

Klinicky manifestní gastrointestinální krvácení u koronarografovaných nemocných

V. Kojecký, Z. Coufal

Interní klinika IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta doc. MUDr. Čestmír Číhalík, CSc.

Souhrn: *Cíl:* Cílem práce bylo zhodnotit výskyt akutního krvácení do horní části zažívacího traktu u nemocných po koronarografii a jeho možné zdroje. *Soubor nemocných a metodika:* Autoři retrospektivně hodnotili výskyt akutního krvácení do horní části zažívacího traktu u 5 955 osob (3 684 mužů, 2 271 žen) po dobu hospitalizace pro koronarografii a výskyt potenciálních zdrojů krvácení v horní části zažívacího traktu u části nekrvácících. *Výsledky:* Ke krvácení do zažívacího traktu došlo u 9 osob, průměrně za $3,4 \pm 3,6$ dne od výkonu (medián 1,0 dne) s 33% mortalitou. Ve 4 případech (44 %) byl nalezen vřed bulbu duodena nebo bulbitida, 1krát ezofagitida (11 %), 1krát varixy jícnu, 1krát karcinom žaludku a ve 2 případech nebylo možno zdroj zjistit. Osoby s krvácením byly významně starší než nekrvácící ($73,6 \pm 4,4$ roku vs $65,8 \pm 10,6$ roku, $p < 0,001$). Léčba klopido-grelem nebo abcximabem nebyla spojena s vyšším výskytem krvácení ($p > 0,05$). U 42 osob bez krvácení byla gastrokopicky nalezena patologie: ezofagitida (31 %), afty a vředy žaludku (36 %), vředy duodena (21 %), polypy žaludku (12 %), varixy jícnu (2 %). Afty, vředy žaludku i duodena byly významně častější u osob užívajících pravidelně kyselinu acetylsalicylovou ($p < 0,025$). *Závěr:* Krvácení do horní části zažívacího traktu není u osob v krátkém odstupu po koronarografii časté, má však vysokou mortalitu. Nejčastějším zdrojem časného krvácení jsou peptické léze gastroduodena vzniklé nejspíše v důsledku předchozí léčby kyselinou acetylsalicylovou.

Klíčová slova: krvácení do gastrointestinálního traktu – koronarografie – kyselina acetylsalicylová

Clinically manifest gastrointestinal bleeding in patients subject to coronary angiography

Summary: *Patient set and methodology:* The authors evaluated the incidence of acute bleeding from the upper gastrointestinal tract in 5,955 patients (of which 3,684 men and 2,271 women) during hospitalisation for coronary angiography, and the incidence of potential sources of bleeding from the upper gastrointestinal tract in the patients without bleeding. *Results:* Bleeding occurred in 9 persons, within 3.4 ± 3.6 days of the coronary angiography (the median of 1.0 day), with a 33 % mortality rate. An ulcer of the duodenal bulbus or bulbitis were detected in four cases (44 %), esophagitis in one case (11 %), esophageal varices in one case, stomach carcinoma in one case, and the source of bleeding could not be detected in 2 cases. Patients with bleeding were significantly older than those without bleeding (73.6 ± 4.4 years vs. 65.8 ± 10.6 years, $p < 0.001$). Treatment with clopidogrel or abciximab was not associated with a higher incidence of bleeding ($p > 0.05$). In 42 patients without bleeding, the following pathologies were detected by gastroscopy: esophagitis (31 %), mouth and stomach ulcers (36 %), duodenal ulcers (21 %), (12 %), esophageal varices (2 %). The incidence of mouth ulcers, stomach ulcers and duodenal ulcers was significantly higher in patients taking acetylsalicylic acid on a regular basis ($p < 0.025$). *Conclusion:* Bleeding from the upper gastrointestinal tract is not frequent shortly after coronary angiography, but the related mortality is high. The most frequent source of bleeding are duodenal peptic lesions most likely caused by previous treatment by acetylsalicylic acid.

Key words: bleeding from gastrointestinal tract – coronary angiography – acetylsalicylic acid

Úvod

Koronarografie patří mezi základní diagnostické metody moderní kardiologie. Asi ve 40 % případů nejde o výkon pouze diagnostický, protože následuje implantace stentu či jiný zásah na koronární tepně. Ke snížení rizika trombotického uzávěru intervenovaného místa je používána řada farmak s antiagregačním a antikoagulačním účinkem, kyselina acetylsalicy-

lová (ASA), tiklopidin, klopido-grel, hepariny, abcximab aj. Jejich působení na hemostázi je systémové, spojené se zvýšeným nebezpečím nežádoucího krvácení, včetně krvácení do zažívacího traktu [9]. Riziko gastrointestinálního krvácení u koronarografovaných může dále zvyšovat skutečnost, že výkony jsou často prováděny u starých nemocných, hemodynamicky nestabilních s humorální stre-

sovou odezvou, která zhoršuje prokrvení splanchniku.

Cílem práce je zhodnotit výskyt akutního krvácení do horní části zažívacího traktu (GIK) u nemocných po koronarografii a jeho možné zdroje.

Soubor nemocných a metodika

Autoři retrospektivně hodnotili výskyt manifestního GIK (projevujícího se jako hematemaze nebo melena) po

Tab. 1. Příčiny krvácení a úmrtí u osob s krvácením.

Nález	Počet	Úmrtí
Vředy duodena, bulbitida	4	
Ezofagitida	1	
Karcinom žaludku	1	
Jícnové varixy	1	Ano
Nevyšetřeno	2	Ano

dobu hospitalizace u osob po koronarografii. Vyhodnocována byla dále případná souvislost mezi krvácením a podáním klopido-grelu, abciximabu a věkem nemocných. Využito bylo údajů z registru centra Intervenční kardiologie Krajské nemocnice T. Bati ve Zlíně z let 2003–2005. Soubor tvořilo celkem 5 955 osob, 3 684 mužů a 2 271 žen. Průměrný věk souboru byl $65,8 \pm 10,6$ roku (20–97 let). Čistě diagnostický výkon byl proveden u 3 644 osob (61 %), u 241 osob (4 %) byl doplněn angioplastikou a u 2 070 (35 %) byl implantován minimálně 1 koronární stent. U 945 osob byl výkon proveden jako direktní, pro infarkt myokardu. Po intervenčním výkonu byli nemocní léčeni ASA (100 mg/den), klopido-grelem (75 mg/den, 2 032 osob), abciximabem (bolus 0,25 mg/kg, následně 0,125 µg/kg/min, po 12 hod, 123 osob) či nízkomolekulárním heparinem a jejich kombinacemi. Doba hospitalizace po výkonu činila 3–21 dní.

Ze skupiny koronarografovaných bez manifestního krvácení bylo během hospitalizace endoskopicky vyšetřeno 85 osob. Důvodem byly zažívací obtíže, diferenciální diagnóza bolesti na hrudi, váhového úbytku, vysoká sedimentace, anémie. V této skupině byla hodnocena souvislost mezi endoskopickým nálezem a léčbou ASA nebo jinými nesteroidními antiflogistiky (NSA).

Ke statistickému vyhodnocení byl použit χ^2 - a T-test. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné.

Tab. 2. Endoskopické nálezy u nekrvácících a jejich vztah k léčbě kyselinou acetylsalicylovou.

Endoskopický nález	Počet	ASA	
		Ano	P
Vředy duodena, bulbitida	11	10	0,01*
Ezofagitida	13	6	NS
Afty žaludku	9	7	NS
Vředy žaludku	6	5	NS
Polyp žaludku	5		
Vředy a afly žaludku			0,025*

* – významné

ASA – kyselina acetylsalicylová

Výsledky

Gastrointestinální krvácení se po výkonu objevilo celkem u 9 osob (0,15 %). K jeho manifestaci došlo průměrně za $3,4 \pm 3,6$ dne od výkonu, s mediánem 1,0 dne. U 7 krvácících byla provedena gastroskopie. Ve 4 případech (44 %) byl příčinou krvácení vřed bulbu duodena nebo bulbitida, u 1 nemocného ezofagitida (11 %), 1krát varixy jícnu, 1krát karcinom žaludku. Ve 2 případech nebyl zdroj zjištěn pro krátký časový odstup od krvácení do úmrtí a z provozně-technických důvodů nebylo možné ani sekční ověření. 3 osoby (33,3 %) na krvácení zemřely (tab. 1). Acetylsalicylovou kyselinu pravidelně užívaly 3 osoby, z toho 2 se zjištěným vředem duodena. Anamnéza vředové choroby gastroduodena byla přítomna u 1 osoby. Osoby s krvácením byly významně starší ($73,6 \pm 4,4$ roku, $p < 0,001$) než osoby nekrvácící ($65,8 \pm 10,6$ roku). Nezjistili jsme, že by u léčených klopido-grelem nebo abciximabem bylo krvácení významně častější ($p > 0,05$).

Skupina bez gastrointestinálního krvácení

35 osob ze všech vyšetřených bez GIK (45,8 %) užívalo před koronarografií pravidelně ASA (100 mg/den), 5 osob (5,8 %) NSA a kombinaci ASA a NSA 2 osoby (2,3 %). Anamnéza vředové choroby byla zjištěna u 11 (12 %) osob a 8 z nich (9 %) užívalo pravidelně ASA. Přesto u 6 z nich byl endoskopický

nález na gastroduodenu normální. Inhibitory protonové pumpy pravidelně užívalo celkem 5 osob, z toho ve skupině nemocných s anamnézou vředové choroby osoby 3.

Patologický nález na gastroduodenu byl nalezen u 42 nemocných (49,4 %). Přehled nálezů je uveden v tab. 2. U 1 nemocného se vyskytl současně vřed bulbu duodena a ezofagitida.

U osob léčených ASA se významně častěji vyskytla bulbitida, vředy duodena ($p = 0,01$) a vředy žaludku, aftózní gastropatie ($p = 0,025$). Ještě výraznější byla souvislost s medikací ASA, pokud byla hodnocena na sloučené skupině diagnóz – vředy duodena, bulbitida, afly žaludku a vředy žaludku ($p < 0,005$). Přítomnost ezofagitidy s medikací ASA nekorelovala ($p > 0,05$). Osoby s ulcerací duodena, bulbitidou byly nejmladší ($46,0 \pm 16,7$ roku), nejstarší byla skupina s aftami žaludku ($63,0 \pm 13,6$ roku). Rozdíly ve věku nebyly mezi skupinami v žádném z případů významné (graf).

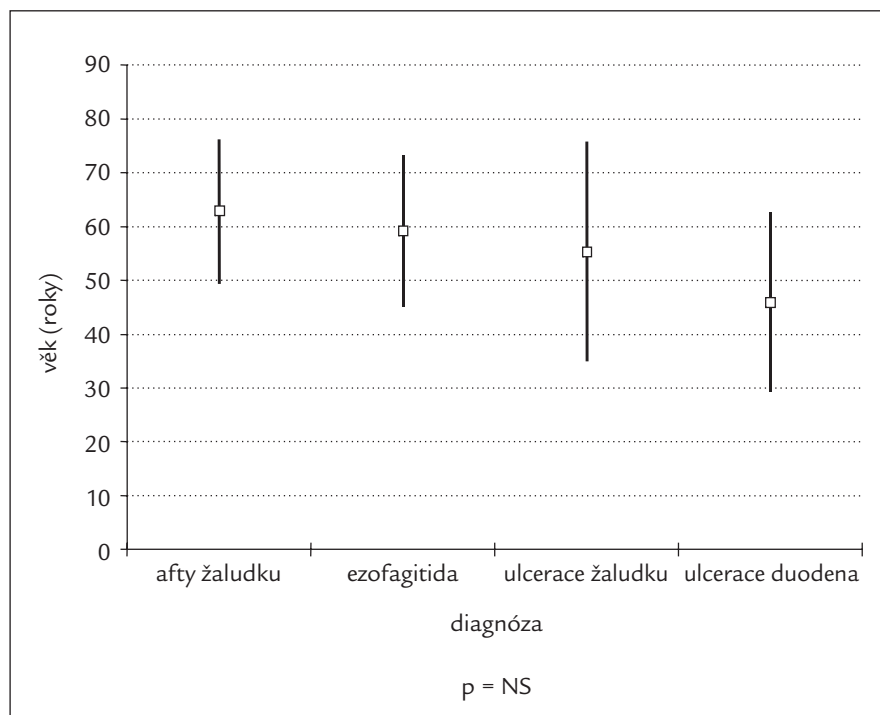
Diskuse

Při zmínce o krvácení záhy po koronarografii se všeobecně předpokládá lokální komplikace, krvácení z místa punkce tepny. Krvácení do zažívacího traktu není vnímáno jako komplikace častá. Jaký je jeho výskyt záhy po výkonu, není přesně známo. U osob po kardiokirurgickém výkonu (např. bypass) je v pooperačním období

gastrointestinální krvácení zaznamenáno v 0,3–3 % [21]. U osob užívajících kombinovanou antikoagulační terapii, ať duální (kyselina acetylsalicylová, klopido-grel) nebo trojkombinaci s warfarinem, je popisováno až u 1/10 léčených [14]. Výskyt krvácení je v těchto pracích však hodnocen za delší časový interval, minimálně několika měsíců, což znemožňuje porovnání s našimi údaji. Sami jsme sledovali výskyt gastrointestinálního krvácení po dobu maximálně 3 týdny od výkonu. Oproti výchozím předpokladům není námi zjištěná četnost GIK za tuto dobu vysoká. Pokud však ke krvácení došlo, mělo vysokou mortalitu, významně vyšší než má krvácení v běžné populaci (1/3 vs 1/10) [5,16] a obdobnou, jako má krvácení vzniklé za hospitalizace u kriticky nemocných [2,3].

Hlavní rizikové faktory krvácení do horní části gastrointestinálního traktu jsou všeobecně známy. Vyšší věk (nad 70 let), komorbidita, anamnéza vředové choroby gastroduodena, anamnéza gastrointestinálního krvácení, kouření, konzumace alkoholu, užívání nesteroidních antiflogistik. U hospitalizovaných osob riziko krvácení dále zvyšuje přítomnost koagulopatie, pobyt na jednotce intenzivní péče, umělá ventilace [2,17], více jsou ohroženy osoby se srdečním selháním a hypotenzí [7]. Společným etiologickým momentem tohoto typu gastrointestinálního krvácení je různý stupeň orgánové hypoperfuze a splanchnické ischemie. V našem souboru je tato příčina krvácení málo pravděpodobná. Ve skupině krvácejících nebylo významné srdeční selhání přítomno (max. stupně NYHA II) a direktní koronarografie, při níž lze předpokládat významnější hemodynamickou nestabilitu s hypotenzí, byla provedena jen u 1 krvácejícího.

Za druhý nejvýznamnější rizikový faktor, po krvácení v anamnéze, jsou považována nesteroidní antiflogistika. Relativní riziko kolísá podle druhu



Graf. Věkové rozložení (medián $\pm$ 1 SD) podle endoskopického nálezu u nekrvácejících.

NSA od 2,5 do 8,0 [12]. Nejčastěji užívaným lékem této skupiny, zvláště u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, je kyselina acetylsalicylová. Při dlouhodobém užívání ASA riziko gastrointestinálního krvácení stoupá 2–3násobně [4]. Pokud ji užívají osoby s anamnézou GIK, až u 15 % z nich krvácení do roku recidivuje [10]. Nežádoucí gastrointestinální působení lze omezit snížením dávky ASA, ale bez toho, že by existovala prahová bezpečná dávka, se zachovalým antiagregačním účinkem. Ještě v množství 75 mg/den je riziko krvácení dvojnásobné [19]. Podávání dalších antikoagulancií, klopido-grelu, tiklopidinu či warfarinu pravděpodobnost krvácení dále zvyšuje. Např. kombinace warfarinu a NSA zvyšuje relativní riziko krvácení na 9,4 a kombinace ASA a thienopyridinů až na 16,4 [12,20]. Ze studie CURE vyplývá, že rizikovost takové kombinace, klopido-grel/ASA, je dána ulcerogenním efektem ASA, závislým na dávce [15]. Proto byla, zvláště pro ohrožené osoby, doporučena jako bezpečná alternativa léčba pouze klopido-grelem [1].

Objevují se však práce, které ukazují, že ani monoterapie klopido-grelem nemusí být bezpečná. U osob s anamnézou gastrointestinálního krvácení, léčených dlouhodobě klopido-grelem, byl zjištěn významně vyšší výskyt GIK (22 % vs 0 %) [13]. Vyšší riziko krvácení po léčbě klopido-grelem (relativní riziko 2,8) bylo pozorováno i v další studii [12]. Příčina není jasná. Mimo antikoagulačního působení klopido-grelu, které odkryje asymptomatické vředy, se spekuluje o jeho negativním vlivu na hojení vředů [3].

V naší práci jsme souvislost mezi krvácením a podáváním klopido-grelu nenalezli. Tento výsledek ji však nevylučuje. Zvýšené riziko krvácení bylo ve studiích zjištěno za delší období léčby. Doba našeho sledování byla krátká a celkový počet hodnocených krvácení nízký.

Průměrná doba do krvácení byla v našem případě 3 dny s mediánem jen 1 den. Je to interval velmi krátký pro krvácení z nově vzniklých lézí. Spíše půjde o krvácení z už přítomných zdrojů, které kombinovaná antikoagulace může demaskovat. Tuto před-

stavu podporují endoskopické nálezy u nekrvácících. Jde o selektovanou skupinu symptomatických nemocných, čemuž odpovídá i vysoký výskyt nálezů na gastroduodenu. Četnost patologických nálezů bude u asymptomatických osob nižší. Jednoznačně zde dominovaly peptické léze gastroduodena a afy žaludku. Všechny se významně častěji vyskytly u osob pravidelně užívajících ASA.

Nápadná je podobnost ve výskytu peptických lézí gastroduodena mezi krvácícími a nekrvácícími. Nabízí se proto domněnka, že u našich nemocných došlo ke krvácení z už preexistujících lézí gastroduodena, vzniklých následkem předchozí léčby ASA.

Pro prevenci vzniku a krvácení bylo v těchto případech navrhováno více strategií. Doplnění H_2 -blokátorů, kombinace s prostaglandiny, záměna ASA za klopido-grel, či kombinací léčba ASA a inhibitoru protonové pumpy. V současnosti se jako nejefektivnější jeví kombinace ASA s inhibitorem protonové pumpy [8,11].

Problematickou vztahu *Helicobacter pylori* (HP) a NSA indukovaných lézí provází řada nedostatečně zodpovězených otázek. Je HP dispozičním faktorem vzniku vředů a krvácení z nich? Má eradikace HP protektivní účinek? Výsledky jednotlivých studií konzistentní výsledky nepřinesly. V metaanalýze Huanga et al [6] hodnotící výsledky 463 prací se HP ukázal spolu s NSA jako nezávislý rizikový faktor zvyšující pravděpodobnost vzniku vředu a krvácení z něj. Nezdá se, že by eradikace HP zásadně zlepšovala hojení vředů a její preventivní vliv na vznik NSA vředů je menší než při podávání inhibitorů protonové pumpy [18].

Námi zjištěný výskyt krvácení do horní části zažívacího traktu u osob po koronarografii není vysoký. Velká mortalita tohoto krvácení ukazuje na nutnost pečlivého zvažování indikace

kombinační terapie ASA a antikoagulantů u osob s anamnézou GIK a rizikem NSA gastropatie a na jejich další pečlivé monitorování.

Literatura

1. Braunwald E, Altman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 1893–1900.
2. Cook DJ, Fuller HJ, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 6: 377–381.
3. Cryer B. Reducing the risk of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies. *N Engl J Med* 2005; 3: 287–289.
4. Derry S, Kong LY. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–1187.
5. Dítě P et al. Akutní stavy v gastroenterologii. 1. ed. Praha: Galén 2005.
6. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *The Lancet* 2002; 359: 14–22.
7. Christenson JT, Schnuziger M, Maurice J et al. Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 899–906.
8. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–449.
9. Krč I, Krčová V. Antitrombotická léčba v etiologii akutní posthemoragické anémie. *Vnitř Lék* 2005; 51: 873–877.
10. Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033–2038.
11. Lai KC, Chu KM, Hui WM et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 7: 860–865.
12. Lanás A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo M et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006; 12: 1731–1738.
13. Ng FH, Wong SY, Chany CM et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 4: 443–449.
14. Orford JL, Fasseas P, Melby S et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 3: 463–467.
15. Peters RJG, Mehta SR, Keith AA et al. Effect of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–1687.
16. Rockall TA, Logan RFA, Delvin HB et al. Incidence and mortality from acute upper gastrointestinal hemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995; 311: 222–226.
17. Schuster DP, Eowley H, Feinstein S et al. Risk of the upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 4: 623–630.
18. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 12: 1411–1418.
19. Weil J, Collin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–830.
20. Younossi ZM, Strum WB, Schatz RA et al. Effect of combined anticoagulation and low-dose aspirin treatment on upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997; 1: 79–82.
21. Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL et al. Predictors of gastrointestinal complications in cardiac surgery. *Tex Heart Inst J* 2000; 33: 93–99.

MUDr. Vladimír Kojecský, Ph.D.

www.bnzlin.cz

e-mail: kojecsky@bnzlin.cz

Doručeno do redakce: 11. 9. 2006

Přijato po recenzi: 14. 12. 2006