

Antitrombotická léčba v etiologii akutní posthemoragické anémie

I. Krč¹, V. Krčová²

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.

² Hematoonkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Souhrn: U pacientů, kteří jsou indikováni z různých důvodů k profylaktické antitrombotické terapii, se za určitých okolností může projevit těžké, život ohrožující krvácení, obvykle lokalizované v horních částech gastrointestinálního traktu. Tento typ krvácení představuje z hlediska interní medicíny nejvýznamnější příčinu akutní posthemoragické anémie. Rozhodujícími činiteli ovlivňujícími osud nemocného jsou velikost krevní ztráty a doba od počátku krvácení do zahájení účinné léčby. I když zhruba v 80 % dochází do 48 hodin ke spontánní úpravě hemoragických projevů, je daná situace zvláště u starších pacientů přes využití moderních terapeutických postupů stále zatížena vysokou úmrtností (dle literatury okolo 10 %). Cílem vlastní studie bylo prospektivně zhodnotit skupinu nemocných, léčených pro akutní masivní gastrointestinální krvácení na jednotce intenzivní péče II. interní kliniky LF UP a FN Olomouc v období 6 let (1999–2005). Soubor zahrnoval celkem 1 081 pacientů (620 mužů a 461 žen). Anamnestické údaje potvrdily déle trvající užívání různých typů antitrombotik ve 34 % a také jejich přímý vztah ke krvácení. Nejčastějším vyvolávajícím činitelem hemoragické příhody byl aspirin (17,9 %), warfarin se uplatnil v 9,5 %. Dalšími podpůrnými faktory byly pokročilý věk nemocného, abúzus alkoholu a polymedikace, zejména současná terapie nesteroidními antirevmatiky. Z endoskopického hlediska jsme prokázali jako nejvýznamnější zdroj krvácivé příhody peptické vředy. Závažná krevní ztráta s hodnotami hemoglobinu pod 100 g/l byla zaznamenána u 49,2 % pacientů ze souboru. Přesto byla 4týdenní letalita poměrně nízká a dosahovala jen 6,7 %. Naše zkušenosti ve svém souhrnu potvrzují předchozí dokumentaci z literatury, pokud jde o zvyšující se frekvenci akutního masivního krvácení z GIT, způsobeného protisrážlivou léčbou. Pro prevenci této komplikace je zásadně důležité, aby byla jakákoliv protidestičková nebo antikoagulační terapie důsledně monitorována, a to zejména u starších osob, alkoholiků a pacientů s polymedikací. Před jakoukoliv preskripcí dlouhodobé terapie aspirinem nebo dalšími antikoagulanty považujeme za nutné vždy individuálně zvážit výhody zvoleného postupu proti jeho eventuálním vedlejším účinkům.

Klíčová slova: krvácení do gastrointestinálního traktu – vedlejší účinky antitrombotické terapie – akutní posthemoragická anémie

Antithrombotic therapy in the etiology of an acute posthaemorrhagic anaemia

Summary: In patients, undergoing for various reasons an antithrombotic therapy, severe, life-threatening bleeding can occur, mostly originating in upper parts of the gastrointestinal tract. From the viewpoint of internal medicine, this type of bleeding represents the most important cause of an acute posthaemorrhagic anaemia. Crucial factors influencing the fate of the patient appear to be both the magnitude of blood loss and the time interval from the outset of bleeding to the beginning of effective treatment. Although in approximately 80% of cases a spontaneous improvement of haemorrhagic manifestations can occur in 48 hours, this brings about a high lethality (10% according to the literature) irrespective of the use of modern therapeutic approaches, particularly in older patients. The aim of our prospective study was to evaluate a group of patients treated for acute massive gastrointestinal bleeding at the Intensive care unit of the IInd Internal Department of the Faculty of Medicine of the Palacky University during a six-year period (1999–2005). Our cohort included a total of 1081 subjects (620 males and 461 females). Their past history confirmed a long term medication of different types of antithrombotics (34.0%), as well as a direct relationship to the bleeding episode. The most important inducing agent of haemorrhage was aspirin (17.9%), whilst warfarin caused bleeding in 9.5%. Important associated factors of the above complication were advanced age, alcohol abuse and polymedication, in particular simultaneous therapy of non-steroid antiinflammatory drugs. The most frequent sources of the haemorrhagic lesions were endoscopically confirmed peptic ulcers. A significant blood loss with heavy anaemia and values of haemoglobin below 100 gm/L was found in 49.2% of the patients in the examined group. Nevertheless, the four-week lethality was relatively low and equalled only 6.7%. Our survey has confirmed previous conclusions found in the literature, about an increased frequency of the acute massive gastrointestinal tract bleeding, caused by anticoagulation treatment. To prevent this complication it appears fundamental to monitor consistently all types of antiplatelet or anticoagulatory treatment, particularly in elderly subjects, alcohol abusers and polymedicated patients. Before prescription of long-term aspirin or other anticoagulants we should always consider and judge individually benefits of the chosen therapy against its possible side-effects.

Key words: gastrointestinal tract bleeding – side-effects of antithrombotic therapy – acute posthaemorrhagic anaemia

Úvod

Náhle krvácení do horní nebo dolní části trávicí trubice představovalo vždy z hlediska interní medicíny nejvýznamnější příčinu akutní posthemoragické anémie. Rozhodujícími činiteli ovlivňujícími osud nemocného jsou zde jednak rozsah krevní ztráty, a jednak doba od začátku krvavé příhody do zahájení léčby. I když zhruba v 80 % případů dochází ke spontánní zástavě hemoragie do 48 hodin, je daná situace přes využití moderních léčebných postupů stále zatížena vysokou úmrtností (až 20 % nemocných v pokročilých věkových kategoriích) [1,2,3,4].

Výše zmíněné masivní krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) může být potenciálně vyvoláno jakýmkoliv typem léčiva, pokud je užito v nepřiměřené dávce. Antitrombotika, antikoagulantia a nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou nicméně zdaleka nejvýznamnější skupiny léků způsobujících uvedenou iatrogení komplikaci, a to i v běžně užívaném terapeutickém rozmezí [5,6,7].

Významným činitelem je okolnost, že v posledním časovém období došlo k výraznému nárůstu preskripce léků s antiagregačním a antikoagulačním

účinkem. Ty jsou předepisovány nejen z terapeutických, ale i z preventivních důvodů [6,8].

Náhle posthemoragická anémie – klinická charakteristika

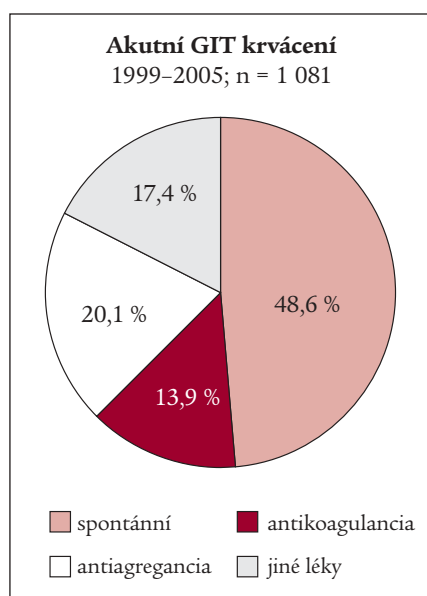
V průběhu akutní hemoragické příhody v GIT lze v podstatě odlišit 2 fáze. V prvních 2 až 3 dnech mohou dominovat projevy hypovolemie až šoku, na což navazuje období, kdy dochází ke vzniku anémie a k postupné regeneraci erytrocytů. Pokud má krevní ztráta přerušovaný charakter, obě fáze nebývají přesně ohraničeny a projevuje se jejich vzájemné překrývání.

Z klinického hlediska obvykle při větších ztrátách nad 1 500 ml zjišťujeme subjektivně závrať, žízeň a dušnost, objektivně pak pocení, tachykardii s hypotenzí, bledost a oligurii. Může dojít k vývoji šoku i laktátové acidózy. Ohrožení jsou zvláště nemocní s přidruženou kardiopulmonální afekcí [9].

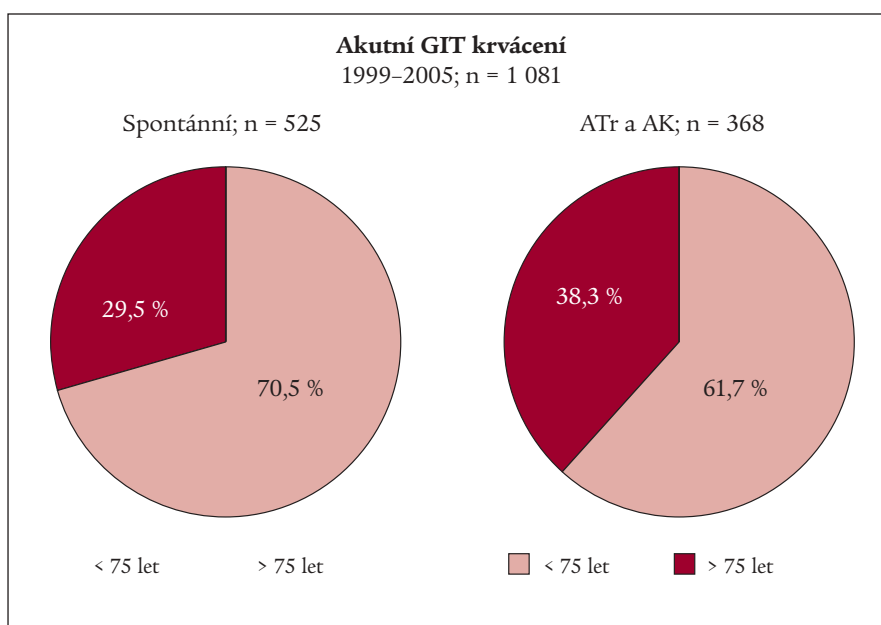
Samotná anémie, vznikající ve 2. fázi, je normochromní a normocytová. Je v krevním obraze provázena vzrůstem hodnot retikulocytů, s maximem mezi 3. až 14. dnem a nejvyššími hodnotami až 150 %. V 1. až 3. dnu

po krvácení je již možno zachytit leukocytózu, dosahující až ke $30 \times 10^9/l$. Je zčásti distribuční, zčásti dřeňová. Velmi brzy se objevuje také trombocytóza, s maximálními hodnotami okolo $1\,000 \times 10^9/l$. Význam všech těchto ukazatelů je však jen omezený a navíc mohou být ovlivněny přítomností splenomegalie, případně také komplikující intravaskulární koagulace. Známky erytrocytární regenerace ustávají po 14 dnech; přetrvává-li retikulocytóza, je nutno myslet na pokračující krvácení.

V léčbě akutní posthemoragické anémie zůstává dobře známým pravidlem, že doplnění objemových ztrát je v 1. fázi významnější než náhrada krvinek. Plná krev nebývá vždy k dispozici a je rovněž nutno počítat s časovou prodlevou. Její aplikaci považujeme za indikovanou při poklesu hemoglobinu pod 70 g/l a v šokovém stavu provázeném dušností, synkopami nebo projevy koronární ischemie. Jinak jsou dostačující alternativou krystaloidy (fyziologický roztok, Ringerova soluce); koloidy (albumin, dextran, hydroxyethylškrob) jsou sice teoreticky při úpravě objemu účinnější, jejich skutečný efekt je však posuzován dosti kontroverzně [2,4].



Graf 1. Procentuální výskyt spontánně vzniklého a polékového krvácení z GIT.



Graf 2. Věkové rozvrstvení u nemocných se spontánně vzniklým a polékovým akutním krvácením z GIT.

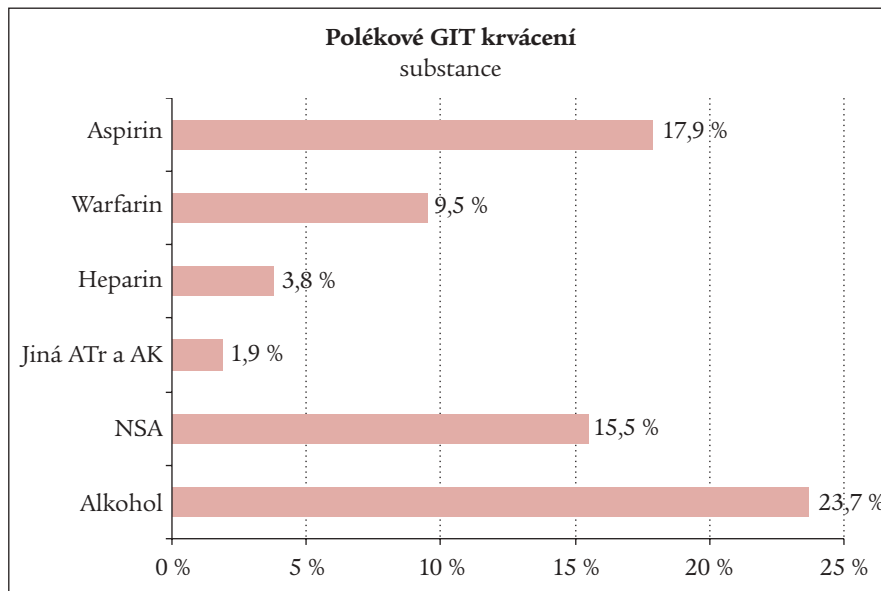
Soubor nemocných a metodika

V rámci studie jsme se zaměřili na zhodnocení skupiny nemocných léčených pro akutní masivní gastrointestinální krvácení na jednotce intenzivní péče II. interní kliniky v 6letém období od roku 1999 do roku 2005. Náš zájem se soustředil zejména na kauzální význam předchozího užívání antitrombotik a antikoagulancií v uvedené patologii. Současně jsme podrobili rozboru klinickou a laboratorní charakteristiku pacientů a možnou roli některých vedlejších vyvolávajících faktorů, jakými jsou abúzus alkoholu, pokročilý věk, případně významnost zdroje krvácení.

Ve vyšetřované skupině bylo zahrnuto celkem 1 081 pacientů (620 mužů, 461 žen), přijatých na II. interní kliniku pro akutně vzniklé krvácení z oblasti trávicí trubice. Anamnestické údaje potvrdily u části nemocných deletrující užívání různých typů léků s protisrážlivým účinkem a prokázaly také jejich přímý vztah ke krevní ztrátě. Endoskopická vyšetření spolu s lokální a celkovou terapií byla provedena ve všech indikovaných případech; přesnější lokalizaci zdroje krvácení se podařilo stanovit ve většině případů bezprostředně po přijetí, případně později v průběhu hospitalizace. U všech nemocných byla opakovaně vyšetřována základní hematologická i hemokoagulační data a stejně tak biochemický screening. Z parametrů abúzu alkoholu jsme stanovovali hladinu glutamyltransferázy (GMT), poměr AST/ALT, přítomnost makrocytózy a při nejednoznačných výsledcích také hladinu karbohydrát-deficientního transferinu) [10].

Výsledky

Získané údaje potvrdily vysoký procentuální podíl nemocných (34 %; $n = 368$), u nichž bylo krvácení vyvoláno přímým účinkem antitrombotik nebo antikoagulancií, anebo tyto léky měly na krvácivé komplikaci významnou spoluúčast (graf 1).



Graf 3. Etiologické faktory polékového akutního krvácení z GIT.

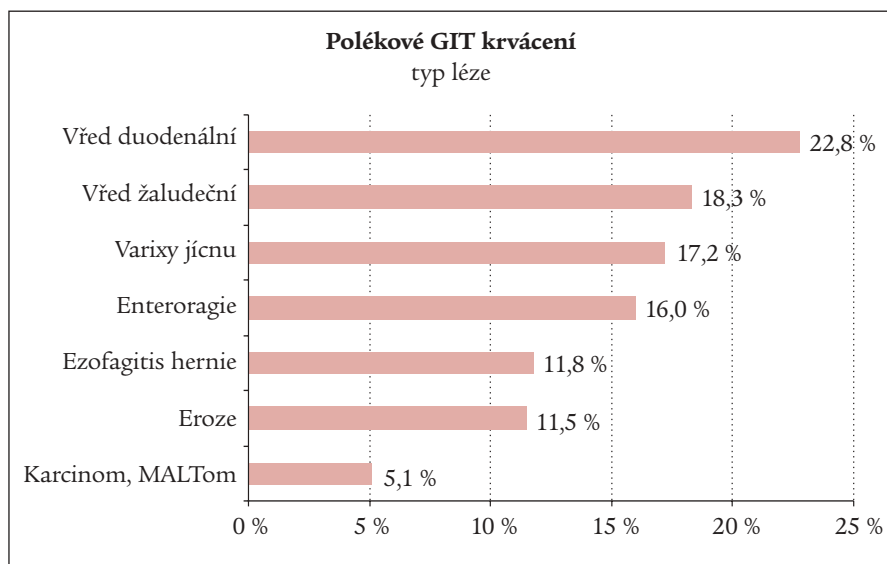
Z výsledků rovněž vyplynulo, že u takto postižených nemocných šlo v mimořádně vysokém procentu o starší jedince (graf 2), u nichž patrně vyšší vulnerabilita žaludeční a střevní sliznice představovala významný přidružený etiologický faktor. Nebyl shledán žádný významný rozdíl v postižení obou pohlaví.

Na grafu 3 je podán přehled jednotlivých druhů protidestičkových léků a antikoagulancií, které krvácivou komplikaci způsobily. Podle předpokladu byl nejčastějším původcem aspirin (17,9 %), následován warfarinem (9,5 %). U warfarinu jsme v 11 případech zaznamenali při příchodu pacienta zcela neměřitelné hodnoty protrombinového času. U 4 dalších nemocných jsme při tomto typu krvácení v průběhu léčby prokázali infiltrativně rostoucí karcinom trávicí trubice – zjištění, o němž již bylo opakovaně v odborné literatuře referováno [11,12]. Heparinová terapie (převážně nízkomolekulární substancí) vedla ke krvácení ve 3,8 %; spíše výjimečně byla tato komplikace pozorována po sulodexidu, indobufenu, tiklopidinu a klopidogrelu (spolu 1,9 %). Použití posledně uvedeného přípravku se nicméně rozšířilo v kardiokirurgii

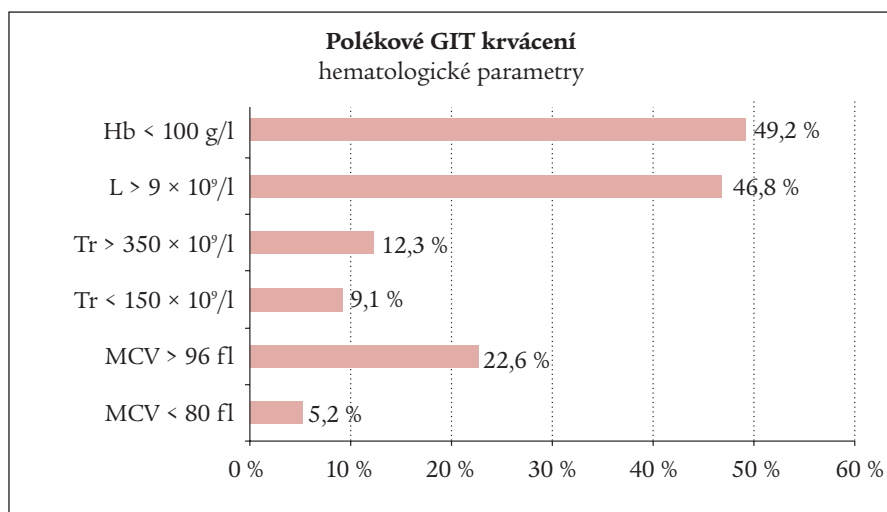
teprve v posledních letech [13]. Pro možnost srovnání je na témže diagramu uvedeno ještě krvácení, projevivší se po jiných léčích, u nichž je porucha koagulace považována za nežádoucí účinek. Šlo především o nesteroidní antirevmatika (15,5 %), podstatně méně často o selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a kortikoidy. Abúzus alkoholu se na krvácení spolu podílel zhruba ve čtvrtině případů.

Následující diagram (graf 4) znázorňuje některé údaje týkající se typu a lokalizace zjištěných lézí, jež přímo způsobily krvácení. Zde je zřejmé, že peptické duodenální a žaludeční vředy zůstávají stále vedoucí příčinou (celkem nad 40 % pozorovaných případů), která byla spojena s hemoragií ve sledované oblasti.

Data uvedená na grafech 5 a 6 shrnují zjištěné hematologické a koagulační parametry u našich krvácejících pacientů léčených substancemi s protidestičkovým či antikoagulačním účinkem. Vyplyvá z nich, že závažnost celkového stavu potvrzuje zvláště přítomnost těžké anémie prokazatelné již při prvním vyšetření bezprostředně po přijetí. Tento nález u většiny pacientů upozorňoval na velikost krevní ztráty, nicméně jedno-



Graf 4. Jednotlivé typy slizničních lézí u polékového akutního krvácení z GIT.



Graf 5. Hematologické parametry akutního polékového krvácení z GIT.

značný hemoragický šok se však při příchodu projevil spíše výjimečně.

Na poměrně vysokém procentu případů s abnormálními hodnotami koagulačních parametrů se kromě předávkování warfarinem podílí i přítomnost hepatopatie u části nemocných (varixy, cirhóza) [14].

Diskuse

Léky se mohou uplatňovat jako příčinný faktor GIT krvácení převážně: 1. inhibicí epitelální cyklooxygenázové aktivity s následnou redukcí protektivního vlivu prostaglandinů a poškozením sliznice; nebo

2. přímou interferencí s normální cestou krevní koagulace.

Je nutno zdůraznit, že indikace k preskripcím výše zmíněných terapeutik významně v posledních letech vzrostly; a to především ze strany kardiologů (síňová fibrilace, trombózy koronárního řečiště, srdeční implantáty), neurologů (mozkové ischemie) a také ortopedů i revmatologů [7,8,15]. U další části nemocných dnes musíme brát v úvahu i samomedikaci, polypragmazi, případně též nedostatečnou kontrolu jinak řádně předepsané léčby [16].

Některé přidružené faktory představují známá a dobře definovaná rizika krvácení z obou částí GIT. Do této kategorie patří především pokročilý věk pacienta [5,11,16], nejrůznější kardiovaskulární afekce (např. aortální stenóza), genetické faktory [17] a anamnesticky zaznamenaná předchozí krvácení téže lokalizace [17,18]. Ve vlastním souboru nemocných se ukázaly jako zvláště významné stáří pacienta a abúzus alkoholu [14,16], riziko dále zvyšovala polymedikace. Při warfarinizaci by u těchto pacientů měla být hodnota INR udržována jen mezi 2,0 až 2,5, případně jen mezi 1,5 až 2,0. Aspirin se jeví u nemocných se síňovou fibrilací ve srovnání s warfarinem jako méně účinný [6,8,18].

Názory týkající se vlivu kortikosteroidů na vyvolání krvácení z GIT jsou v poslední době rozporuplné. Naproti tomu byly popsány případy gastrointestinální hemoragie v souvislosti s aplikací antidepresiv SSRI (inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu), zhoršujících agregaci destiček [19,20]. Toto jsme zaznamenali u 9 nemocných z našeho souboru.

Z pohledu klinika měly předchozí subjektivní nebo objektivní symptomy pro možnou předpověď krvácivé komplikace jen malou cenu. Ve většině případů se vznik hemoragie z GIT neprojevil žádnými varovnými symptomy. Celkově však byla 4týdenní letalita našich pacientů poměrně nízká a dosahovala v celém souboru jen 6,7 % (72 nemocných). Pokud jde o léčbu, vystačili jsme ve většině případů jen s endoskopickým ošetřením krvácející léze a protišokovou terapií u nejtěžších stavů; chirurgický výkon byl indikován jen výjimečně. Určitou perspektivou v konzervativní terapii závažných hemoragií se dle literatury [21] i našich dosud ojedinělých zkušeností zdá být aplikace rekombinantního faktoru VIIa (NovoSeven); u chronických refrakterních stavů vyžadujících trvalou antikoagulaci pak lze zkusit somatostatinové analogon (octreotid) [22].

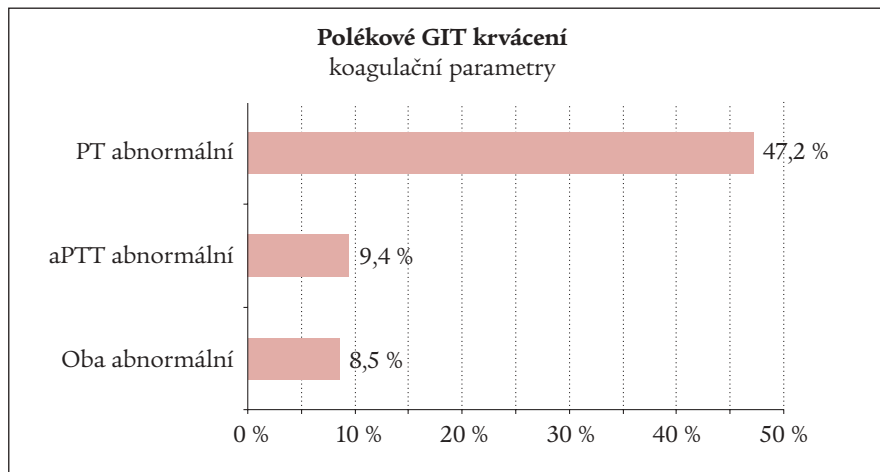
Závěr

Naše výsledky ve svém souhrnu tedy potvrzují poznatky ostatních autorů pokud jde o zvyšující se frekvenci akutního masivního krvácení z gastrointestinálního traktu, způsobeného účinkem předchozího užití antitrombotik a antikoagulancií. Z patologicko-anatomického hlediska je zde nejčastější hemoragickou lézí gastroduodenální vřed, následován krvácením z jícnových varixů a enteroragiemí.

Pro prevenci uvedených typů krvácení je zásadně důležité, aby byla jakákoliv protidestičková nebo antikoagulační léčba důsledně monitorována, a to zejména u starších osob, alkoholiků a pacientů s polymedikací. Před jakoukoliv preskripcí dlouhodobé terapie aspirinem nebo antikoagulancii nebo uvedenými antitrombotiky považujeme proto za nutné vždy individuálně zvážit výhody zvoleného postupu proti jeho eventuálním vedlejším účinkům.

Literatura

- White RH, Beyth RJ, Zhon H et al. Major bleeding after hospitalization for deep venous thrombosis. *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47: 596–560.
- Vazquez A, Del Monte M, Lozano C et al. Haemorrhagic complications from anticoagulant treatment. *Sangre* 1999; 44: 216–221.
- Gallus AS, Baker RI, Chong BH et al. Consensus guidelines for warfarin therapy. *Med J Australia* 2000; 172: 600–605.
- Lee GR. Acute posthemorrhagic anemia. In Lee GR, Foerster J, Lukens J et al. *Wintrobe's Clinical hematology*. Baltimore: Williams & Wilkins 1998: 1485–1488.
- Campbell NRC, Hull RD, Brant R et al. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Int Med* 1996; 156: 857–860.
- Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation. The AFASAK 2 study. *Arch Int Med* 1999; 159: 1322–1328.
- Sachs RA, Smith JH, Kuney M et al. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003; 18: 389–395.



Graf 6. Koagulační parametry akutního polékového krvácení z GIT.

- Smith NL, Psaty BM, Furberg CD et al. Temporal trends in the use of anticoagulants among older adults with atrial fibrillation. *Arch Int Med* 1999; 159: 1574–1578.
- Hylek EM. Complications of oral anti-coagulant therapy: bleeding and non-bleeding, rates and risk factors. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 271–278.
- Krč I, Ehrmann J. Hemolytic anemia in alcohol-induced liver damage. *Blut* 1985; 51: 184.
- Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2000; 133: 687–695.
- McCall KL, MacLaughlin EJ. Warfarin-associated bleeding complication saved life. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 97–101.
- Harker LA, Boissel LP, Pilgrim AJ et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin [CAPRIE]. *Drug Saf* 1999; 21: 325–335.
- Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3189–3196.
- Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–19.
- Farell JL, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Gastroenterol Clin N Amer* 2001; 30: 377–407.
- Bloch A, Ben-Chetrit E, Muszkat M et al. Major bleeding caused by warfarin in a genetically susceptible patient. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 97–101.

- Derry S, Loke KL. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187.
- De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D et al. Association between selective serotonin uptake receptor inhibition and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1081–1082.
- Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B et al. Syndromes hémorragiques sous anti-dépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). A propos de sept cas et revue de la littérature. *Rev Méd Interne (France)* 2000; 21: 152–160.
- Udvardy M, Telek B, Mezey G et al. Successful control of massive coumarol-induced acute upper gastrointestinal bleeding and correction of prothrombin time by recombinant active factor VII (Eptacog-alpha, NovoSeven) in a patient with a prosthetic aortic valve and two malignancies (chronic lymphoid leukaemia and lung cancer). *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2004; 15: 265–267.
- Blich M, Fruchter O, Edelstein S et al. Somatostatin therapy ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angiodysplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 801–803.

prof. MUDr. Ivo Krč, DrSc.
www.fnol.cz
e-mail: ivo.krc@fnol.cz

Doručeno do redakce: 11. 3. 2005
Přijato k otištění: 11. 3. 2005