα-ανάλυση μελετών KM (20)	KM	2-4 έτη	Συνήθης έν. κουμαρινικών	0,3% λιγότερες (ανά έτος) (*)
ACTIVE-W (21)	KM	1,5 έτη	ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη έν. κουμαρινικών	2,42% έν. 2,21% (*) (ανά έτος)
RE-LY (15,16)	KM	2 έτη	A) Dabigatran 110/150mg έν.κουμαρινικών (<75ετών) B) Dabigatran 110/150mg έν. Κουμαρινικών (>75ετών)	0,84%/1,22% έν. 1,03% (ανά έτος) 2,19%/2,80% έν. 1,59% (ανά έτος)
ROCKET-AF (13)	KM	2 έτη	Rivaroxaban έν. κουμαρινικών	3,15% έν. 2,16% (ανά έτος)
ARISTOTLE (17)	KM	1,8 έτη	Apixaban έν. κουμαρινικών	0,76% έν. 0,86% (ανά έτος)
ENGAGE AF (18)	KM	2,8 έτη	Edoxaban 60/30mg έν. κουμαρινικών	1,51%/0,82% έν. 1,23% (ανά έτος)
Meschengieser (22)	Μηχανικές βαλβίδες	2 έτη	Ήπια κουμαρινικά +ασπιρίνη έν. Υψηλής κουμαρινικής	0,76% έν. 2,12% (ανά έτος)

AEE=αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο • KM=κολπική μαρμαρυγή • ΟΣΣ=οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

(*) μείζονες αιμορραγίες χωρίς αναφορά σε εντόπιση (εκτιμάται ότι το 30-45% αυτών έχουν εντόπιση στο γαστρεντερικό)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Εμφάνιση μείζονος αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σε μελέτες διάφορων αντιθρομβωτικών θεραπειών.

γίτιδα, η διαβρωτική γαστρίτιδα και η βολβίτιδα ακολουθούν σε συχνότητα, ενώ πιο σπάνιες αιτίες είναι το σύνδρομο Mallory-Weiss, οι αγγειοδυσπλασίες, τα νεοπλασμάτα και η βλάβη Dieulafoy.²⁵⁻²⁷

Οι αιμορραγίες από το κατώτερο πεπτικό (στοιχεία από διάφορες σειρές) προέρχονται από εκκολπώματωση (30-40%), αιμορροϊδοπάθεια (5-14%), αγγειοδυσπλασία ή ισχαιμική αγγειακή νόσο (10-37%), φλεγμονώδη νόσο (9-18%), καρκίνο/πολύποδα (10-14%) ή άλλα σπανιότερα αίτια.^{28,29}

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα συμβάλλουν στην δημιουργία ελκών και διαβρώσεων στο γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ τα αντιπηκτικά προκαλούν αιμορραγία από ήδη υπάρχουσες βλάβες.

Η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγίας με την ασπιρίνη, ως μονοθεραπεία, σχετίζεται με την δόσολογία. Η δόση των 300 mg διπλασιάζει τον κίνδυνο σε σύγκριση με την δόσολογία των 100 mg.³⁰ Για τον λόγο αυτό, πάντοτε προτιμάται η εξίσου αποτελεσματική και περισσότερο ασφαλή μικρή δόση. Η εντεροδιαλυτή μορφή ασπιρίνης φαίνεται να έχει μικρότερο κίνδυνο απώλειας αίματος σε σύγκριση με την κλασική ασπιρίνη αν και υπάρχει διχογνωμία στο θέμα αυτό.^{31,32} Η χορήγηση δεύτερου αντιαιμοπεταλιακού, σε συγχρόνηση με ασπιρίνη, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο (όπως εξηγήθηκε παραπάνω). Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων, με στάθμιση για πολλούς παράγοντες κινδύνου, βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού ήταν 3,7 για την χαμηλή δόση ασπιρίνης, 2,8 για την κλοπιδογρέλη και 16,4 για τον συνδυασμό.³⁰ Εξάλλου, στην μελέτη CURE, οι μείζονες αιμορραγίες με τον συνδυασμό ασπιρίνης-κλοπιδογρέλης διέφεραν σημαντικά ανάλογα με την δόση της ασπιρίνης. Ήταν 4,9%, 3,5% και 2,5% όταν η δόση της ασπιρίνης στον συνδυασμό με 75 mg κλοπιδογρέλης ήταν αντίστοιχα 300mg, 100-300mg και <100mg.⁸ Τα ΜΣΑΦ είναι η πλέον συχνά συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας πεπτικού.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας με τα κουμαρινικά σχετίζεται με συγκεκριμένους προδιαθεσικούς παράγοντες. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή έχουν προταθεί αρκετά συστήματα υπολογισμού του κινδύνου τα οποία, αν και δεν αναφέρονται ειδικά στις αιμορραγίες πεπτικού, έχουν αξία καθώς μεγάλο μέρος των αιμορραγιών εντοπίζεται, όντως, στο πεπτικό. Τα πλέον δημοφιλή συστήματα βαθμονόμησης του αιμορραγικού κινδύνου είναι το HASBLED και το ATRIA (Πίνακας 2).³³ Υψηλές τιμές INR σχετίζονται με εμφάνιση αιμορραγίας αλλά πρέπει να τονισθεί ότι συχνότατα η αιμορραγική επιπλοκή θα συμβεί με το INR εντός των θεραπευτικών ορίων.^{34,35}

HASBLED SCORE		ATRIA SCORE	
Παράμετρος	βαθμοί	Παράμετρος	βαθμοί
Υπέρταση	1	Αναιμία	3
Νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια	1 ή 2	Νεφρική ανεπάρκεια	3
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1	Ηλικία >75 ετών	2
Αιμορραγία	1	Ιστορικό αιμορραγίας	1
Διακυμάνσεις INR	1	Υπέρταση	1
Ηλικία > 65 ετών	1		
Λήψη φαρμάκων ή αλκοόλ	1 ή 2		
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΚΟΡ	0-9	ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΚΟΡ	0-10
0-2=χαμηλός κίνδυνος (<2,5%/έτος)		0-3=χαμηλός κίνδυνος (<1%/έτος)	
3-4=μέτριος κίνδυνος (2,5-5%/έτος)		4=μέτριος κίνδυνος (1-5%/έτος)	
5-9=υψηλός κίνδυνος (5-20%/έτος)		5-10=υψηλός κίνδυνος (5-17%/έτος)	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Συστήματα βαθμονόμησης αιμορραγικού κινδύνου από κουμαρινικά (βασισμένα σε σειρές ασθενών με κολπική μαρμαρυγή)

Παράμετροι Σχετικοί με την Επανεναρξη Αντιπηκτικής Αγωγής

Η αντιμετώπιση της αιμορραγίας ξεφεύγει από τον σκοπό του άρθρου αυτού. Φυσικά, η διακοπή του αντιθρομβωτικού είναι επιβεβλημένη, όμως η αναστροφή της δράσης όλων των φαρμάκων είναι προβληματική. Η αντιαιμοπεταλιακή δράση δεν μπορεί να αναστραφεί και σε συνεχιζόμενη αιμορραγία μπορεί να χρειασθεί χορήγηση αιμοπεταλίων. Για την αναστροφή της δράσης των κουμαρινικών, έχουν θέση η χορήγηση βιταμίνης Κ, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP), προθρομβινικού συμπλέγματος (PCC) και ανασυνδυασμένου παράγοντα VII.³⁶ Όμως, η αναστροφή δεν είναι άμεση, ακολουθεί συχνά προθρομβωτική κατάσταση και υπάρχουν παρενέργειες. Τα νεότερα αντιπηκτικά δεν έχουν ειδικό αντίδοτο αλλά δεν φαίνεται να υστερούν ιδιαίτερα των κουμαρινικών λόγω της ταχείας αποδρομής της δράσης τους (με την προϋπόθεση καλής νεφρικής λειτουργίας).

Μετά την επίτευξη της αιμόστασης, το κλινικό ερώτημα για τον ιατρό είναι εάν, πότε και πώς θα επαναχορηγήσει την αντιθρομβωτική αγωγή στον ασθενή του. Οι παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας και ο κίνδυνος θρομβοεμβολής λόγω της προϋπάρχουσας κατάστασης για την οποία είχε χορηγηθεί αντιθρομβωτική αγωγή πριν το συμβάν. Άλλωστε, και η επίσημη οδηγία της Αμερικανικής Ενδοσκοπικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας είναι ότι γίνεται επανεναρξη των αντιθρομβωτικών φαρμάκων, όταν ο κίνδυνος θρομβοεμβολικού επεισοδίου είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορ-

ραγίας. Αυτό σημαίνει, ότι η κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξατομικεύεται και η κοινή απόφαση του καρδιολόγου και του γαστρεντερολόγου να βασίζεται στις ενδείξεις και το ιστορικό του συγκεκριμένου ασθενή.³⁷

Κίνδυνος Υποτροπής Αιμορραγίας

Η πιθανότητα υποτροπής αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικά δεν μπορεί να καθορισθεί με ακρίβεια, εξαρτάται όμως από διάφορους παράγοντες όπως τα ενδοσκοπικά ευρήματα, την αιμοδυναμική αστάθεια και την συννοσηρότητα. Όσον αφορά τα ενδοσκοπικά ευρήματα, σε ασθενείς με πεπτικό έλκος με καθαρό πυθμένα, η πιθανότητα υποτροπής είναι μόλις 5%, ενώ όταν υπάρχουν στίγματα πρόσφατης αιμορραγίας η υποτροπή μπορεί να φθάσει το 55%. Με βάση μια πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση φαίνεται ότι η ενεργός αιμορραγία κατά την ενδοσκόπηση, το μεγάλο μέγεθος του έλκους (>1-2 cm) και η εντόπιση του έλκους στο οπίσθιο τοίχωμα του βολβού και στο έλασσον γαστρικό τόξο σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο επανααιμορραγίας.³⁸

Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα εκτίμησης του κινδύνου επανααιμορραγίας πεπτικού (π.χ. Blatchford, Rockall και Baylor College) με πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο το Rockall score, το οποίο συνδυάζει κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Εκτιμά τον κίνδυνο επανααιμορραγίας μετά από αιμόσταση και την θνητότητα. Ασθενείς με Rockall score <2 θεωρούνται μικρού κινδύνου για επανααιμορραγία, ενώ ασθενείς με score >8 έχουν υψηλή

θνητότητα (Πίνακας 3).³⁹

Σε τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών με αιμορραγία από πεπτικό έλκος, η πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας εντός 30 ημερών ήταν στην ομάδα placebo 22,5% έναντι μόνον 6,7% στην ομάδα που έλαβε ομεπραζόλη. Και στις δύο ομάδες, η πλειοψηφία των υποτροπών καταγράφηκε τις πρώτες 5-7 ημέρες. Από την 7η ημέρα και μετά οι υποτροπές ήταν σπάνιες.⁴⁰ Σε συλλογική ανάλυση 93 μελετών με ασθενείς με πεπτικό έλκος βρέθηκε ότι η υποτροπή της αιμορραγίας εντός της πρώτης εβδομάδος ήταν 14%, με κυριότερους παράγοντες κινδύνου την χρήση ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ, την ύπαρξη ελικοβακτηριδίου και το μεγάλο μέγεθος του έλκους.⁴¹ Σε ασθενείς με δυσκολοδιάγνωστη αιτία αιμορραγίας στους οποίους έγινε χρήση ενδοσκοπικής κάψουλας φάνηκε ότι οι υποτροπές της αιμορραγίας ήταν συχνότερες σε όσους ασθενείς η μελέτη έδειξε ασαφή ευρήματα συγκριτικά με τους ασθενείς όπου η μελέτη απεκάλυψε σημαντικά ευρήματα επιδεχόμενα αντιμετώπισης (50% έναντι 27%). Γενικά οι υποτροπές ήταν λιγότερες όταν πραγματοποιήθηκε θεραπευτική παρέμβαση. Η νόσος με τις περισσότερες υποτροπές ήταν η αγγειοδυσπλασία και τα έλκη που δεν αντιμετωπίστηκαν ριζικά.⁴² Σε αντίθεση με το ανώτερο πεπτικό, όσον αφορά τις αιμορραγίες κατώτερου πεπτικού, παρότι αρκετές μελέτες έχουν προτείνει κλινικά προγνωστικά κριτήρια διάκρισης των ασθενών σε κατηγορίες χαμηλού και υψηλού κινδύνου για επανααιμορραγία, δεν υπάρχει κάποιο έγκυρο προγνωστικό μοντέλο. Σε αιμορραγία από εκκολπώματα, φαίνεται πως ο κίνδυνος υποτροπής το πρώτο έτος είναι 9% και φθάνει το 25% στην τετραετία.²⁸ Όταν το αίτιο της αιμορραγίας αντιμετωπίζεται χειρουργικά, όπως για παράδειγμα με εκτομή των εκκολπωμάτων ή με αφαίρεση της νεοπλασίας, τότε ο κίνδυνος υποτροπής της αιμορραγίας σχεδόν εκμηδενίζεται.⁴³

Κίνδυνος Θρόμβωσης Λόγω Διακοπής Αντιθρομβωτικής Αγωγής

Η παράμετρος που ενδιαφέρει τον κλινικό ιατρό είναι για πόσο διάστημα μπορεί να παραμείνει χωρίς αντιθρομβωτική αγωγή ο ασθενής του. Ο κίνδυνος για μελλοντική αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση εξαρτάται φυσικά από την ένδειξη για την οποία ο ασθενής ελάμβανε αντιθρομβωτική αγωγή πριν το συμβάν.

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Υψηλός κίνδυνος αρτηριακής θρόμβωσης σε περίπτωση διακοπής της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής υπάρχει σε πρόσφατη τοποθέτηση stent (1 μήνας για τα απλά, 6-12 μήνες για τα φαρμακευτικά) και

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ			
	0	1	2	3
Ηλικία	<60	60-79	>80	
Αιμοδυναμική αστάθεια	Όχι	ΣΑΠ>100mmHg Σφύξεις>100/min	ΣΑΠ<100mmHg	
Συνοδά νοσήματα	Όχι		Καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια	Νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια, μεταστατικός καρκίνος
Διάγνωση	Mallory-Weiss		Κακοήθεια ανωτέρου πεπτικού	
Αιμορραγία	Όχι		Αιμορραγικά στίγματα	

(Ασθενείς με Rockall score <2 θεωρούνται μικρού κινδύνου για επανααιμορραγία. Ασθενείς με score >8 έχουν υψηλή θνητότητα ΣΑΠ=συστολική αρτηριακή πίεση)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σύστημα βαθμονόμησης κινδύνου υποτροπής γαστρεντερικής αιμορραγίας (Rockall score)

σε πρόσφατο στεφανιαίο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (3 μήνες). Μέτριος κίνδυνος από διακοπή υπάρχει σε αγγειακά επεισόδια μετά το πρώτο 3μηνο ή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ενώ ο κίνδυνος είναι χαμηλός όταν η ένδειξη για τα αντιαιμοπεταλιακά ήταν απλώς η πρωτογενής πρόληψη. Ο κίνδυνος θρόμβωσης και εκδήλωσης ενός οξέος επεισοδίου σε περίπτωση διακοπής έχει μελετηθεί σε μεγάλες σειρές ασθενών με στεφανιαία νόσο, αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή τοποθέτηση stent και γενικά υπολογίζεται ότι είναι τριπλάσιος (σχετικός κίνδυνος 3,14) σε σύγκριση με την περίπτωση μη διακοπής. Ειδικά για ασθενείς με πρόσφατο stent ο κίνδυνος είναι πολλαπλάσιος (σχετικός κίνδυνος 89,7).^{44,45} Μάλιστα, ο μέσος χρόνος από την διακοπή μέχρι την κλινική εκδήλωση μιας θρομβωτικής επιπλοκής είναι 10 ημέρες. Πράγματι, σε καταγραφικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι στο 10% των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων είχε προηγηθεί διακοπή ήδη χορηγούμενης αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και μάλιστα ο μέσος χρόνος από την διακοπή μέχρι την εκδήλωση εμφράγματος είναι 8 ημέρες, μέχρι την εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου 14 ημέρες και μέχρι την εκδήλωση ισχαιμικού επεισοδίου από περιφερικά αγγεία 25 ημέρες.⁴⁶ Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου καλό είναι να μην διακόπτεται η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο των 10 ημερών. Ως γνωστόν, λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο των αιμοπεταλίων, με την διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (που έχει μη αναστρέψιμη δράση), σε 7-10 ημέρες πάνω από το 90% των αιμοπεταλίων θα είναι δραστικά.

Αντιπηκτική αγωγή

Η κυριότερη ένδειξη για αντιπηκτικά είναι η κολπική μαρμαρυγή και η ύπαρξη μεταλλικής καρδιακής βαλβίδος. Πιο σπάνια ένδειξη είναι η φλεβοθρόμβωση και το ιστορικό πνευμονικής εμβολής. Στον πίνακα 4 παρατίθενται οι καταστάσεις με υψηλό (>10% ανά έτος), μέτριο (4-10% ανά έτος) ή χαμηλό κίνδυνο (<4% ανά έτος) για εμφάνιση θρόμβωσης ή εμβολής σε ασθενείς με προσθετική βαλβίδα ή κολπική μαρμαρυγή εφόσον παραμείνουν χωρίς αντιπηκτική αγωγή. Ο υψηλότερος κίνδυνος υπάρχει για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προηγούμενο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και για ασθενείς με μεταλλική βαλβίδα στην θέση της μιτροειδούς και ως εκ τούτου αυτοί οι ασθενείς καλό είναι να μην παραμένουν επί μακρόν εκτός αντιπηκτικής αγωγής.⁴⁷⁻⁴⁹ Η πνευμονική εμβολή έχει έναν κίνδυνο υποτροπής περίπου 2-4% ανά έτος, εκτός αν συνυπάρχει σοβαρή θρομβοφιλία.⁵⁰

Ο θεωρητικός κίνδυνος θρόμβωσης σε περίπτω-

ση διακοπής δεν συμβαδίζει πάντα με τις μελέτες παρατήρησης. Για παράδειγμα, σε σειρές ασθενών με μηχανική βαλβίδα που παρέμειναν χωρίς αντιπηκτική αγωγή για 7-14 ημέρες λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας δεν παρατηρήθηκαν θρομβώσεις.⁵¹

Δεδομένα από Μελέτες Επανεναρξης Αντιθρομβωτικής Αγωγής Μετά από Αιμορραγία Πεπτικού

Οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τις κλινικές αποφάσεις είναι ελάχιστες. Εξ άλλου, οι κλινικές μη τυχαίοποιημένες σειρές έχουν ενδεχόμενη μεροληψία όσον αφορά την έναρξη ή μη της αντιπηκτικής αγωγής. Ο θεράπων ιατρός, συχνά με υποκειμενικά κριτήρια, χορηγεί την αγωγή σε όσους θεωρεί χαμηλού κινδύνου για υποτροπή αιμορραγίας ενώ καθυστερεί την επανεναρξη σε όσους θεωρεί (ίσως λανθασμένα) υψηλού κινδύνου για αιμορραγία.

Σε μια μελέτη, 150 περίπου ασθενείς σε χρόνια αγωγή με ασπιρίνη που υπέστησαν αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού τυχαίοποιήθηκαν αμέσως μετά την ενδοσκοπική αιμόσταση να λάβουν για 8 εβδομάδες χαμηλή δόση ασπιρίνης ή placebo. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν για 72 ώρες παντοπραζόλη ενδοφλέβια (8mg/h) και στην συνέχεια πλήρη δόση από το στόμα. Η πιθανότητα υποτροπής της αιμορραγίας ήταν 10,3% έναντι 5,4% για την ομάδα ασπιρίνης και την ομάδα placebo, αντίστοιχα. Όμως, η θνητότητα, από κάθε αιτία (όχι μόνον θρομβωτική αλλά και λόγω υποτροπής της αιμορραγίας) ήταν σημαντικά μικρότερη με την επανεναρξη της ασπιρίνης (1,3% έναντι 10%).⁵² Τα δεδομένα αυτά αν και προέρχονται από ένα σχετικά μικρό αριθμό ασθενών συνηγορούν υπέρ της άμεσης ενδοσκοπικής αιμόστασης σε συνδυασμό με χορήγηση υψηλών δόσεων PPI και της πρώιμης επανεναρξης ασπιρίνης (εντός 5 ημερών), παρά τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας. Βέβαια είναι λογικό σε ασθενείς που λαμβάνουν την ασπιρίνη ως πρωτογενή πρόληψη να επανεξετάζεται η αναγκαιότητα χορήγησής της ή η επαναχορήγηση να γίνεται αργότερα.⁵³

Μια αναδρομική μελέτη περιέλαβε 1329 ασθενείς, με μέσο όρο ηλικίας 76 έτη, υπό αντιπηκτική αγωγή, που αιμορράγησαν από το πεπτικό. Σε 653 από τους ασθενείς αυτούς επαναχορηγήθηκε κουμαρινική αγωγή. Σε ανάλυση με στάθμιση για τον χρόνο επανεναρξης βρέθηκε ότι η επανεναρξη των κουμαρινικών μετά από 7 ημέρες συσχετίστηκε με μείωση της θνητότητας και των θρομβοεμβολικών

ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΥΨΗΛΟΣ (>10%/ ΕΤΟΣ)	ΜΕΤΡΙΟΣ (4-10%/ ΕΤΟΣ)	ΧΑΜΗΛΟΣ (<4%/ ΕΤΟΣ)
ΠΡΟΣΘΕΤΙΚΕΣ ΒΑΛΒΙΔΕΣ		
<ul style="list-style-type: none"> - Κάθε τύπος μπροειδούς βαλβίδος - Παλαιού τύπου αορτική βαλβίδα (κλωβού-σφαιράρας, μονού δίσκου) - Πρόσφατο (<6 μήνες) ΑΕΕ 	<ul style="list-style-type: none"> - Δίφυλλη αορτική βαλβίδα και ένα από τα ακόλουθα: Κολπική μαρμαρυγή, ιστορικό ΑΕΕ, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηλικία > 75 ετών 	<ul style="list-style-type: none"> - Δίφυλλη αορτική βαλβίδα χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή άλλο παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ		
<ul style="list-style-type: none"> - CHADS₂ score* 5-6 - Πρόσφατο (<3 μήνες) ΑΕΕ - Ρευματική βαλβιδική νόσος 	<ul style="list-style-type: none"> - CHADS₂ score* 3-4 - CHADS₂ score* 2 (αλλά χωρίς ιστορικό ΑΕΕ) 	<ul style="list-style-type: none"> - CHADS₂ score* 0-1 - CHADS₂ score* 2 (αλλά χωρίς ιστορικό ΑΕΕ)
<p>*CHADS₂ score: C= Καρδιακή ανεπάρκεια: 1 βαθμός, H= Υπέρταση: 1 βαθμός, A= Ηλικία >75 ετών: 1 βαθμός, D= Διαβήτης: 1 βαθμός, S= ΑΕΕ παροδικό ή μόνιμο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: 2 βαθμοί</p>		
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Κίνδυνος θρόμβωσης χωρίς αντιπηκτική αγωγή		

επεισοδίων και όχι με αυξημένη επίπτωση υποτροπής της αιμορραγίας του πεπτικού συγκριτικά με την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά από 30 ημέρες.⁵⁴ Σε μια διαφορετική ανάλυση, προφανώς της ίδιας σειράς ασθενών, συγκρίθηκε η σχετική πρώιμη επανέναρξη των κουμαρινικών (15-30 ημέρες) με την πιο συντηρητική επανέναρξη (μετά τις 30 ημέρες) σε σχέση με τον υπολογιζόμενο αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο (ανάλογα με το HASBLED και το CHADS₂). Ο κίνδυνος εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου εντός 12μήνου ήταν σαφώς μικρότερος με την πρωιμότερη επανέναρξη για όλους τους ασθενείς. Η υποτροπή αιμορραγίας εντός 3μήνου ήταν διπλάσια μόνον στους ασθενείς με υψηλό HASBLED score, ενώ δεν ήταν αυξημένη στους ασθενείς με χαμηλό HASBLED score. Επομένως, η αντικειμενική εκτίμηση του αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να έχει κλινική χρησιμότητα στην λήψη απόφασης.⁵⁵

Σε άλλη μελέτη 442 ασθενών (με διάφορες ενδείξεις για κουμαρινικά) που αιμορράγησαν από το πεπτικό, οι 260 ξεκίνησαν τα αντιπηκτικά, κατά μέσο όρο την 4η ημέρα, ενώ οι υπόλοιποι 182 τα διέκοψαν. Η πρώιμη επανέναρξη σχετιζόταν με 95% μείωση των θρομβωτικών επιπλοκών σε διάστημα 90 ημερών (0,4% έναντι 5,5%) με κόστος τον διπλασιασμό των αιμορραγικών υποτροπών (10% έναντι 5,5%), μια διαφορά που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.⁵⁶ Οι περισσότερες αιμορραγίες καταγράφηκαν στους ασθενείς που ξεκίνησαν τα κουμαρινικά από την 1η έως την 7η ημέρα. Επίσης, σε άλλη μικρή σειρά 58 ασθενών με βαλβιδοπάθεια αλλά χωρίς μηχανική βαλβίδα, υπό κουμαρινική αγωγή και με

αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, βρέθηκε ότι στους 6 από τους 36 ασθενείς στους οποίους δεν επαναχορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή τα θρομβοεμβολικά επεισόδια παρουσιάστηκαν από την 21η ημέρα και μετά.⁵⁷ Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επανέναρξη μοιάζει ασφαλής περί την 7η ημέρα ενώ καλό είναι να μην καθυστερήσει πέραν των 3 εβδομάδων.

Σταθμίζοντας τους Κινδύνους

Με βάση όλα τα δεδομένα που αναφέρθηκαν, ο κλινικός ιατρός καλείται να αποφασίσει εάν και πότε θα επαναχορηγήσει αντιθρομβωτικά στον ασθενή. Ήδη, υπάρχει η ψυχολογική αντίδραση να μην δοθεί αντιπηκτικό ξανά (ή τουλάχιστον όχι πρώιμα) καθώς η αγωγή θεωρήθηκε υπεύθυνη για την γαστρεντερική αιμορραγία. Η νέα κατάσταση που διαμορφώνεται μετά την αιμορραγία επιβάλλει λεπτομερή συζήτηση και ενημέρωση του ασθενή και των οικείων για τα οφέλη και τους κινδύνους.

Στον πίνακα 5 συνοψίζονται διάφοροι κλινικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται αφενός με τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας και αφετέρου με τον κίνδυνο θρόμβωσης. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων βαρύνει την ζυγαριά υπέρ ή κατά της πρώιμης επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής. Ο ασθενής στον οποίο θα υπάρξει η μικρότερη ανησυχία από την πρώιμη επανέναρξη της αντιπηκτικής

ΥΠΕΡ	ΚΑΤΑ
Ριζική αντιμετώπιση της αιτίας της αιμορραγίας	Αγνωστη υποκείμενη παθολογία, ή μη αντιμετωπίσιμη αιτία
Αιμορραγία με υψηλό INR	Αιμορραγία παρά την καλή ρύθμιση INR
Αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού που συνέβη χωρίς προηγούμενη χρήση PPI	Αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού παρά την λήψη PPI
Υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος εφόσον παρασθθεί η διακοπή της αντισπηκτικής αγωγής: <ul style="list-style-type: none"> - πρόσφατο stent - πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ 	Σχετικά χαμηλός θρομβωτικός κίνδυνος: <ul style="list-style-type: none"> - λήψη αντισπηκτικών για πρωτογενή πρόληψη - λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε δίφυλλη αορτική μηχανική βαλβίδα - λήψη αντιπηκτικής αγωγής σε ΚΜ με χαμηλό CHADS₂ score
Υψηλός θρομβωτικός κίνδυνος εφόσον παρασθθεί η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής: <ul style="list-style-type: none"> - μηχανική βαλβίδα - ΚΜ με υψηλό CHADS₂ score (ιδίως με ιστορικό ΑΕΕ) 	

ΑΕΕ=αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΚΜ=κολπική μαρμαρυγή, PPI=αναστολέας ανιλίας πρωτονίων

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Κλινικοί και άλλοι παράγοντες υπέρ ή κατά της πρώιμης επανέναρξης αντιθρομβωτικής αγωγής

αγωγής είναι εκείνος με μικρό κίνδυνο υποτροπής (π.χ. αιμορραγία από μια δυνητικά προλήψιμη κατάσταση ή μετά από ριζική θεραπεία της αιμορραγίας) και συγχρόνως υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο. Αντίθετα, στον ασθενή με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (π.χ. αιμορραγία από αγγειοδυσπλασία του λεπτού εντέρου, αιμορραγία παρά την καλή ρύθμιση αντιπηκτικής αγωγής) θα είναι προτιμότερη η καθυστέρηση της επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής ιδίως αν συνυπάρχει και χαμηλός θρομβωτικός κίνδυνος (π.χ. κολπική μαρμαρυγή χωρίς ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού). Η πλειοψηφία όμως ασθενών δεν ανήκουν σε τόσο διακριτές ομάδες και η απόφαση είναι ιδιαίτερα δύσκολη και πρέπει να εξατομικεύεται.

Πρακτικές Οδηγίες για τον Τρόπο Επανάρξης

Αντιαιμοπεταλιακά

Εάν η αιμορραγία συνέβη με απλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η ελάττωση της δόσης, η αλλαγή σε άλλο αντιαιμοπεταλιακό και η προσθήκη PPI είναι οι συνηθείς επιλογές. Εάν η αιμορραγία συνέβη με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η ανάγκη για συνέχισή της θα πρέπει να επανεξετασθεί. Επί απολύτου ενδείξεως διπλής αγωγής (ασπιρίνης σε συνδυασμό με αναστολέα P2Y12) ενδείκνυται η χρήση της μικρότερης δυνατής δόσης ασπιρίνης (75 mg). Επίσης είναι ασφαλέστερο να συνδυασθεί η ασπιρίνη με κλοπιδογρέλη παρά με τα νεότερα αντιαιμοπεταλιακά. Η προσθήκη PPI επίσης είναι λογική επιλογή και συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες.^{1,58} Η αποφυγή ΜΣΑΦ είναι αυτονόητη.

Αντιπηκτικά

Και εδώ έχει σημασία η προφυλακτική χρήση PPI και η αυστηρή αποφυγή συγχορήγησης φαρμάκων όπως τα ΜΣΑΦ και η ασπιρίνη. Υπενθυμίζεται ότι σε χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο η ασπιρίνη δεν είναι απαραίτητη προσθήκη στην αγωγή με κουμαρινικά.

Εάν η αιμορραγία συνέβη υπό κουμαρινική αγωγή υπάρχουν οι εξής επιλογές:

- Συνέχιση με κουμαρινικά (και ενδεχομένως χαμηλότερο στόχο INR στο 2,0-2,5), αλλά και με συχνότερη παρακολούθηση INR ιδιαίτερα σε καταστάσεις που σχετίζονται με απορρύθμιση και υψηλές τιμές (διάρροια, λοίμωξη, χορήγηση άλλων φαρμάκων, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας).

- Αλλαγή σε νεότερο αντιπηκτικό, ιδιαίτερα εφόσον η αιμορραγία συνέβη ακριβώς λόγω δυσκολίας ρύθμισης INR. Όμως, τόσο το rivaroxaban όσο και το dabigatran έχουν γενικά υψηλότερο κίνδυνο για αιμορραγία πεπτικού. Υπενθυμίζεται ότι τα νεότερα αντιπηκτικά δεν έχουν ένδειξη σε ρευματική κολπική μαρμαρυγή και σε μηχανικές βαλβίδες.⁵⁹

Εάν η αιμορραγία συνέβη υπό αγωγή με νεότερο αντιπηκτικό υπάρχουν οι εξής επιλογές:

- Συνέχιση με το ίδιο φάρμακο, έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και σκέψη για μικρότερη δόση. Εάν η αιμορραγία συνέβη με dabigatran 150 mg x 2, τότε η μικρότερη δόση 110mg x 2 είναι λογική επιλογή. Η δόση 75mg x 2 συστήνεται από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία για ασθενείς με ιδιαίτερα χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης (15-30 ml/min) αν και δεν υπάρχουν δεδομένα ότι αυτή η δόση προφυλάσσει από ισχαιμικά επεισόδια. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία δεν συνιστά αυτή την δόση. Το rivaroxaban έχει δοθεί σε δόση 15mg x 1 και το apixaban σε δόση 2,5 mg x 2 σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αλλά και εδώ δεν είναι σαφές αν αυτές οι μικρότερες δόσεις προφυλάσσουν από ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αν δοθούν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.
- Αλλαγή σε άλλο από τα νεότερα. Το apixaban, αν και δεν υπάρχουν άμεσες συγκριτικές μελέτες, είναι ίσως ασφαλέστερο όσον αφορά τις γαστρεντερικές αιμορραγίες.
- Αλλαγή σε κουμαρινικά. Στην περίπτωση αυτή αποδεχόμαστε μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικά αιμορραγία που όμως, ως συμβάν, είναι σπανιότερο από την αιμορραγία πεπτικού.

Συμπέρασμα

Σε όλες τις περιπτώσεις μετά από αιμορραγία πεπτικού μια ενδελεχής εξέταση των συνθηκών της αιμορραγίας είναι απαραίτητη. Η επανεξέταση της αναγκαιότητας της προηγούμενης αντιθρομβωτικής αγωγής είναι επίσης επιβεβλημένη. Οι κλινικές αποφάσεις θα πρέπει να έχουν ως γνώμονα την αποφυγή υποτροπής της αιμορραγίας αλλά και την πρόληψη εμφάνισης μιας θρομβωτικής επιπλοκής. Καμιά οδηγία δεν μπορεί να υποκαταστήσει την κλινική κρίση.

Βιβλιογραφία

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054
- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14: 1385-1413
- You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman DH, Fang MC et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S-e571S
- Hernández-Díaz S. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 157-163
- Kerlin MP, Tokar JL. Acute gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2013; 159: 793-794.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 1633-1641
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86
- The CURE trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. for the TRITON TIMI-38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015
- Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon CP, Emanuelson H, Claes H et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057
- de Lemos J, Brilakis E. No free lunches. Balancing bleeding and efficacy with ticagrelor. *Eur Heart J* 2011; 32: 2919-2921
- Mant J, Hobbs R, Fletcher K, Roalke A, Fitzmaurice D, Lip GY et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651
- Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2012; 123: 2363-2372
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104
- ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-2078
- 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: 857-867
- The ACTIVE writing group on behalf of the ACTIVE investigators. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912
- Meschengieser SS, Fondevilla CG, Frontroth J, Santarelli M, Lazzari M. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 910-916
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2013; online Dec 4. doi. org/10.1016/S0140-6736 (epub ahead of print)
- Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen H, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008; 111: 4471-4476
- Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:209-24
- Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, Nikolopoulou VN. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:177-82
- Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N, Lieberman DA, Eisen G. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67: 422-429
- Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1281-1298
- Ghassemi KA, Jensen DJ. Lower GI bleeding:

- epidemiology and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013 July ; 15(7): . doi:10.1007/s11894-013-0333-5
30. Lanas A, García-Rodríguez LA , Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738
 31. Savon JJ, Allen ML, Di Marino AJ Jr, Hermann GA, Krum RP. Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 581-585
 32. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-1416
 33. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E. Bleeding risk assessment and management in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2011; 106: 997-1011
 34. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg S, Go AS, Singer DE. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745-752
 35. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, vanWalraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation. *CMAJ* 2007; 178: 1589-1594
 36. Kalus JS. Pharmacologic interventions for reversing the effects of oral anticoagulants. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: S12-21
 37. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-1070
 38. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2625 -2632
 39. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38 :316-321
 40. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung M, Wong SK, Wu JC et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310-316
 41. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Metz D. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84: 102-113
 42. Endo H, Matsuhoshi N, Ruamori M, Akimoto K, OhyaT, Yanagawa T et al. Rebleeding rate after interventional therapy directed by capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterology* 2008; 8: 12 doi:10.1186/14721-230
 43. McGuire HH Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management. *Ann Surg* 1994; 220: 653-656
 44. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1288-1294
 45. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2667-2674
 46. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414
 47. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295-304
 48. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546-554
 49. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Britl E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-641
 50. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR et al. A prospective study of cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 77-85
 51. Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, Mullany CJ. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery* 1998; 42: 769-773
 52. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152 : 1-9
 53. Sostres C, Lanas A. Should prophylactic low-dose aspirin therapy be continued in peptic ulcer bleeding? *Drugs* 2011; 71: 1-10
 54. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G et al. Restarting Anticoagulation and Outcomes After Major Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 662-668
 55. Patsias I, Mittal C, Elbatta M, Garikapati K, Bradley P, Cheema G et al. Optimal duration to restart warfarin after discontinuation of therapy in atrial fibrillation patients that developed gastrointestinal bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 6: doi 10.1016/S0735-1097
 56. Witt DM, Delate T, Garcia DA, Clark NP, Hylek EM, Ageno W et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1484-1491
 57. Lee JK, Kang HW, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract.* 2012; 66:64-68
 58. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the 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 Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619-2633
 59. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein A, Mack MJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214