



# Antitrombotična terapija bolesnika sa akutnim gastrointestinalnim krvarenjem

Ružica Janković Tomašević<sup>1</sup>, Emina Dimitrijević<sup>1</sup>, Svetlana Apostolović<sup>1</sup>, Danijela Đorđević Radojković<sup>1</sup>, Gordana Petrović<sup>2</sup>, Svetlana Petrović Nagorni<sup>1</sup>, Vesna Atanasković<sup>1</sup>, Dragana Stanojević<sup>1</sup>, Miodrag Damjanović<sup>1</sup>, Vesna Mitić<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za Kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, <sup>2</sup>Klinika za gastroenterologiju, Klinički centar Niš

## Sažetak

Savremena terapija akutnog koronarnog sindroma (AKS) podrazumeva agresivnu upotrebu antitrombotične terapije, što danas podrazumeva rutinsko uključivanje dvojne antitrombotične terapije, anti-koagulantne terapije i povremeno primenu inhibitora GP IIb/IIIa receptora. Međutim, ovaj efikasni agresivni tretman je nasuprot smanjenju stope ishemijskih događaja, povećao rizik od krvarećih komplikacija, što je imalo značajne posledice u pogledu prognoze, ishoda i troškova lečenja. Skoro polovina spontanih krvarenja su gastrointestinalna krvarenja (GIK). Terapija AKS koja se najčešće dovodi u vezu sa GIK je antitrombotična (ATT) i u manjem stepenu antikoagulantna (AKT). Ne postoje generalne preporuke za GIK u toku AKS i tretman je isključivo empirijski. Najbolja mogućnost je, svakako, prevencija GIK, što se u velikom stepenu postiže istovremenom primenom gastroprotektivnih lekova, u prvom redu inhibitorima protonske pumpe kod visoko rizičnih pacijenata. Među najrizičnije pacijente za GIK u AKS spadaju pacijenti sa prethodnim GIK, prethodnom istorijom ulkusa i bolesnici sa više faktora rizika, kao što su: infekcija sa *H. Pylori*, starost preko 65 g, istovremena upotreba antikoagulanasa ili steroida.

**Ključne reči:** antitrombotična terapija, gastrointestinalno krvarenje

**T**retman pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) se značajno promenio poslednjih godina, što je dovelo do popravljivanja ishoda. Ključni faktor za ovo poboljšanje je bila primena agresivnije antitrombotične terapije u akutnoj fazi, što danas podrazumeva rutinsko uključivanje antitrombotične terapije (aspirin i tienopiridini), parenteralne antitrombinske terapije (nefrakcionisani heparin, niskomolekularni heparin, fondaparin ili bivalirudin) date intravenski ili supkutano; i sporadično intravensko davanje blokatora GP IIb/IIIa receptora.

Međutim, ovaj efikasni agresivni tretman je nasuprot smanjenju stope ishemijskih događaja, povećao rizik od krvarećih komplikacija, što je imalo značajne posledice u pogledu prognoze, ishoda i troškova lečenja. Naime, postoje dokazi da su pacijenti koji dožive veliko krvarenje u akutnoj fazi na većem riziku od letalnog ishoda narednih meseci, mada je priroda uzroka ove relacije još uvek predmet debate.

Mada se u različitim studijama koriste različite definicije, krvarenje se uglavnom klasifikuje prema TIMI definiciji<sup>1</sup>. Veliko ("major") TIMI krvarenje je definisano kao intrakranijalno krvarenje, ili veliko krvarenje sa smanjenjem Hg $\geq$ 50 g/L ili smanjenje Hct $\geq$ 15%. "Minor" TIMI krvarenje je definisano kao spontana velika hematarija, spontana hematemeza ili krvarenje sa smanje-

njem Hg $\geq$ 30 g/L, ali Hct $\leq$ 15%.

Skoro polovina spontanih krvarenja su gastrointestinalna krvarenja (GIK)<sup>2</sup>. U velikoj prospektivnoj studiji Casella G. i saradnika, objavljenoj 2013. godine, o antitrombotičnoj terapiji kod pacijenata sa AKS u svakodnevnoj praksi zapaženo je da je oko 35.4. % od major TIMI krvarenja bilo GIK<sup>1</sup>.

Terapija AKS koja se najčešće dovodi u vezu sa GIK je antitrombotična (ATT) i antikoagulantna terapija (AKT).

## 1. Antitrombotična terapija

Aktivacija i agregacija trombocita (Tr) imaju dominantnu ulogu u propagaciji arterijske tromboze i posledično su ključni terapijski ciljevi u tretmanu AKS. Antitrombotičnu terapiju bi trebalo započeti što je pre moguće kad je postavljena dijagnoza AKS, u cilju smanjenja rizika i akutnih ishemijskih komplikacija i rekurentnih aterotrombotičnih događaja.

### 1.1. Acetilsalicilna kiselina

Po važećim vodičima za AKS<sup>2,3</sup> preporučena je "loading" doza 150–300 mg sažvakanog aspirina (ASA). Dnevna doza održavanja od 75 do 100 mg ima istu efikasnost kao veće doze, a nosi niži rizik za gastrointesti-

nalnu intolerancu, što može zahtevati prekid terapije u manje od 1 % slučajeva. Rizik od gastrointestinalne (GI) hemoragije se povećava 2–3 puta, čak i kod niske doze monoterapije ASA, u poređenju sa placebo<sup>4</sup>. Oštećenja GI trakta zbog ASA su povezana sa dozom i dužinom korišćenja. Povećanje doze ASA sa 100 na 1000 mg dnevno povećava rizik od GIK sa 2,4 na skoro 20 puta. S druge strane, trajanje tretmana ima inverzni odnos. Pacijenti koji započinju terapiju aspirinom imaju najviši rizik od razvoja komplikacija u prvih 30 dana tretmana, dok je kod onih koji koriste ASA preko 1 godine pokazana značajna redukcija rizika krvarenja<sup>5</sup>.

Aspirin uzrokuje krvarenje i iz gornjih i donjih partija digestivnog trakta direktnom povredom mukoze (inhibira produkciju prostaglandina od gastrične mukoze), uzrokujući ulceracije i erozije, kao i preko produkcije trombocitnog tromboksana A<sub>2</sub>, koji može pogoršati krvarenje iz prisutnih GI abnormalnosti, uključujući vaskularne lezije, divertikule i hemoride<sup>6</sup>. Komplikacije ulkusa zbog ASA su značajno češće kod osoba starijih od 60 godina, osoba sa ozbiljnim komorbiditetima, istovremenom upotrebom antiinflamatornih (nesteroidnih antiinflamatornih – NSAIL) lekova, sistemskih kortikosteroida, antikoagulanasa ili drugih antitrombocitnih lekova<sup>7</sup>.

## 1.2. Inhibitori trombocitnih P2Y<sub>12</sub> receptora

### 1.2.1. Klopido-grel

Vezivanje ADP za trombocitni receptor P2Y<sub>12</sub> igra značajnu ulogu u Tr aktivaciji i agregaciji, pojačavajući inicijani trombocitni odgovor na vaskularno oštećenje. Dvojna antitrombocitna terapija (DATT), tj. dodavanje antagonista receptora P2Y<sub>12</sub> aspirinu, postala je kamen temeljac tretmana pacijenata sa AKS i posle perkutane koronarne intervencije (PCI). Međutim, osim smanjenja trombotičnih ishoda, ova terapijska strategija ima nepovoljan efekat povećanja rizika krvarećih događaja uključujući GI krvarenje. Trenutno najčešće propisivan antagonist ADP receptora je klopido-grel (Clop). U randomizovanim studijama sa direktnim poređenjem ASA i Clop., rizik od GIK je bio veći kod pacijenata tretiranih aspirinom, mada je razlika apsolutnog rizika bila mala<sup>8</sup>.

U CURE studiji zapažen je porast stope velikih krvarećih događaja sa dodatkom klopido-grela aspirinu (3.7 vs 2.7 %) u odnosu na monoterapiju ASA, ali sa neznačajnim porastom u životno ugrožavajućim i fatalnim krvarenjima (2,8). Međutim, u celom uzorku, uključujući pacijente poslate na revaskularizaciju, bilo PCI ili koronarnim baj-pasom (CABG), korist tretmana klopido-grelom prevazilazi rizik od krvarenja. Tretiranje 1000 pacijenata rezultiralo je u smanjenju 21 kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda (MI) ili cerebralnog inzulta, sa cenom od 7 pacijenata koji su zahtevali transfuziju i od 4 pacijenta koji će imati životno ugrožavajuće krvarenje<sup>2</sup>.

Ređi su podaci o riziku od GIK među pacijentima u svakodnevnoj praksi, koji su manje selektovani i nisu pažljivo praćeni kao pacijenti u kliničkim trajalima. U populaciji "Tennessee Medicaid" pacijenata tretiranih klopido-grelom stopa krvarenja iz gornjeg dela GI trakta je bila 1.2 % godišnje<sup>9</sup>. Takođe ima malo podataka o mortalitetu u vezi sa GIK kod pacijenata sa monoterapijom ASA ili DATT.

U studijama sa različitim trajanjima i dizajnim stopa fatalnog ishoda za GIK udruženo sa DATT je bila niska (0 do 0.3 %) <sup>10,11</sup>. Ipak, relativni rizik za smrt od GIK je procenjeno na 2.5<sup>7,13</sup> i GIK je značajan prediktor smrti, čak i posle prilagođavanja za kardiovaskularni morbiditet, godine, pol, diabetes mellitus, PCI status i dodatnu terapiju<sup>8</sup>.

Tienopiridini (TP) sami, za razliku od ASA, ne uzrokuju direktno ulkus ili erozije digestivnog trakta, ali njihovi antritrombocitini efekti mogu pospešiti krvarenje na mestu već postojeće lezije mukoze. Krvarenje iz gornjih partija GI trakta može biti zbog ezofagitisa ili peptičkog ulkusa zbog infekcije *Helicobacter pylori*, ili upotrebe ASA ili NSAIL<sup>5,8</sup>. Kod pacijenata sa srčanim bolestima nekoliko kliničkih karakteristika doprinosi povećanju rizika od GI krvarenja kao što su starije godine, muški pol, diabetes mellitus, istorija alkoholizma, simptomi srčane insuficijencije i bubrežna slabost<sup>7</sup>, infekcija *Helicobacter pylori*. Rizik od GI krvarenja kod DATT se povećava kako se povećava broj FR. Istorija ulkusa i prethodnog GIK su najvažniji faktori rizika za rekurentno krvarenje na ATT <sup>1-4,7,8</sup>. Pacijenti sa istorijom GIK imaju 6.5x veći rizik od ponovljenog GIK, a oni sa prethodnom istorijom ulkusa pokazuju 2x veći rizik. Rizik od krvarenja je najveći u ranom periodu posle kardijalnog događaja, ali je prisutan i pri dugotrajnom praćenju.

#### 1.2.1.1. Gastroprotekcija

Krvarenje iz gornjeg digestivnog trakta pri upotrebi TP može biti smanjeno supresijom produkcije želudačne kiseline, čime se pomaže zarastanje peptičkog ulkusa i erozija mukoze. Stvaranje kiseline može se sprečiti bilo antagonistima histaminskih H<sub>2</sub> receptora (H<sub>2</sub>RA) ili inhibitorima protonske pumpe (IPP). Upotreba H<sub>2</sub>RA može sprečiti produkciju želudačne kiseline za 37–68 % preko 24 sata i standardne doze imaju umereni protektivni efekat kod pacijenata koji uzimaju ASA<sup>5</sup>. Inhibitori protonske pumpe smanjuju gastričnu sekreciju do 36 sati i kao H<sub>2</sub>RA uspešno smanjuju GIK u odnosu na placebo. Nema randomizovanih studija koje direktno porede IPP i H<sub>2</sub>RA kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima na ATT. Međutim, opservacione studije sugerišu da IPP redukuju GIK iz gornjih partija u većem stepenu od H<sub>2</sub>RA uzrokovanog NSAIL I ATT<sup>12</sup>.

U studiji Raya i saradnika bazični rizik od gastroduodenalnog krvarenja vezano za Clop. je bilo 1.2 % godišnje i smanjivalo se za 50 % kod pacijenata kojima je propisan IPP<sup>9</sup>. U ovoj studiji, upotreba IPP je smanjivala apsolutni rizik od GIK za 2,8 % godišnje među pacijentima sa ≥3 faktora rizika za GIK. I u randomizovanoj studiji, pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima koji su uzimali obloženi ASA i bili randomizovani da primaju Clop.+omeprazol, imali su ređe GI događaje (npr. veliko i skriveno krvarenje, simptomatski gastroduodenalni ulkus ili erozije) u odnosu na pacijente koji su primali samo klopido-grel<sup>14</sup>.

#### 1.2.1.2. Metabolizam gastroprotektora i njihova interakcija sa ASA I TP

I pored mnogobrojnih istraživanja, interakcija između antisekretornih i antitrombocitnih lekova ostaje i da-

Ije kontroverzna. Postojala je zabrinutost da IPP mogu da interferiraju sa apsorpcijom i bioraspoloživnošću ASA menjajući gastričnu kiselost. Male studije agregacije Tr kod pacijenata tretiranih malim dozama ASA (75–100 mg/dan) i istovremeno IPP pokazali su suprotne rezultate<sup>13,15</sup>. Upotreba IPP je preporučena za prevenciju gastrične ulceracije kod aspirinom tretiranih pacijenata koji su na visokom riziku od GIK.

Najviše podataka za interakciju odnosi se na klopido-grel, s obzirom da je on prolek koji se konvertuje u svoj aktivni metabolit kroz dva koraka u jetri, koji su zavisni od citohroma P450 (CYP) izoenzima, uključujući CYP3A4 i CYP2C19. Kao rezultat, efikasnost aktivne metaboličke formacije varira široko među individuama i zavisna je (među drugim faktorima kao što su starost, dijabetični status i renalna funkcija) od genetskih varijacija koje utiču na CYP2C19 funkciju<sup>2</sup> i od uticaja svih lekova koji deluju na ovaj enzimski sistem.

Ranitidin slabo interaguje sa citohromom P-450, famotidin se i ne vezuje za citohrom P-450 i zato imaju nisku mogućnost da interaguje sa Clop.<sup>8</sup> Cimetidin može kompetitivno da inhibira CYP2C19, tako da drugi H<sub>2</sub>RA mogu biti bolji izbor kod pacijenata tretiranih klopido-grelom.

Najviše studija se bavilo interakcijom IPP i Clop. jer su farmakokinetičke i farmakodinamske studije *ex vivo*, sugerisale da istovremena upotreba Clop. i PPI smanjuje antitrombotične efekte Clop. Ova interakcija se zasniva na kompetitivnom antagonizmu za CYP2C19 izoenzim. Najjači dokazi za interakciju sa Clop. nađeni su kod omeprazola i esomeprazola koji su i najjači inhibitori CYP2C19 do najslabijeg – pantoprazola. Inhibitori protonске pumpe sa manjim CYP2C19 inhibitorskim kapacitetom mogu predstavljati optimalniju opciju tretmana kod pacijenata koji zahtevaju primenu Clop. i IPP<sup>15</sup>. Ipak, opservacione studije i jedna randomizovana studija nisu pružile dobre dokaze da se ove razlike, nađene na “surogatu Tr”, prevode u značajne razlike u kliničkim ishodima.

Samo jedna randomizovana studija (COGENT) je dokazala da omeprazol redukuje GI događaje za 66 % kod pacijenata na Clop. i ASA bez uticaja na kardiovaskularne događaje, mada je stopa ishemijskih događaja bila vrlo niska i studija nije mogla da isključi relevantnu interakciju kod visoko rizičnih pacijenata.<sup>14</sup>

U nedostatku velikih randomizovanih studija, kontroverze postoje i dalje, tj. trenutno nema konkluzivnih kliničkih dokaza da koadministracija Clop. i IPP povećavaju rizik od ishemijskih događaja<sup>2,3</sup>. U svakom slučaju, koristi od izbegavanja ili minimiziranja krvarenja kod pacijenata sa visokim rizikom prevazilazi brigu od farmakokinetičke interakcije.

Mada američka “Food and Drug Administration” nastavlja da upozorava protiv istovremene upotrebe omeprazola i Clop.<sup>16</sup>, jedna analiza PLATO trajala<sup>17</sup> zaključila je da su pacijenti sa AKS koji uzimaju IPP na višem riziku od ishemijskih događaja bez obzira da li su bili randomizovani na Clop. ili ticagrelol (lek koji deluje nezavisno od sistema citohroma P450). Ovo zapažanje sugerise da su pacijenti koji su na terapiji IPP generalno bolesniji i na višem riziku za ishemijske događaje bez obzira na izbor

ATT. Upotreba drugih gastroprotektivnih lekova nije ublažila ove rizike.

Primena gastroprotektivne strategije, najznačajnije IPP, postala je široko usvojena i preporučena praksa kod pacijenata. Klinička odluka o istovremenoj upotrebi IPP i TP mora da izbalansira sveopšti rizik i koristi, razmatrajući i kardiovaskularne i GI komplikacije. Veličina rizika može da varira među pacijentima, bazirano na njihovoj istoriji i kliničkim karakteristikama, kao i veličina koristi. U vodičima se navodi: IPP (poželjno ne omeprazol) u kombinaciji sa DATT je preporučena da smanje GIK kod pacijenata sa istorijom GI hemoragije ili peptičkog ulkusa, i IPP su prikladni za pacijente sa multiplim faktorima rizika za GIK (infekcija sa H. Pylori, preko 65 g, istovremena upotreba antikoagulanasa ili steroida) (nivo dokaza IA klasa)<sup>2,8,18</sup>.

Rutinska upotreba bilo IPP ili H<sub>2</sub>RA nije preporučena za pacijente sa nižim rizikom od GI krvarenja iz gornjih partija, koji imaju mnogo manje koristi od profilaktičke terapije<sup>8</sup>. Antagonisti H<sub>2</sub> receptora mogu biti razumna alternativa kod bolesnika na niskom riziku za GIK i kod onih koji ne zahtevaju IPP za refraktornu gastroezofagealnu refluksnu bolest.

### 1.2.2. Prasugrel

Prasugrel je novi tienopiridinski derivat sa brzim početkom i postojanom inhibicijom agregacije Tr i to u većem stepenu od standardnih i visokih doza klopido-grela. U TRION-TIMI-38 studiji kod pacijenata sa AKS i planiranom PCI, prasugrel je smanjivao velike cerebrovaskularne događaje u poređenju sa Clop. i za oko 50 % smanjivao “in stent” trombozu, ali povećavao velika krvarenja od 1.8 na 2.4 % i fatalna krvarenja sa 0.1 na 0.4 %<sup>8,19</sup>. Veća Tr inhibicija dolazi po ceni više incidence ozbiljnog krvarenja, posebno u podgrupi pacijenata koji su stariji od 75 godina, i onih koji su imali CVI ili TIA i imaju telesnu težinu manju od 60 kg. Prasugrel je takođe prolek, koji zahteva delimičnu biotransformaciju do aktivnih metabolita pomoću citohroma P-450, uključujući CYP3A izoformu, CYP2C9 i CYP2C19.

Ipak, nasuprot klopido-grelu, izgleda da odgovor na prasugrel nije značajno pogođen inhibitorima CYP-a, tj. IPP ne smanjuju antitrombotične efekte prasugrela i stoga je relativno sigurna upotreba ovih lekova zajedno<sup>2</sup>.

Aktuelne preporuke za prasugrel kažu da ga ne treba koristiti kod pacijenata sa aktivnim patološkim krvarenjem, kao što je iz peptičkog ulkusa ili sa istorijom TIA ili CVI ili kod bolesnika kod kojih postoji visok rizik od životno ugrožavajućeg krvarenja.

### 1.2.3. Tikagrelol

Pripada novoj klasi lekova koji bez biotransformacije reverzibilno inhibira P2Y<sub>12</sub> receptore, antagonizujući aktivaciju Tr. U poređenju sa klopido-grelom u “PLATElet inhibition and patient Outcomes” (PLATO) studiji smanjivao je primarni ishod od vaskularne smrti, IM, ili CVI, bez značajne razlike u velikim krvarenjima (11.2 i 11.6 %), ali sa povećanim rizikom od minornih krvarenja i krvarenja nevezano za CABG (3.8 na 4.5 %)<sup>16</sup>.

## 2. Antikoagulantna terapija

Antikoagulansi, kao i TP, ne izazivaju direktna oštećenja mukoze GI trakta, već mogu pospešivati krvarenje iz prisutnih lezija i takođe otežavati kontrolu već postojećeg GIK.

Rizik od GIK udruženog sa heparinom nije jasan. Ne-fractionisani heparin (UFH) ima uzan terapijski prozor, zahteva čest monitoring a-PTT sa optimalnim ciljnim nivoom od 50–75 s. Pri višem a-PTT veći je rizik za krvareće komplikacije, bez dalje antitrombotske koristi. Sa pogoršanjem bubrežne funkcije postoji rastući rizik od krvarenja sa UFH, slično sa LMWH. U svakodnevnoj praksi incidenca GIK udruženog sa kombinovanom terapijom (ASA, Clop. i enoxaparin) je procenjena na oko 2.7 %. Prethodni peptički ulkus ili kardiogeni šok su bili značajni nezavisni faktori rizika. Istovremena primena IPP značajno redukuje rizik<sup>5,20–22</sup>.

Aktuelni NSTEMI vodiči preporučuju antikoagulanse i DATT (ASA i P2Y<sub>12</sub> inhibitorom) kao tretman prve linije tokom inicijalne faze AKS. Trajanje primene antikoagulanasa je ograničeno na akutnu fazu, dok se DATT nastavlja duže<sup>2</sup>.

### 2.1. Fondaparin

Studija OASIS-5<sup>16</sup> upoređivala je antikoagulantni efekat fondaparina i enoxaparina na 20,078 pacijenata sa NSTEMI AKS. Mada su stope smrti, IM i refraktorne ishemije posle 9 dana bile slične u obe grupe, fondaparin grupa je imala značajno (skoro 50 %) nižu stopu krvarenja posle 30 dana i posledično manje latelnog ishoda u tom periodu. Međutim, pacijenti koji su primili fondaparin, a idu na PCI imali su 3x veću stopu tromboze u toku intervencije.

Ipak, za sada, u preporukama fondaparin je predložen za pacijente kod kojih se planira konzervativna strategija, pogotovu ako se čini da je rizik krvarenja veliki.

### 2.2. Bivalirudin

Bivalirudin je sintetski direktni inhibitor trombina, a takođe inhibira i Tr. U ACUITY trajalu na preko 13.000 pacijenata bilo je manje major i minor krvarenja povezanih sa CABG i nevezano od njega, kao i manje potrebe za transfuzijama krvi sa bivalirudinom, čineći bivalirudin kao monoterapiju vrlo atraktivnom opcijom kod pacijenata sa AKS i ST-segmentom elevacije ili bez nje koji idu na PCI<sup>2,3,16</sup>.

Studija ISAR-REACT<sup>16</sup>, kod pacijenata već prethodno tretiranih aspirinom i klopidogrelom, pokazala je sličnu stopu ishemije bez obzira na primenu bivalirudina, sa značajno nižim stopama krvarenja u bivalirudinskoj grupi.

## 3. Kombinovanje antikoagulantne i ATT

Prilično velik broj pacijenata (6–8 %) sa AKS ima indicaciju za "long term" oralnu AKT sa antagonistima vitamina K (VKA) iz različitih razloga: atrijalna fibrilacija (AF), mehaničke valvule, ili venski tromboembolizam. Tretman ovakvih pacijenata je uvek izazov jer prekidanje VKA može izložiti pacijenta povećanom riziku od tromboembolijskih epizoda. Intervencije kao što su angiografija, PCI ili CABG mogu biti otežane ili nemoguće da se izvedu pod punim antokoagulantnim efektom VKA. I

konačno, upotreba dvojne (ASA ili Clop+VKA) ili trojne (DATT+VKA) terapije je udružena sa 3–4x češćim velikim krvarećim komplikacijama<sup>22</sup>, što vodi i u lošiju prognozu sa oko 5x većim mortalitetom posle IM<sup>18,23,24</sup>. Zaključak iz istraživanja Lip-a i saradnika<sup>24</sup> na 11.000 pacijenata je pokazala da je viši rizik od krvarenja evidentan odmah sa trojnom terapijom posle AKS/PCI kod pacijenata sa AF (u porednju sa VKA+ jedan antitrombotični lek). Rizik od krvarenja lako opada vremenom, ali postoji kontinuirano povišen rizik udružen sa dugotrajnom ATT, te je zaključak da nema sigurnog terapijskog prozora i da ATT treba propisati samo posle procene krvarećeg rizika kod pacijenta. U studiji Abrahama N. i saradnika<sup>6</sup> na preko 70.000 starijih pacijenata (sa prosekom godina 72) sa kombinovanom antitrombotičnom terapijom (trojna ili ASA + antiokagulanse) je kod svih strategija bio povećan rizik od krvarenja iz gornjeg GI trakta 40–60 % i 10–20 % donjeg trakta, kao i česta hemodinamska nestabilnost i potreba za transfuzijama.

Sadašnji ekspertski stavovi (nivo dokaza C) su bazirani na malim studijama, koje su većinom uključivale pacijente tetirane PCI implantacijom stenta. Preporuka je da se u akutnom stanju može prekinuti VKA terapija i dati ATT i antikoagulans kako je preporučeno ako je INR <2. Ako je potrebno duže dati VKA u kombinaciji sa Clop. i/ili niskom dozom ASA, potreban je pažljiv monitoring INR-a, sa ciljnim vrednostima 2–2.5. Trojna terapija bi trebalo da bude što je moguće kraća, zavisno od kliničkih karakteristika, implantacije "bare metal stent" (BMS) ili "drug eluting steng" (DES) i ishemijskog i krvarećeg rizika<sup>2</sup>.

Evropsko udruženje kardiologa je objavilo "Recommendations for Combined Anticoagulant and Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Atrial Fibrillation"<sup>21</sup>, koje preporučuje: smanjenje intenziteta antikoagulantnog efekta (INR između 2.0 i 2.5), upotrebu niskih doza ASA i izbegavanje DES kod pacijenata sa velikim rizikom za krvarenje. Takođe preporučuju potentniji pristup u AKS, koji nije neophodan dugotrajno, tj. kratku upotrebu DATT (1 mesec) kod elektivnog stenta sa BMS kod pacijenata na VKA. A kod visoko rizičnih pacijenata savetuju DATT još 3–6 meseci za DES.

Pošto je oko 50 % spontanih krvarenja GI, preporučena je gastrična protekcija sa IPP. Postoje dokazi da IPP mogu da ubrzaju apsporpciju varfarina, i time pojačavaju antikoagulantnost, rezultujući u povišenom INR i riziku krvarenja. S druge strane, VKA se uglavnom metabolizuju preko CYP2C9, te IPP uz inhibiciju CYP2C19 mogu dodatno blago inhibirati i CYP2C9 aktivnost<sup>15</sup>. Za sada se preporučuju pažljiv monitoring pacijenata na istovremenoj terapiji VKA i PPI, sa čestim merenjem INR kad tretman sa IPP počinje ili se završava<sup>15,25</sup>.

Noviji oralni antikoagulantni lekovi su za sada u studijama sa AKS pokazali viši rizik od značajnog krvarenja (osim veoma niske doze rivaroxabana), te za sada nisu u preporukama za AKS tretman.

## 4. Terapija akutnog GI krvarenja

Klinički značaj krvarenja dugo je bio umanjivan zbog mogućnosti primene transfuzije krvi i hemostatskih

agenasa, pa se krvarenje često doživljavalo samo kao neprijatni događaj, koji produžuje trajanje hospitalizacije i troškove, ali nejasno utiče na preživljavanje. Tek skoro je prepoznato da je veliko krvarenje udruženo sa posledično povećanim kasnim mortalitetom, potencijalno negirajući dugoročne koristi od AKS tretmana<sup>1</sup>.

Jedna mogućnost za objašnjenje odnosa krvarenja sa neželjenim ishodima u rutinskoj praksi je da prepoznati prediktori krvarenja imaju veliko preklapanje sa prediktorima ishemijskih događaja; krvarenje deluje kao marker za povećan ishemijski rizik i u nekim slučajevima doprinosi smrti. Druga mogućnost je da krvarenje ima direktne štetne posledice i takođe stavlja u optičaj brojne adaptivne promene, koji dalje sami vode do neželjenog ishoda. Posledice krvarenja uključuju hipotenziju, šok i time pogoršanje ishemije, zatim anemiju koja vodi smanjenju dopremanja kiseonika i potrebu za transfuzijom krvi. Vrlo često u akutnom krvarenju je potreban prekid ATT i/ili AKT, što doprinosi trombozi stenta i drugim neželjenim ishemijskim događajima. Eksperimentalni podaci sugerišu da se nivo Hg <70 g/L toleriše ne izazivajući miokardnu ishemiju, osim ako ne postoji opstruktivna koronarna bolest<sup>18,26</sup>.

Pacijenta sa akutnim krvarenjem bi trebalo odmah evaluirati. Pre daljih dijagnostičkih i terapijskih mera potrebna je resuscitacija, uključujući stabilizaciju krvnog pritiska i nadoknadu intravaskularnog volumena. Korigovanje koagulopatije je neophodno samo kod pacijenata na antikoagulansima. Postoje dokazi od Baradariana i saradnika<sup>5</sup> da intenzivna resuscitacija i intervencije sa agresivnom korekcijom koagulopatije do u proseku INR-1,8 mogu redukovati IM i MRT. Postizanje INR od ≥1.5 može služiti kao ciljni prag za korekciju koagulopatije pri inicijalnoj resuscitaciji, ali ne sme da odlaže hemostatsku terapiju. Skorija konsenzus konferencija je sugerisala da endoskopska terapija može sigurno da se sprovede sa povišenim INR dok god nije iznad terapijskih granica (npr. INR > 2.5), jer se tako ne odlaže koristi od rane endoskopske intervencije<sup>18</sup>.

U odnosu na krvarenje, generalni vodiči ne postoje. Preporuke za NSTEMI kažu da u slučaju velikog krvarenja koje se ne može kontrolisati lokalnim tretmanom, ako mora da se prekine DATT, nema alternativne terapije sa dokazanom efikasnošću koja se može preporučiti kao zamena. U skorijoj analizi Casella G. i saradnika pokazano je da je u stvarnoj praksi svim pacijentima sa intrakranijalnim krvarenjem i 76 % subjekata sa neintrakranijalnim velikim krvarenjem izbacivan najmanje jedan antitrombotični lek u vreme krvarenja<sup>1</sup>. Prekid antitrombotične terapije u cilju smanjenja postojećeg krvarenja je važan uzrok novih ishemijskih događaja. Takođe, lekari nerado šalju pacijente koji krvare na intervencije (angiografiju i PCI) ili ih otpuštaju sa ATT ili drugim potrebnim lekovima<sup>1</sup>. Kliničari moraju da odvagaju dotične rizike u odnosu na prisutno krvarenje, redukciju doze, ili privremeno prekidanje antitrombotika, i kad god je moguće, da brzo nastave inicijalnu antitrombotičnu terapiju, zavisno od mogućnosti tretiranja krvarenja (npr. kompresibilni nasuprot nekompresibilnom mestu krvarenja). Antritrombotičnu terapiju bi uglavnom trebalo prekinuti ako krvarenje vodi u hipotenziju ili ako

je životno ugrožavajuće i nekontrolisano. Ovo bi trebalo biti praćeno hemodinamskom potporom, nadoknadom volumena i vazopresornom terapijom ako je potrebno.

Nastavak niskomolekularnog heparina je uglavnom podržan kod umerenog krvarenja, mada za to nema dokaza efikasnosti<sup>2</sup>, ali ponekad kod masivnog GI krvarenja i ta vrsta terapije postaje kontraindikovana.

Transfuzija pune krvi ili eritrocita može biti jednostavna i krajnja solucija da se tretira veliko krvarenje, jer brzo kompenzuje gubitak volumena udruženog sa krvarećim događajem i kao takva je indikovana kad je krvarenje udruženo sa hemodinamskom nestabilnošću ili šokom. Međutim, kad je krvarenje manje ozbiljno i hemodinamski uslovi ostaju stabilni, efekat transfuzije na mortalitet je u najboljem slučaju neutralan. Čak i kod starijih pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, transfuzija nema pozitivan efekat na ishod<sup>18</sup>. Dalje, uprkos velikom krvarenju kad je smanjenje Hg od 50 g/L, transfuzija krvi je udružena sa povećanim mortalitetom, a gubitak krvi do Hct- 25 % može biti dobro tolerisan. Postoje mnogi potencijalni mehanizmi za štetni efekat transfuzija, uključujući trombocitnu aktivaciju i agregaciju, smanjen kapacitet dopremanja kiseonika i azot monoksida. Generalno, strategija restriktivne transfuzije je udružena sa trendom smanjenog mortaliteta, IM i srčane insuficijencije<sup>18,26</sup>. Nasuprot tome, kod pacijenata sa koronarnom bolešću, nije preporučena česta liberalna upotreba transfuzije krvi da održi ranije vrednosti Hg ako nema otvorenog krvarenja i ako je HCT >25 % ili Hg >80 g/L<sup>2</sup>.

Ipak, prevencija krvarenja ostaje najbolja opcija (mogućnost) i uvek je treba imati u vidu kad se bira antitrombotična strategija za PCI. Pri donošenju odluka neophodno je razmatranje individualnog pacijentovog profila rizika za krvarenje i ishemiju, posebno kod pacijenata na visokom riziku za krvarenje, i to na osnovu jednostavnih kliničkih bazičnih karakteristika ili koristeći rizik *score*.

Gugliano i Braunwald su objavili kratke preporuke za kliničare o upotrebi antitrombotične terapije sa ciljem da se minimalizira rizik krvarenja:<sup>26</sup>

1. Koristiti minimalne efektivne doze ili prilagođavati doze antitrombotičnih lekova, kad je potrebno, prema telesnoj težini, godinama i bubrežnoj funkciji.

2. Upotrebljavati najkraće moguće trajanja tretmana. Kao primer, DATT (ASA i Clop.) je preporučena 1 mesec posle BMS kod stabilnih pacijenata i 6–12 meseci posle AKS (bez obzira na stent) i posle implantacije DES (bez obzira na kliničku dijagnozu). Nastavljanje DATT preko ovih intervala treba razmatrati pre kao izuzetak nego kao pravilo.

3. Izbor lekova: Preferirati atrombotične agense koji su u randomizovanim studijama pokazali manje krvarenja dok održavaju antiishemijsku efikasnost, posebno one sa kojima je smanjenje krvarenja bilo udruženo sa smanjenjem mortaliteta ili poboljšanjem kliničkih ishoda (npr. bivalirudin, fondaparin).

4. Minimizirati istovremenu upotrebu drugih lekova koji uzrokuju krvarenje (npr. NSAIL).

5. Upotrebljavati lekove koji štite od krvarenja (npr. inhibitore protonske pumpe) kod pacijenata na visokom riziku za GI krvarenje.

## Literatura

- Casella G, Pasquale G, Visconti LO, and on behalf of the MANTRA Investigators- Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTithRombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2013;2:27–34.
- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al.; for The Task Force for the management of acute coronary syndromes (AKS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al.; for The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
- García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011;123:1108–1115.
- Sung J. Gastrointestinal bleeding. *Antiplatelets and antikoagulats. U knjizi: Gastrointestinal bleeding. Urednici: Sung J, Kuipers E, Barkun J. Wiley-Blackwell, 2012:29–39.*
- Abraham N, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of Lower and Upper Gastrointestinal Bleeding, Transfusions, and Hospitalizations With Complex Antithrombotic Therapy in Elderly Patients. *Circulation* 2013;128:1869–1877.
- Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2226–2232.
- Abraham N, Hlatky M, Antman E 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/AHA2008 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.
- Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:337–345.
- Ng FH, Chan P, Kwanching CP, et al. Management and outcome of peptic ulcers or erosions in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel. *J Gastroenterol* 2008;43:679–686.
- Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:865–871.
- Ng FH<sup>1</sup>, Lam KF, Wong SY, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008;77:173–177.
- Moukarbel G and Bhat DL. Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibition: Clinician Update. *Circulation* 2012;125:375–380.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363: 1909–1917.
- Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with ardiovascular disease and antithrombotic therapy *Eur Heart J* 2013; 34:1708–1715.
- Singh D, Gupta K, VAcck JL. Anticoagulation and antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Clev Clin J Med* 2014;81:103–114.
- Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012;125:978–986.
- Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32:1854–1864.
- Kohli P, Udell JA, Murphy SA, et al. Discharge aspirin dose and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel: an analysis from the TRITON-TIMI 38 study (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:225–232.
- Dauerman HL, Rao SV, Resnic FS, et al. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1–10.
- Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary stenting. *Eur Heart J* 2010;31:1311–1318.
- Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, et al. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *J R Soc Med Sh Repts* 2013 4:1–6.
- Lamberts M, Bjerring Olesen J, Ruwald MH, et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention. A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2012;126:1185–1193.
- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13:723–746.
- Verheug F. Antithrombotic Therapy During and After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2013;128:2058–2061.
- Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2127–2039.

## Abstract

### Antitrombotic therapy in patients with acute gastrointestinal bleeding

Ružica Janković-Tomašević<sup>1</sup>, Emina Dimitrijević<sup>1</sup>, Svetlana Apostolović<sup>1</sup>, Danijela Đorđević Radojković<sup>1</sup>, Gordana Petrović<sup>2</sup>, Svetlana Petrović Nagorni<sup>1</sup>, Vesna Atanasković<sup>1</sup>, Dragana Stanojević<sup>1</sup>, Miodrag Damjanović<sup>1</sup>, Vesna Mitić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic for cardiovascular disease, Clinical Center Nis, <sup>2</sup> Clinic for gastroenterology, Clinical Center Nis

Modern therapy of acute coronary syndrome (ACS) involves the use of aggressive antithrombotic therapy, which today means routine involvement of dual antiplatelet therapy, anticoagulation therapy, and periodically the implementation of GP IIb/IIIa receptor inhibitors. However, this aggressive treatment, effective in reduction of ischemic events, leads to increased risk of bleeding complications, having a significant impact in terms of prognosis and cost of treatment. Almost half of spontaneous bleeds are gastrointestinal bleeding (GIB). Treatment of ACS that is usually associated with GIB is antiplatelet (ATT), and to lesser extent anticoagulation (ACT). There are no general recommendations for GIB which occurs in ACS, and the treatment is only empirically. The best option is GIB prevention, which could be, to a large extent, achieved by simultaneous gastroprotectors application, mainly proton pump inhibitors, in high risk patients. Factors for the highest risk for GI bleeding in ACS patients include history of GIB or peptic ulcer and presence of multiple risk factors, such as infection with *H. pylori*, age over 65 years, concomitant use of anticoagulants or steroids.

**Key words:** antitrombotic drugs, gastrointestinal bleeding